

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. 19,0.

Усл. печ. л. 19,7.

Уч.-изд. л. 19,0.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2024

Том 102, № 11–12

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Г.Г. БОРЩЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

В.В. ДАЛИНИН — д-р мед. наук. проф.

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

М.Л. ЗУБКИН — д-р мед. наук, проф.

А.А. ЗАЙЦЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

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

М.Ш. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук, проф.

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

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

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

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

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

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

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

Д.Н. ПАНФИЛОВ — д-р мед. наук, проф.

М.Б. ПАЦЕНКО — д-р мед. наук,
доцент

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

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

О.А. РУКАВИЦЫН — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

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

В.И. СТЕКЛОВ — д-р мед. наук, доцент

Н.И. СТУКЛОВ — д-р мед. наук

Н.И. СЮЧ — д-р мед. наук, проф.

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

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

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

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

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

М.В. ШИПИЛОВ — д-р мед. наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

МОСКВА, «Медицинское информационное агентство», 2024

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, № 11–12

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

Deputy chief editor I.N. BOKAREV — MD, PhD, DSc, prof.

Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc,
prof.

G.G. BORCHEV — MD, PhD, DSc, prof.

O.I. VINOGRADOV — MD, PhD, DSc, prof.

V.V. DALININ — MD, PhD, DSc, prof.

N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

A.A. ZAITSEV — MD, PhD, DSc, prof.

M.L. ZUBKIN — MD, PhD, prof.

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

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

P.A. KOVALENKO — MD, PhD, DSc, prof.

M.Sh. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

P.E. KRAINUKOV — MD, PhD, docent

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

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

I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

D.N. PANFILOV — MD, PhD, DSc, docent

M.B. PATSENKO — MD, PhD, DSc, docent

S.N. PEREKHODOV — MD, PhD, DSc,
prof., corresponding member of RAS

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

O.A. RUKAVITSYN — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc,
prof.

V.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc,
prof.

V.I. STEKLOV — MD, PhD, DSc

N.I. STUKLOV — MD, PhD, DSc, docent

N.I. SUCH — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

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

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

M.V. SHIPILOV — MD, PhD, DSc

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

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

N.N. BOROVKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhniy Novgorod)

A.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)

E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Erevan, Armenia)

A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)

K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

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

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

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

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

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

MOSCOW, Medical Informational Agency, 2024

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

Демьяненко А.В., Варавин Н.А., Сантаков А.А., Суржиков П.В. Нестабильные атеросклеротические бляшки: от патогенеза к диагностике

793

Панова Е.И., Морозова Е.П., Конышева М.С. Механизмы формирования и прогрессирования кардиоваскулярной патологии при ожирении

800

Лаптей А.А., Кильмаева К.С., Герасименко М.Ю., Гамидова С.Н., Никулина Е.С., Кривова Т.А. Современные методы неинвазивной диагностики и профилактики меланомы

812

Мельников А.П., Московкина Е.И., Гасанова К.С. Профилактика тромбозов в онкогинекологии

824

Оригинальные исследования

Бояринцев В.В., Молохоев Е.Б., Ардашев В.Н., Исаева Т.В. Прогноз исходов ишемических инсультов с острой окклюзией крупного церебрального сосуда после эндоваскулярной тромбэктомии

831

Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии при хронической обструктивной болезни легких

840

Прибылов В.С., Маль Г.С. Прогностическая оценка артериальной ригидности, легочной гипертензии и толщины эпикардального жира у коморбидных больных

848

Ермаков В.С., Кравчук В.Н., Порембская О.Я. Респираторные исходы и предикторы развития дыхательной недостаточности при хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов, перенесших COVID-19

854

Бобылева Т.А., Ткаченко С.Б. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема прямых антикоагулянтов

862

Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Дряженкова И.В., Бутусова С.В., Ильин М.В., Четвертакова Ж.Е. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний и коморбидных состояний

868

Щербинина Н.В., Широков Е.А. Инфекционный фактор в этиологии и патогенезе хронических заболеваний

874

Хазова Е.В., Булашова О.В. Траектории отдаленного исхода сердечной недостаточности при сопутствующей хронической болезни почек: значение высокочувствительного С-реактивного белка

880

Ваганов А.Г., Лисицкий Д.А., Гавриленко А.В. Рациональность проведения дистальной гибридной реконструкции в зависимости от степени атерокальциноза артерий голени

888

Reviews and lectures

Demyanenko A.V. Varavin N.A., Santakov A.A., Surzhikov P.V. Unstable atherosclerotic plaques: from pathogenesis to diagnosis

Panova E.I., Morozova E.P., Konysheva M.S. Mechanisms of formation and progression of cardiovascular pathology in obesity

Laptei A.A., Kilmaeva K.S., Gerasimenko M.Yu., Gamidova S.N., Nikulina E.S., Krivova T.A. Modern methods of non-invasive diagnosis and prevention of melanoma

Melnikov A.P., Moskovkina E.I., Gasanova K.S. Prevention of thrombosis in gynecological oncology

Original investigations

Boyarintsev V.V., Molokhoev E.B., Ardashev V.N., Isaeva T.V. Prognosis of ischemic stroke outcomes with acute occlusion of a large cerebral vessel after endovascular thrombectomy

Zinnatullina A.R., Khamitov R.F. Markers of bacterial infection and features of antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease

Pribylov V.S. Mal G.S. Prognostic estimation of arterial stiffness, pulmonary hypertension and epicardial fat thickness in comorbid patients

Ermakov V.S., Kravchuk V.N., Porembskaya O.Y. Respiratory outcomes and predictors of respiratory failure development during surgical myocardial revascularisation in patients who underwent COVID-19

Bobyleva T.A., Tkachenko S.B. Intravascular platelet activity in patients with atrial fibrillation while taking direct anticoagulants

Shilkina N.P., Yunonin I.E., Dryazhenkova I.V., Butusova S.V., Ilyin M.V., Chetvertakova J.E. Endothelial dysfunction in pathogenesis of immunoinflammatory diseases and comorbidities

Shcherbinina N.V., Shirokov E.A. Infectious factor in etiology and pathogenesis chronic diseases

Khazova E.V., Bulashova O.V. Trajectories of long-term outcome of heart failure with concomitant chronic kidney disease: the significance of high-sensitivity C-reactive protein

Vaganov A.G., Kuznetsov M.R., Lisitsky D.A., Gavrilenko A.V. Rationale for performing distal hybrid reconstruction of the lower leg arteries depending on the degree of atherocalcinosis

Бокарев М.И., Мамыкин А.И., Менастриа А., Белов Д.Ю., Аракелов А.В., Демьянов А.И., Столярчук Е.В., Соколов Р.А., Антонов О.Н., Синявин Г.В., Гараев Ю.А. Значение темпов развития гнойного перитонита для пациентов с острой хирургической патологией

894

Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения в зависимости от типа овариального ответа на стимуляцию

901

В помощь практическому врачу

Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Большие и гигантские язвы желудка: факторы риска и особенности дифференциальной диагностики

908

Заметки и наблюдения из практики

Баксиян Г.А., Завьялов А.А. Доброкачественная метастазирующая лейомиома легких

912

Романова Л.П., Альпидовская О.В. Синдром Целена–Геллерстедта с развитием микрокровоизлияний в легкие после повторного инфицирования SARS-CoV-2

916

Дискуссия

Альшеевский В.В., Абашиин В.Г. Медицинская помощь или медицинская услуга?

920

История медицины

Моргошия Т.Ш., Калашишникова В.Д., Сыроеждин Н.А. Памяти профессора Иоганна (Йоханна) Микулича-Радецкого (1850–1905) — крупнейшего абдоминального хирурга с мировым именем и ученика Теодора Бильрота (к 150-летию со дня операции Владимирова-Микулича, 1873–2023 гг.)

923

Абашиин В.Г., Безменко А.А., Бескровный С.В., Захаров И.С., Гайворонских Д.И. Георгий Ермолаевич Рейн: Академик и первый министр здравоохранения России (к 170-летию со дня рождения)

929

Некролог

Памяти Михаила Михайловича Кнопова

935 In memory of Mikhail Mikhailovich Knopov

Указатель статей, опубликованных в журнале в 2024 году

Index of articles published in the journal in 2024

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

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

НЕСТАБИЛЬНЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ БЛЯШКИ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ДИАГНОСТИКЕ

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

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

Последние научные достижения значительно улучшили понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза атеросклероза. При этом по-прежнему существует необходимость систематизировать эти данные. Имеется множество факторов, которые действуют как индукторы воспалительного процесса при атеросклерозе, включая старение эндотелия сосудов, метаболические дисфункции, аутоиммунные и, в некоторых случаях, инфекционные факторы повреждения. В клинической картине атеросклероза важно своевременно диагностировать признаки дестабилизации атеросклеротической бляшки, так как нестабильные бляшки подвержены разрыву, что может привести к развитию жизнеугрожающих осложнений (инсульта, инфаркта и т.д.). Поэтому актуальны поиск и выявление молекулярных маркеров и инструментальных методов, отражающих процессы, связанные с дестабилизацией бляшек, особенно для пациентов с бессимптомным течением заболевания.

Ключевые слова: нестабильная атеросклеротическая бляшка; коронарные артерии; каротидный атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; матриксные металлопротеиназы; белок S100.

Для цитирования: Демьяненко А.В., Варавин Н.А., Сантаков А.А., Суржиков П.В. Нестабильные атеросклеротические бляшки: от патогенеза к диагностике. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):793–799.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-793-799>

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

Alexey V. Demyanenko¹, Nikita A. Varavin², Alexander A. Santakov², Pavel V. Surzhikov²

UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES: FROM PATHOGENESIS TO DIAGNOSIS

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

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

Recent scientific advancements have significantly improved the understanding of the molecular mechanisms underlying the pathogenesis of atherosclerosis. However, there remains a need to systematize this data. Numerous factors act as inducers of the inflammatory process in atherosclerosis, including endothelial aging, metabolic dysfunctions, autoimmune factors, and, in some cases, infectious damage. In the clinical picture of atherosclerosis, it is crucial to timely diagnose signs of destabilization of atherosclerotic plaques, as unstable plaques are prone to rupture, which can lead to life-threatening complications (such as stroke, myocardial infarction, etc.). Therefore, the search for and identification of molecular markers and instrumental methods reflecting the processes associated with plaque destabilization are particularly relevant for patients with asymptomatic disease progression.

Key words: unstable atherosclerotic plaque; coronary arteries; carotid atherosclerosis; cardiovascular diseases; matrix metalloproteinases; S100 protein.

For citation: Demyanenko A.V. Varavin N.A., Santakov A.A., Surzhikov P.V. Unstable atherosclerotic plaques: from pathogenesis to diagnosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):793–799. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-793-799>

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

Received 23.03.2024

Accepted 23.04.2024

Современные клинические данные показывают, что несмотря на постоянные усилия по разработке новых методов лечения и клинических подходов, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются одной из ведущих причин смертности во всем мире. Диагностика нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ) представляет собой актуальную и важную тему современной медицины. Нестабильные бляшки играют решающую роль в развитии острых сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт [1–4]. Однако точная диагностика сложна из-за их изменчивости

и потенциальной неоднородности. В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в области методов диагностики нестабильных АСБ. В данном обзоре мы рассмотрим различные аспекты данной проблемы, а также представим обзор актуальных методов исследований, направленных на раннюю диагностику и стратегию контроля нестабильных АСБ.

Этиология и патогенез атеросклероза в коронарных артериях

Известно, что атеросклеротические бляшки состоят из трех основных компонентов:

- клеток, включая гладкомышечные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты;
- экстрацеллюлярного матрикса, включающего коллаген, эластические волокна, протеогликаны;
- липидов, которые могут локализоваться внутри- и внеклеточно [5].

В настоящее время нет единой теории патогенеза, которая объясняла бы все механизмы развития атеросклероза, поэтому правильным будет считать, что атеросклероз представляет собой многофакторное иммуновоспалительное заболевание, в основе которого лежат процессы дисфункции эндотелия, пролиферации и изменения сократимости гладкомышечных клеток, вазоспазм, нарушение микроциркуляции, а также воспаленные сосудистой стенки [6].

Патогенез АСБ предполагает дисфункцию эндотелия, проявляющуюся повышением проницаемости и адгезивности, увеличением секреции прокоагулянтов и сосудосуживающих веществ. Этот процесс способствует инфильтрации интимы моноцитами, которые, трансформируясь в макрофаги, осуществляют захват окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с последующим превращением в пенистые клетки, дающие начало липидным полоскам — первой морфологической стадии атеросклеротических бляшек [5]. Вместе с моноцитами в интиму мигрируют и накапливаются Т-лимфоциты. Под влиянием фактора роста фибробластов, фактора некроза опухоли происходит интенсивная пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК). ГМК, в свою очередь, продуцируют соединительнотканную основу будущей бляшки (коллаген, эластин, гликозаминогликаны) и приобретают способность к захвату модифицированных ЛПНП путем прямого эндоцитоза, что приводит к накоплению в них эфиров холестерина. По мере созревания соединительной ткани количество клеточных элементов уменьшается, одновременно коллагеновые волокна утолщаются и формируется соединительнотканная капсула АСБ, окружающая ее ядро [7] (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

Атеросклеротические бляшки имеют различную устойчивость к повреждению, соответственно, принято их разделять на стабильные и нестабильные, однако критерии остаются неоднозначными [8].

Характеристики нестабильной атеросклеротической бляшки:

- тонкая фиброзная капсула с эрозиями, микрокровотечениями из тонкостенных сосудов бляшки, что и способствует тромбообразованию на ее поверхности;
- большое липидное ядро, занимает более 40% от площади ее поперечного сечения;
- активный воспалительный процесс и инфильтрация покрышки макрофагами, которые способствуют разрушению атеросклеротической бляшки и тромбообразованию на ее поверхности;
- высокая степень сопутствующего стеноза [9].

Высокое содержание липидов, признаки воспаления, малое количество коллагена и гладкомышечных клеток,

тонкая покрышка являются признаками нестабильности АСБ. Однако и в стабильных АСБ эти признаки также могут присутствовать в той или иной степени выраженности [10].

Роль макрофагов в патогенезе атеросклеротической бляшки

Локальные воспалительные реакции при атеросклерозе активируют различные клетки в пределах атеросклеротического поражения. Повышенные уровни модифицированных или окисленных ЛПНП вызывают миграцию значительного количества моноцитов в область АСБ под эндотелиальными клетками артериальной стенки [11]. Воспалительное микроокружение поражения индуцирует проникновение моноцитов в артерии и дифференцировку в макрофаги. Затем макрофаги фагоцитируют модифицированные липопротеины, превращаются в пенистые клетки и в конечном итоге образуют атеросклеротические бляшки. Воспалительные макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины и индуцируют воспаление [12]. Следовательно, в зону поражения дополнительно мигрирует больше моноцитов, и накопление пенистых клеток в результате приводит к образованию некротического ядра хронического атеросклероза. Макрофаги играют важную роль в фагоцитозе некротических клеток в бляшках; про- и противовоспалительные макрофаги усугубляют или облегчают течение заболевания соответственно. К настоящему времени в АСБ идентифицированы различные подклассы макрофагов на основе их поверхностных маркеров, функций и продукции цитокинов (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки) [13].

Известно, что кристаллы холестерина, провоспалительные цитокины и окисленные ЛПНП индуцируют провоспалительные М1-макрофаги. Провоспалительные М1-макрофаги секретируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкины — IL-1β, IL-6, IL-12 и IL-23. Макрофаги М1 являются основной популяцией воспалительных макрофагальных клеток в липидных ядрах [14].

Альтернативно активированные М2-макрофаги, поляризованные локально или мигрирующие из циркулирующего пула, продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и TGF-β, и обладают высокой фагоцитирующей способностью разрушать мертвые клетки.

Лабораторная диагностика нестабильных атеросклеротических бляшек

Матриксные металлопротеиназы. На сегодняшний день достоверно установлено присутствие матриксных металлопротеиназ (ММП) в активных атеросклеротических бляшках. Исследования как на животных, так и на образцах коронарного атеросклероза у человека демонстрируют совместную локализацию ММП-9 и ММП-3 в краях атеросклеротических бляшек [15]. Найденные ММП часто связаны с воспалительными клетками, такими как макрофаги или Т-лимфоциты. Локализация ММП указывает на слабые участки в бляшке,

где наиболее часто происходят разрывы. Интересно, что естественные ингибиторы ММП, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП), также были обнаружены в атеросклеротических бляшках. Участки с повышенной концентрацией ТИМП часто характеризуются сосудистой кальцификацией. Это свидетельствует в пользу того, что сосудистая кальцификация является естественным способом стабилизации процессов ремоделирования. Таким образом, преобладание активности ММП над ТИМП способствует сосудистому ремоделированию и повышенному атерогенезу [16].

Отмечено, что комплекс ММП-9/ТИМП-1 превышает показатели у здоровых лиц и при стабильной стенокардии, при этом увеличение ММП-9/ТИМП-1 пропорционально классу тяжести стенокардии. Наибольшего уровня ММП-9/ТИМП-1 достигает в группе больных с нестабильной стенокардией [17].

Таким образом, активация ММП создает порочный круг увеличения воспаления, повышенной трансформации клеток, способствующих росту атеросклеротической бляшки, а также стимулирования потенциального разрыва новообразованных бляшек. Следует также отметить, что большинство факторов риска ведут к активации ММП [16]. Курение, диабет, гипергомоцистеинемия и повышенные уровни липидов приводят к оксидативному стрессу интимы и меди кровеносного сосуда, что в свою очередь ведет к активации ММП. В дополнение к этому присутствие липидов (особенно окисленных ЛПНП) стимулирует высвобождение цитокинов из активированных макрофагов, что ведет к усилению экспрессии и активности ММП [18].

В исследовании Иванюшек Д.Е. и соавт. [19] с транскриптомным профилированием двух типов бляшек — стабильной АСБ фиброзного вида и нестабильной АСБ дистрофически-некротического вида — наблюдалось восьмикратное увеличение уровня экспрессии ММП-9 при втором типе бляшек. Таким образом, по мере развития атеросклеротического очага до стадии нестабильной бляшки в нем снижается активность ТИМП-1 и повышаются уровни ММП-7 и ММП-9, что отражает наиболее выраженные процессы деструкции соединительнотканного матрикса в нестабильной бляшке, в ее фиброзной покрышке, это приводит к ее истончению, иссечению, надрыву/разрыву. ММП-9 может быть рассмотрена как перспективный маркер процесса дестабилизации АСБ. Для гена ММП-9 получены статистически значимые различия уровня экспрессии в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического вида. При проведении иммуноферментного анализа выявлено, что в липидных пятнах и молодых стабильных атероматозных коронарных артерий повышена концентрация ММП-3 и снижена активность тканевого ингибитора металлопротеиназ. В нестабильных бляшках со склонностью к изъязвлению или разрыву повышены концентрации ММП-1, ММП-7, ММП-9 [16, 17, 19].

Высокочувствительный С-реактивный белок. Высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) рас-

сматривается биомаркером прогнозирования сердечно-сосудистого риска [12]. Хотя уровни С-реактивного белка повышаются после различных неспецифических воспалительных стимулов, накапливаются доказательства того, что СРБ может предсказывать будущие сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска [20]. Исследование CARE показало, что статины снижают уровень вЧСРБ, и клинический эффект терапии статинами, как правило, был выше у пациентов с вЧСРБ. Эти результаты согласуются с результатами нескольких последующих исследований, таких как REVERSAL, PROVE IT, IMPROVE-IT [20, 21].

Интерлейкин-6. Установлено, что уровни IL-6 коррелируют с эндотелиальной дисфункцией и субклиническим атеросклерозом. Как и на вЧСРБ, на IL-6 обратили внимание как на биомаркер-кандидат для прогнозирования сердечно-сосудистого риска, поскольку известно, что он индуцирует выработку СРБ в печени и классифицируется как вышестоящий цитокин, отражающий воспаление. Более двух десятков проспективных когортных исследований показывают, что, как и вЧСРБ, IL-6 связан с сердечно-сосудистым риском независимо от традиционных факторов риска [20].

Интерлейкин-1. Поскольку IL-1 индуцирует синтез и экспрессию различных вторичных воспалительных цитокинов, включая IL-6, предполагается, что сигнальные пути IL-1 также имеют решающее значение для прогрессирования атеросклероза. Было показано, что два генетически кодируемых белка, IL-1 α и IL-1 β , связываются с одним и тем же рецептором. Предполагается, что IL-1 β играет более важную роль в системном воспалении, чем IL-1 α . В отличие от вЧСРБ и IL-6, нет эпидемиологических исследований, демонстрирующих IL-1 β как биомаркер сердечно-сосудистого риска, поскольку прямое измерение IL-1 β в плазме крови затруднено и обычно ненадежно. Однако большое количество исследований показало, что IL-1 β критически вовлечен в патогенез атеросклероза [22].

Интерлейкин-17. Т-хелперы (Th17), продуцирующие IL-17, — популяция лимфоцитов, играющая ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Многие исследователи обнаружили в сосудистой стенке IL-17A-продуцирующие клетки, которые накапливаются там в процессе развития атеросклероза. В настоящее время образование и развитие АСБ связывают с экспрессией и активностью в сосудистой стенке провоспалительных маркеров. Именно к таким маркерам и может относиться IL-17. Он обладает способностью активировать макрофаги, гладкомышечные и эндотелиальные клетки и ускорять образование АСБ. Однако роль Th17-клеток и продуцируемого ими IL-17 в атерогенезе однозначно не определена [23].

В исследовании Пигаревского П.В. и соавт. [24] было показано, что эндотелиальные клетки интимы способны секретировать IL-17 во всех типах атеросклеротических поражений. Одновременно было выявлено увеличение числа мононуклеарных клеток, экспрессирующих IL-17, в интима артерий. Максимальное число клеток, экспрес-

сирующих IL-17, наблюдалось в интима нестабильной атеросклеротической бляшки, особенно часто в районе разрыва ее покрышки, что может свидетельствовать о провоспалительном действии Th17-клеток и секретиремого ими IL-17 и о существенном влиянии их на формирование нестабильных атеросклеротических поражений. Интерлейкин-17 можно отнести к семейству провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-6, -18, интерферон-гамма и фактор некроза опухоли, которые оказывают выраженное проатерогенное действие.

Белок S100 A8. Согласно современным исследованиям, в патогенезе атеросклероза важную роль может играть изменение содержания различных представителей семейства белков S100 в сосудистой стенке при формировании атеросклеротического поражения. Эти белки экспрессируются в гранулоцитах, моноцитах и макрофагах, но также могут быть индуцированы при активации в других типах клеток, таких как сосудистые эндотелиальные клетки, фибробласты и кератиноциты [25, 26]. Показано, что внутриклеточная продукция S100 A8/A9 вызывает миграцию фагоцитов в зону формирования атеросклеротического поражения. Считается, что S100 A8/A9 ускоряет атерогенез за счет привлечения и активации нейтрофилов и моноцитов в артериальной стенке, и, возможно, играет центральную роль в сложных взаимодействиях между врожденным иммунитетом и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается, что увеличенная экспрессия в коронарных артериях S100 A8/A9/A12 вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки и способствует развитию ОКС [27].

В исследовании Пигаревского П.В. и соавт. [28] проведен иммуногистохимический, гистологический и морфометрический анализ различных участков артерий. Изучены сегменты аорты (из района дуги, грудного и брюшного отделов), коронарных артерий и основной артерии — всего 40 образцов ткани. В интима нестабильных атеросклеротических поражений обнаружена внутриклеточная локализация белка S100 A8. Его экспрессия сосредоточивается преимущественно в цитоплазме макрофагов. В нормальных участках интимы аорты, коронарных артерий, основной артерии и в покрышке стабильных атеросклеротических бляшек он отсутствует. Одновременно в этих же участках сосудистой стенки выявляются многочисленные воспалительные мононуклеарноклеточные инфильтраты. На основании полученных результатов исследователи предположили, что белок S100 A8 может способствовать активации иммунновоспалительных реакций в сосудистой стенке, которые могут лежать в основе формирования нестабильных прогрессирующих атеросклеротических поражений, приводящих к развитию острого коронарного синдрома. Не исключено, что в дальнейшем белки семейства S100 A8 можно будет рассматривать в качестве клинического биомаркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Фибулин-1. В исследовании Стахневой Е.М. и соавт. [29] уровень фибриногена и связанного с ним фибулина-1 был выше в группе пациентов с нестабильными

АСБ. Таким образом, повышенная концентрация фибулина-1 может рассматриваться как перспективный биомаркер нестабильности АСБ в крови пациентов с коронарным атеросклерозом.

Возможности инструментальных методов в выявлении нестабильных АСБ

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) — современный инвазивный метод исследования, который позволяет в дополнение к ангиографическому исследованию визуализировать непосредственно сосудистую стенку и АСБ. Также при помощи ВСУЗИ возможно провести оценку морфологии стенки сосуда и атеросклеротической бляшки, провести измерения диаметра артерии, площади просвета и степени стеноза артерии. ВСУЗИ имеет меньшее пространственное разрешение в отличие от оптической когерентной томографии (ОКТ) (100–200 и 10–20 мкм соответственно), но обладает большей проникающей способностью (4–8 и 1–2 мм) [30]. Вследствие низкой проникающей способности ОКТ имеет ограничения в определении степени распространенности АСБ в толще стенки артерии, определении диаметра сосуда в области с минимальным просветом (границы наружной эластической мембраны), также ВСУЗИ является более чувствительным методом определения кальцификации артерий [31].

ВСУЗИ позволяет провести точный анализ структуры изучаемого сегмента артерии. С его помощью оценивают структуру сосудистой стенки. Возможности ВСУЗИ существенно расширяются с проведением спектрального анализа полученных данных, при котором четырем основным компонентам АСБ присваивается соответствующая цветовая кодировка: фиброзный — зеленый, фиброзно-липидный — зелено-желтый, участки некроза — красный, зоны кальциноза — белый цвет (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки) [32]. Такой анализ называется виртуальной гистологией (ВГ). ВСУЗИ с виртуальной гистологией (ВСУЗИ-ВГ) позволяет обнаружить наиболее опасный тип АСБ — фиброатерому с тонкой капсулой (ФАТК).

Характерными особенностями ФАТК являются наличие крупного липидно-некротического компонента и критическое истончение фиброзной капсулы АСБ (менее 65 мкм) по данным патоморфологических исследований. В связи с ограниченной пространственной разрешающей способностью (80–100 мкм) с помощью ВСУЗИ нельзя точно определять толщину фиброзной капсулы, однако возможно косвенно судить о наличии тонкой капсулы по отсутствию визуализации фиброзной ткани, отделяющей просвет сосуда от некротической части АСБ [30]. На основании ряда работ, включающих патогистологические исследования у пациентов, умерших от ИМ или внезапной коронарной смерти, показано, что ФАТК является самым распространенным субстратом коронарного тромбоза [31]. В ряде работ показано, что у больных, у которых выявляют признаки нестабильности с помощью ВСУЗИ-ВГ, значительно повышается риск неблагоприятных коронарных событий, однако до сих пор

отсутствуют четкие представления о том, какие именно признаки нестабильности и их сочетания обладают наибольшей предсказательной способностью [32, 33].

Оптическая когерентная томография использует ближний инфракрасный свет, что позволяет выполнять визуализацию с высоким разрешением. Разрешающая способность метода составляет до 10 мкм при осевом разрешении и до 20 мкм при боковом разрешении, что в 10 раз выше, чем при ВСУЗИ. Эта отличительная особенность ОКТ позволяет получать высококачественные изображения микроструктур бляшек, таких как тонкая фиброзная капсула, *vasa vasorum*, скопление липидов и макрофагов [34]. Тонкая фиброзная капсула — хорошо известная особенность атеросклеротической бляшки, которая приводит к ее разрыву. Высокая разрешающая способность ОКТ позволяет прижизненно идентифицировать тонкую фиброзную капсулу — толщиной менее 65 мкм. Макрофаги являются неперенным компонентом атеросклеротических бляшек и играют важную роль и при их возникновении, и в период развития, и в момент разрыва. ОКТ способна обнаруживать присутствие макрофагов и оценить их количество. Стандартом в определении количества макрофагов в подобных исследованиях является иммунопероксидазное окрашивание CD 68 [35]. Ряд исследований показали хорошую корреляцию между маркерами воспаления и характеристиками атеросклеротической бляшки, полученными с помощью ОКТ [36, 37].

Контрастно-усиленное ультразвуковое дуплексное исследование (УЗДС (CEUS)) сонной артерии позволяет проводить неинвазивную последовательную оценку морфологии сонной артерии. Процесс неоваскуляризации внутри атеросклеротической бляшки связан с высоким риском ее дестабилизации. Контрастно-усиленное УЗДС дает дополнительные возможности при оценке нестабильности бляшки посредством измерения степени неоваскуляризации внутри атеросклеротической бляшки [38].

Понимание необходимости учета морфологии АСБ в прогнозировании сердечно-сосудистых событий отражается в работах современных исследователей [39].

Так, Saba L. и соавт. [40] предлагают универсальную классификацию Plaque RADS, которая применима для оценки АСБ каротидных артерий. Балльная оценка Plaque RADS предлагает морфологическую оценку в дополнение к преобладающему количественному параметру «стеноз». Оценка атеросклеротической бляшки по Plaque RADS варьируется от 1-й степени (указывает на полное отсутствие бляшки) до 4-й степени (представляет сложную атеросклеротическую бляшку). Прилагаются визуальные примеры, облегчающие четкое понимание категорий АСБ (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки).

Plaque RADS — это стандартизированная и надежная система отчетности о составе и морфологии каротидной бляшки с помощью различных методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Эта система оценки потенциально способна помочь в точном выявлении

пациентов, которым может помочь эксклюзивное медицинское вмешательство, и тех, кому требуются альтернативные методы лечения, тем самым улучшая уход за пациентами [41, 42].

Заключение

Атеросклеротическая бляшка в процессе своего развития проходит ряд стадий от липидного пятна до атероматоза, кальциноза и фиброобразования с развитием осложнений в виде изъязвления, кровоизлияния, тромбоза. При этом величина бляшки и степень стенозирования просвета сосуда могут колебаться в значительной степени. Поэтому возможность диагностики нестабильных АСБ является критически важной задачей для предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Современные методы диагностики, такие как оптическая когерентная томография и внутрисосудистое ультразвуковое исследование, позволяют выявить и оценить степень нестабильности АСБ, что дает врачам возможность проводить более точное лечение и предотвращать прогрессирование заболевания. Инвазивные методики визуализации коронарных артерий позволяют получить самую подробную информацию о морфологических особенностях АСБ, тяжести, распространенности процесса и др. На сегодняшний день наиболее актуальный вопрос — определение конкретных групп пациентов, которые могут получить пользу от инвазивной визуализации АСБ. Возможности использования маркеров нестабильных АСБ и возможных мишеней для терапии требуют дальнейшего изучения, но уже на данный момент существует много перспективных кандидатов на эту роль.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не получало спонсорскую поддержку.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Petkovic A., Erceg S., Munjas J., Ninic A., Vladimirov S., Davidovic A., Vukmirovic L., Milanov M., Cvijanovic D., Mitic T., Sopic M. lncRNAs as Regulators of Atherosclerotic Plaque Stability. *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2023;12(14):1832. DOI: 10.3390/cells12141832
2. Константинова Е.В., Сагатеян А. А., Богданова А. А., Першина Е. С., Шеменкова В. С., Свет А. В., Оганесян А.А., Гиларов М.Ю. Сравнительная оценка признаков нестабильности атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста по данным дуплексного сканирования и компьютерной томографической ангиографии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3275. [Konstantinova E.V., Sagatelyan A.A., Bogdanova A.A., Pershina E.S., Shemenkova V.S., Svet A.V., Oganessian A.A., Gilyarov M. Yu. Comparative assessment of the signs of instability of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome with duplex scanning and computed tomography-angiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3275. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3275
3. Зайцев Д.Е., Труфанов Г.Е. Возможности методики ультразвуковой доплерографии в выявлении признаков нестабильности атеросклеротических бляшек сонных артерий. *Трансляционная медицина*. 2019;6(3):36–43. [Zaitsev DE, Trufanov GE. Possibilities of Ultrasound Dopplerography in Detecting Instability of Atherosclerotic Plaque of Carotid Arteries. *Translational Medicine*. 2019; 6(3):36–43. (In Russian)].

4. Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонova Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017;57(12):5–15. [Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Guchaeva D.A., Shahnovich R.M., Ruda M.Ya., Balakhonova T.V. Carotid plaque instability in patients with acute coronary syndrome as assessed by ultrasound duplex scanning. *Kardiologiya*. 2017;57(12):5–15. (In Russian)].
5. Тодоров С.С., Дерибас В.Ю., Сидоров Р.В., Казьмин А.С., Тодоров С.С. Морфологические особенности строения нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий сердца. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;4:92. [Todorov S.S., Deribas V.Yu., Sidorov R.V., Kazmin A.S., Todorov S.S. Morphological features of the structure of unstable atherosclerotic plaques of the coronary arteries of the heart. *Modern problems of science and education*. 2021;4:92. (In Russian)]. DOI: 10.17513/spno.31054
6. Рзаева К.А., Утегенов Р.Б., Шокирова З.К., Газизов Р.А., Аббасов Д.И., Куропий Т.С., Баранов А.А., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Чернявский А.М. Возможности прижизненных методов внутрисосудистой визуализации нестабильной атеросклеротической бляшки как основного субстрата острого коронарного синдрома. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021;8(1):7–19. [Rzaeva K.A., Utegenov R.B., Shokova Z.K., Gazizov R.A., Abbasov D.I., Kurapiy T.S., Baranov A.A., Badoyan A.G., Khelinsky D.A., Krestyaninov O.V., Chernyavsky A.M. Possibilities of lifetime methods of intravascular imaging of unstable atherosclerotic plaque as the main substrate of acute coronary syndrome. *Endovascular surgery*. 2021;8(1):7–19. (In Russian)]. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-1-7-19
7. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovascular Research*. Oxford University Press, 2021;117(13):2525–2536. DOI: 10.1093/cvr/cvab303
8. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):64–72. [Sergienko I.V., Ansheles A.A. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):6472. (In Russian)]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211601164
9. Павлова Д.Н., Ефимова Н.Ю., Рыжкова Д.В. Радионуклидная диагностика нестабильных атеросклеротических бляшек. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;1:17–24. [Pavlova D.N., Efimova N.Yu., Ryzhkova D.V. Radionuclide diagnostics of unstable atherosclerotic plaques. *Siberian Medical Journal*. 2014;1:17–24. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/radionuklidnaya-dagnostika-nestabilnyh-ateroskleroticheskikh-blyashek> (data access: 31.01.2024).
10. Цыпленькова, В.Г. Ультраструктурное изучение стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012;7:127–128. EDN PBMDTJ. [Tsyplyenkova, V.G. Ultrastructural study of stable and unstable atherosclerotic plaques. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2012;7:127–128. (In Russian)].
11. Aguilar-Ballester M., Herrero-Cervera A., Vinué Á., Martínez-Hervás S., González-Navarro H. Impact of cholesterol metabolism in immune cell function and atherosclerosis. *Nutrients*. MDPI AG, 2020;12(7):1–19. DOI: 10.3390/nu12072021
12. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J. Cardiol*. 2019;73(1):22–27. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.05.010
13. Eshghjoo S., Kim D.M., Jayaraman A., Sun Y., Alaniz R.C. Macrophage Polarization in Atherosclerosis. *Genes*. 2022;13(5):756. DOI: 10.3390/genes13050756
14. Baidzajevs K., Hadadi É., Lee B., Lum J., Shihui F., Sudbery I., Kiss-Tóth E., Wong S.C., Wilson H.L. Macrophage polarisation associated with atherosclerosis differentially affects their capacity to handle lipids. *Atherosclerosis*. 2020;305:10–18. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.003
15. Ярмолинская М. И., Молотков А.С., Денисова В. М. Матричные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113–125. EDN PAIYTX. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(1):113–125. (In Russian)].
16. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Матричные металлопротеиназы в кардиологической практике. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2014;15(6):397–404. [Drapkina O.M., Gengenava B.B. Matrix metalloproteinases in cardiological practice. *Journal of Heart Failure*. 2014;15(6):397–404 (In Russian)].
17. Говорин А.В., Рацина Е.В., Соколова Н.А., Фетисова Н.В. Показатели матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 при остром трансмуральном инфаркте миокарда, осложненном аневризмой. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(7):87–90. [Govorin A.V., Ratsina E.V., Sokolova N.A., Fetisova N.V. Indicators of matrix metalloproteinase-9 and tissue metalloproteinase inhibitor-1 in acute transmural myocardial infarction complicated by aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(7):87–90. (In Russian)]. DOI 10.15829/1560-4071-2014-7-87-90
18. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):62–65. [Drapkina O.M., Gengenava B.B. Myocardial fibrosis in patients with diabetes mellitus. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2013;9(1):62–65. (In Russian)]. DOI 10.20996/1819-6446-2013-9-1-62-65
19. Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В., Михайлова С.В., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Воевода М.И. Анализ дифференциальной экспрессии матричных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):52–58. [Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu. I., Shakhshneider E.V., Mikhailova S.V., Fishman V. S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Voevoda M.I. Analysis of differential expression of matrix metalloproteinases in stable and unstable atherosclerotic plaques by full-genome RNA sequencing: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):52–58. (In Russian)]. DOI 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58
20. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream to Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ. Res*. 2016;8(118):145–156. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
21. Murray P.J. Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerdt S., Gordon S., Hamilton J.A., Ivashkiv L.B. Lawrence T., Locati M., Mantovani A. Martinez F.O., Mege J.L., Mosser D.M., Natoli G., Saeij J.P., Schultze J.L., Shirey K.A., Sica A., Suttles J., Udalova I., van Ginderachter J.A., Vogel S.N., Wynn T.A. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity. Cell Press*. 2014;41(1):14–20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008
22. Van Tassell B.W., Toldo S., Mezzaroma E., Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128(17):1910–1923. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003199
23. Taleb S., Tedgui A., Mallat Z. Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis? *Curr. Opin. Lipidol*. 2010;21(5): 404–408. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32833dc7f9
24. Пигаревский П.В., Снегова В.А., Мальцева С.В., Давыдова Н.Г. Сравнительное иммуногистохимическое и морфометрическое исследование интерлейкина-17 в различных атеросклеротических поражениях у человека. *Медицинский академический журнал*. 2019;19(4):109–113. [Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Maltseva S.V., Davydova N.G. Comparative immunohistochemical and morphometric study of interleukin-17 in various atherosclerotic lesions in humans. *Medical Academic Journal*. 2019;19(4):109–113. (In Russian)]. DOI: 10.17816/MAJ19089
25. Xiao X., Yang C., Qu S.L., Shao Y.D., Zhou C.Y., Chao R., Huang L., Zhang C. S100 proteins in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta*. 2020;502:293–304. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.019
26. Zhou Y., Zha Y., Yang Y., Ma T., Li H., Liang J. S100 proteins in cardiovascular diseases. *Mol. Med*. 2023;29(1):68. DOI: 10.1186/s10020-023-00662-1
27. Buyukterzi Z., Can U., Alpaydin S., Guzelant A., Karaarslan S., Kocyigit D., Gurses K.M. Enhanced S100A9 and S100A12 expression in acute coronary syndrome. *Biomark Med*. 2017;11(3): 229–237. DOI: 10.2217/bmm-2016-0253
28. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Яковлева О.Г. Белок S100A8 в атеросклеротических поражениях у человека. *Клин. экп. морфология*. 2022;11(1):43–49. [Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davydova N.G., Yakovleva O.G. Protein S100A8 in atherosclerotic lesions in humans. *The wedge. exp. morphology*. 2022;11(1):43–49. (In Russian)]. DOI: 10.31088/CEM2022.11.1.43-49
29. Стахнева Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стрюкова Е.В., Шрамко В.С., Садовский Е.В., Кургузов А.В., Мурашов И.С., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Изучение ассоциаций белков в крови с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях методом количественной протеомики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):121–129. [Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Strukova E.V., Shamko V.S., Sadovskiy E.V., Kurгузов A.V., Murashov I.S., Chernyavskiy A.M., Ragino Yu.I. Изучение ассоциаций белков в крови с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях методом количественной протеомики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):121–129. (In Russian)].

- Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stryukova E.V., Shramko V.S., Sadovsky E.V., Kurguzov A.V., Murashov I.S., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I.. To study the associations of proteins in the blood with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries by quantitative proteomics. *Bulletin of Siberian medicine*. 2022;21(4):121–129. (In Russian)]. DOI 10.20538/1682-0363-2022-4-121-129
30. Maehara A., Cristea E., Mintz G.S., Lansky A.J., Dressler O., Biro S., Templin B., Virmani R., de Bruyne B., Serruys P.W., Stone G.W. Definitions and Methodology for the Grayscale and Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Coronary Angiographic Analyses. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2012;5(3):1–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.019
31. Захаров А.С., Мичурова М.С., Терехин С.А. Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Шестакова М.В., Дедов И.И. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования с «виртуальной гистологией» в оценке структуры атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. [Zakharov A.S., Michurova M.S., Terekhin S.A., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M., Shestakova M.V., Dedov I.I. The use of intravascular ultrasound with “virtual histology” in assessing the structure of atherosclerotic plaque in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):41–46. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000367
32. Тагиева Н.Р., Шахнович Р.М., Мионов В. М., М.В. Ежов, Ю. Г. Матчин, М. Г. Митрошкин, М. С. Сафарова, В. Н. Шитов, М. Я. Руда. Прогностическое значение характеристик атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;4(21):20–29. [Tagieva N.R., Shakhnovich R.M., Mironov V.M., Yezhov M.V., Matchin Yu.G., Mitroshkin M.G., Safarova M.S., Shitov V.N., Ore M.Ya. The prognostic value of the characteristics of atherosclerotic plaques in the coronary arteries in patients with acute myocardial infarction and chronic ischemic heart disease according to intravascular ultrasound examination. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;4(21):20–29. (In Russian)].
33. Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Хорлампенко А.А., Ганюков В.И., Шилов А.А., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение. *Кардиология*. 2020;60(2):69–74. [Kochergin N.A., Kochergina A.M., Khorlampenko A.A., Ganyukov V.I., Shilov A.A., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease: 12-months follow-up. *Kardiologiya*. 2020;60(2):69–74. (In Russian)].
34. Гладкова Н.Д., Губарькова Е.В., Шарабрин Е. Г. Стельмашок В.И. Бейманов А.Э. Возможности и ограничения внутрисосудистой оптической когерентной томографии. *Современные технологии в медицине*. 2012;4:128–141. [Gladkova N.D., Gubarkova E.V., Sharabrin E.G., Stelmashok V.I., Beymanov A.E. Possibilities and limitations of intravascular optical coherence tomography. *Modern technologies in medicine*. 2012;4:128–141. (In Russian)].
35. Shimamura K., Kubo T., Akasaka T. Evaluation of coronary plaques and atherosclerosis using optical coherence tomography. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2021;19(5): 379–386. DOI: 10.1080/14779072.2021.1914588
36. Koganti S., Karanasos A., Regar E., Rakhit R.D. Association of systemic inflammatory biomarkers with morphological characteristics of coronary atherosclerotic plaque by intravascular optical coherence tomography. *Hellenic J. Cardiol*. 2021;62(2):101–106. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.06.008
37. Gomes P.M., Almeida B.O., Marinelli Pedrini S., Freitas B.P., Júnior J.M., Lemos P.A., Fonseca F.H., Mintz G.S., Caixeta A. Morphology and phenotype characteristics of atherosclerotic plaque in patients with acute coronary syndrome: contemporary optical coherence tomography findings. *Coron. Artery Dis*. 2021;32(8): 698–705. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001027
38. Белов Ю.В., Синявин Г.В., Баринев Е.В., Грабуздов А.М. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование как наиболее информативный метод диагностики нестабильности атеросклеротической бляшки сонной артерии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;9:51–55. [Belov Yu.V., Sinyavin G.V., Barinov E.V., Grabuzdov A.M. Contrast-enhanced ultrasonography as the most perspective diagnostic method for unstable atherosclerotic plaque of carotid artery. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2018;9:51–55. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia201809152
39. Brinjikji W., Huston J., Rabinstein A.A., Kim G.M., Lerman A., Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J. Neurosurg*. 2016;124(1): 27–42. DOI: 10.3171/2015.1.JNS142452
40. Saba L., Cau R., Murgia A., Nicolaidis A.N., Wintermark M., Castillo M., Staub D., Kakkos S.K., Yang Q., Paraskevas K.I., Yuan C., Edjlali M., Sanfilippo R., Hendrikse J., Johansson E., Mossa-Basha M., Balu N., Dichgans M., Saloner D., Bos D., Jager H.R., Naylor R., Faa G., Suri J.S., Costello J., Auer D.P., McNally T.S., Bonati L.H., Nardi V., van der Lugt A., Griffin M., Wasserman B.A., Kooi M.E., Gillard J., Lanzino G., Mikhailidis D.P., Mandell D.M., Benson J.C., van Dam-Nolen D.H.K., Kopczak A., Song J.W., Gupta A., DeMarco J.K., Chaturvedi S., Virmani R., Hatsukami T.S., Brown M., Moody A.R., Libby P., Schindler A., Saam T. Carotid Plaque-RADS: A Novel Stroke Risk Classification System. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2024;17(1): 62–75. DOI: 10.1016/j.jcmg.2023.09.005
41. Saba L., Scicolone R., Johansson E., Nardi V., Lanzino G., Kakkos S.K., Pontone G., Annoni A.D., Paraskevas K.I., Fox A.J. Quantifying Carotid Stenosis: History, Current Applications, Limitations, and Potential: How Imaging Is Changing the Scenario. *Life*. 2024;14:73. DOI: 10.3390/life1401007
42. Saba L., Loewe C., Weikert T., Williams M.C., Galea N., Budde R.P.J., Vliegenthart R., Velthuis B.K., Francone M., Bremerich J. et al. State-of-the-Art CT and MR Imaging and Assessment of Atherosclerotic Carotid Artery Disease: The Reporting — A Consensus Document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur. Radiol*. 2022;33(1):1088–1101.

Поступила 23.03.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторах

Демьяненко Алексей Владимирович — д-р мед. наук, заместитель начальника ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России по медицинской части

Варавин Никита Алексеевич — врач-кардиолог 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России, eLIBRARY.RU SPIN 4335-8154, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>

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

Суржилов Павел Владимирович — канд. мед. наук, старший преподаватель 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России, eLIBRARY.RU SPIN 1120-6325, <https://orcid.org/0009-0001-8413-0069>

Information about the authors

Alexey V. Demyanenko — Doctor of Medical Sciences, Deputy Head for Medical Affairs, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia

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

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

Pavel V. Surzhikov — Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the 1st Department of Advanced Medical Therapy at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, <https://orcid.org/0009-0001-8413-0069>

Панова Е.И., Морозова Е.П., Конышева М.С.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

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

Ожирение в настоящее время признано пандемией современности и серьезной медико-социальной проблемой, приносящей существенный экономический ущерб обществу. Это в значительной мере обусловлено ростом и омоложением заболеваемости, сопутствующей ожирению кардиоваскулярной патологией, ухудшающей качество жизни, ведущей к ранней временной и стойкой утрате трудоспособности и преждевременной смерти. В настоящем обзоре дан анализ современных представлений о рисках и механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при ожирении, роли инсулинорезистентности, гормональной активности жировой ткани, прогностической сущности разных типов ожирения. Наряду с традиционными факторами кардиоваскулярного риска ожирение сопровождается целым рядом метаболических, гормональных расстройств, развитием системного воспаления, оксидативного стресса, приводящих к специфическому поражению миокарда — липотоксической кардиомиопатии. Это патологическое состояние вносит существенный вклад в развитие миокардиальной дисфункции (сердечной недостаточности, urgentных аритмий с риском внезапной сердечной смерти) даже в отсутствие ишемической болезни сердца. В обзоре приводятся современные данные об особенностях ремоделирования миокарда при ожирении, механизмах его развития и прогрессирования, способах диагностики. Акцентируется внимание на факте, что проблема диагностики миокардиальной дисфункции, а также адекватного лечения данной патологии, включающего немедикаментозные воздействия, хирургические вмешательства и использование препаратов для снижения массы тела, далека от разрешения. Это диктует необходимость углубленных исследований данной патологии и поиска новых, оптимальных, эффективных и безопасных методов профилактики и лечения.

Ключевые слова: ожирение; липотоксическая кардиомиопатия; инсулинорезистентность; системное воспаление; оксидативный стресс; ремоделирование миокарда; висцеральная жировая ткань; лечение ожирения.

Для цитирования: Панова Е.И., Морозова Е.П., Конышева М.С. Механизмы формирования и прогрессирования кардиоваскулярной патологии при ожирении. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):800–811.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-800-811>

Для корреспонденции: Панова Елена Ивановна — e-mail: elpanova2005@yandex.ru

Elena I. Panova, Elena P. Morozova, Marya S. Konysheva

MECHANISMS OF FORMATION AND PROGRESSION OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN OBESITY

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

Obesity is currently recognized as a pandemic of modernity and a serious medical and social problem that brings significant economic damage to society. This is largely due to the increase and younger onset of obesity-related morbidity, accompanied by cardiovascular pathology, which worsens quality of life, leading to early temporary and permanent loss of working capacity and premature death. This review presents an analysis of current understanding of the risks and mechanisms of cardiovascular system damage in obesity, the role of insulin resistance, the hormonal activity of adipose tissue, and the prognostic significance of different types of obesity. Along with traditional cardiovascular risk factors, obesity is associated with a range of metabolic and hormonal disorders, the development of systemic inflammation, and oxidative stress, leading to specific myocardial damage—lipotoxic cardiomyopathy. This pathological condition significantly contributes to the development of myocardial dysfunction (heart failure, urgent arrhythmias with the risk of sudden cardiac death) even in the absence of ischemic heart disease. The review provides current data on the features of myocardial remodeling in obesity, the mechanisms of its development and progression, and methods of diagnosis. It emphasizes that the problem of diagnosing myocardial dysfunction, as well as adequate treatment of this pathology—including non-drug interventions, surgical procedures, and the use of weight-loss medications—is far from being resolved. This necessitates in-depth research into this pathology and the search for new, optimal, effective, and safe methods for prevention and treatment.

Key words: obesity; lipotoxic cardiomyopathy; insulin resistance; systemic inflammation; oxidative stress; myocardial remodeling; visceral adipose tissue; obesity treatment.

For citation: Panova E.I., Morozova E.P., Konysheva M.S. Mechanisms of formation and progression of cardiovascular pathology in obesity. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):800–811. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-800-811>

For correspondence: Elena I. Panova — e-mail: elpanova2005@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.03.2024
Accepted 23.04.2023

Ожирение как медико-социальная проблема

Проблема ожирения (ОЖ) стоит перед человечеством уже не первый век. В далеком прошлом способность накапливать жир была эволюционным преимуществом,

позволявшим человеку выживать в периоды вынужденного голодания. По мере развития цивилизации и изменения образа жизни большей части населения земного шара адаптационный физиологический механизм стал

биологической основой многокомпонентного патологического процесса под названием «ожирение».

Прогрессивное увеличение числа людей всех возрастных групп с ОЖ среди населения экономически развитых стран, выдвинувшее данную проблему в разряд социально значимых, стало отмечаться с 70–80-х годов прошлого столетия. На протяжении последних десятилетий отмечается рост распространенности ОЖ во всех возрастных группах. Так, в 2016 г. в мире более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн страдали ожирением (около 13% взрослого населения планеты).

По оценкам Всемирной федерации ожирения, к 2025 г. распространенность ОЖ во всем мире превысит 18% среди мужчин и 21% среди женщин, причем в отдельных государствах этот показатель будет гораздо выше. Известно, что треть всех случаев ОЖ приходится всего на 5 стран — США, Китай, Бразилию, Индию и Россию [1, 2].

В России проблема ОЖ является беспрецедентной, в значительной мере недооцененной, недостаточно изученной и имеющей значительные экономические последствия. За 2022 г. в России было зарегистрировано около 419 тыс. случаев ожирения среди граждан. За год количество людей с таким диагнозом увеличилось на 10% [3]. При этом, как признает Минздрав, реальное количество пациентов с избыточным весом еще выше, и с увеличением возраста людей проблема усугубляется. По данным эпидемиологических исследований отмечено увеличение распространенности ОЖ с возрастом как по критерию индекса массы тела (ИМТ), так и по величине окружности талии (ОТ) [4]. В возрасте 35–44 лет ОЖ страдают 26,6% мужчин и 24,5% женщин, в возрасте 45–54 лет — 31,7% мужчин и 40,9% женщин, в возрасте 55–64 лет — 35,7% и 52,1% мужчин и женщин, соответственно [5]. С распространением ОЖ растет заболеваемость ассоциированными заболеваниями — сахарным диабетом (СД) 2-го типа, артериальной гипертензией (АГ), кардиоваскулярной патологией и др. У 33% пациентов с ИМТ более 30 кг/м² регистрируются ранние нарушения углеводного обмена, у 12,1% — СД 2-го типа [6].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2012–2013 гг. в России в структуре основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), определяющих смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 23% случаев и наносящих наибольший экономический ущерб до 0,7% ВВП, второе место занимает ОЖ [7, 8]. Осложнения ОЖ являются основной причиной ранней инвалидизации и летальности у больных трудоспособного возраста и наносят колоссальный урон состоянию здоровья вследствие развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [9], нарушений ритма и проводимости сердца, сердечной недостаточности СН, внезапной сердечной смерти, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), СД, АГ [10]. При этом показатель кардиоваскулярной смертности в нашей стране превышает таковой в странах Европы в 1,3 раза [11], а общая смертность при ОЖ увеличивается в 3 раза [12].

Цель написания настоящего обзора — всесторонний анализ влияния ОЖ на механизмы формирования и прогрессирование кардиоваскулярной патологии.

Липотоксическая кардиомиопатия

При значительном повышении массы тела ОЖ сопровождается избыточным накоплением липидов в миокарде [12] и приводит к развитию патологических морфофункциональных изменений миокарда желудочков в виде апоптоза кардиомиоцитов, ремоделирования, фиброза миокарда и последующей сердечной недостаточности. Этот тип сердечной недостаточности определен как липотоксическая кардиомиопатия (КМП) [14, 15].

Подходы к определению данной патологии различны. Европейское общество кардиологов не классифицирует данную КМП как особый тип [16], американская же ассоциация определяет изменения сердца вследствие ОЖ как подтип ДКМП, имеющий эндокринную или метаболическую этиологию [17]. В подтверждение этого ряд исследований показал более высокую распространенность идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) среди пациентов с ОЖ (77%) против 36% при нормальной массе тела, корреляцию между ОЖ и ДКМП [18]. Однако, учитывая тот факт, что большинство пациентов с ОЖ имеют сопутствующие и синергические факторы риска развития миокардиальной дисфункции и сердечной недостаточности, доказать эксклюзивную роль ожирения в этом процессе очень сложно.

Механизмы липотоксичности

Механизмы липотоксического поражения миокарда многофакторны. Важнейшую роль отводят токсическому метаболическому сдвигу, сопровождающемуся повышенным потреблением и окислением жирных кислот (ЖК) в сочетании с пониженным окислением глюкозы [19]. Это ведет к избыточному накоплению так называемых токсичных липидов — церамида, ацилкоэнзима А и диацилглицерола, что приводит к изменению внутриклеточного сигнального каскада, активации протеинкиназы С, стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР), модуляции рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, высвобождению цитохрома С из митохондрий и последующему запуску процессов апоптоза [20]. Кроме того, у пациентов с ОЖ наблюдается снижение уровня адипонектина, обладающего кардиопротективными, противовоспалительными, антиапоптозными и антиоксидантными свойствами, что усугубляет развитие липотоксичности и повреждение миокарда [21].

Основные механизмы липотоксичности заключаются в усилении адипогенеза с развитием инсулинорезистентности (ИР) жировой ткани, активизации липолиза [22]. Стресс ЭР развивается при высокой нагрузке углеводами и жирными кислотами при переедании. Это приводит к выраженным нарушениям метаболизма в виде избыточного накопления физиологических ЖК в форме капель пальмитиновых и олеиновых триглицеридов (ТГ) с формированием нежизнеспособных высших ЖК, гибелью клеток по типу апоптоза, нарушению синтеза протеинов.

Накопление в клетке ЖК коррелирует с повышением уровня внутриклеточного церамида, который оказывает токсическое действие на кардиомиоциты (КМЦ) [23].

Липотоксичность при висцеральном ОЖ является одним из главных пусковых факторов оксидативного стресса (ОС). Установлено, что выраженность ОС при ОЖ коррелирует с липидной перегрузкой и апоптозом клеток. ИР способствует усилению проявлений ОС за счет увеличения активности ферментов катаболизма цитотоксических карбонильных продуктов свободно-радикального окисления, снижения мощности системы антиоксидантной защиты. Длительное и постоянное воздействие свободных радикалов активирует программированную клеточную гибель с увеличением в плазме количества фрагментов митохондрий, которые являются индукторами системного воспалительного ответа [24, 25]. Повреждение клеток усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, что сопровождается усугублением ИР вследствие снижения активности тирокиназы инсулинового рецептора и торможения экспрессии глюкозного транспортера типа 4 в мышечной и жировой ткани [26]. ОС при ОЖ тесно связан с митохондриальной дисфункцией, приводящей к снижению энергетического запаса в КМЦ с последующими их структурно-функциональными изменениями [27].

Наличие ИР у пациентов с ОЖ также усугубляет повреждение миокарда. В норме инсулин оказывает кардиопротективное и антиапоптотическое действие: усиливает окисление глюкозы, особенно при ишемии; стимулирует активацию антиапоптотических протеинкиназ В, изменяет перфузию сердца путем активации эндотелиальной NO-синтазы. Инсулин оказывает регулирующий эффект на внутриклеточные Ca^{2+} -токи и метаболизм субстратов в миокарде. При нарушении любого из этих путей могут запускаться процессы липотоксического повреждения миокарда и развития КМП. В качестве одного из механизмов ослабления инсулинового внутриклеточного сигнального каскада рассматривается опосредованное церамидом увеличение в клетке протеинфосфатазы-2. Этот фермент инактивирует дефосфорилированием антиапоптотические протеинкиназы В, индуцируя апоптоз [28].

Существенный вклад в развитие кардиомиопатии при ОЖ вносит нарушение секреции гормонов жировой ткани — адипоцитокинов (адипонектин, лептин) и их дисбаланс. Являясь биологически активными медиаторами межтканевого взаимодействия, они оказывают разнонаправленное и чрезвычайно значимое влияние на метаболические процессы и системное воспаление. Так, при лептинорезистентности на фоне висцерального ОЖ активируется перекисное окисление свободных жирных кислот (СЖК) и образование церамидов, повышается продукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1), наблюдается гиперпродукция эндотелием активных форм кислорода, сопровождающаяся пролиферацией и миграцией гладкомышечных элементов сосудистой стенки, блокируется продукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), что стимулирует развитие липоток-

сических расстройств, результатом которых являются гипергликемия, гиперинсулинемия, ИР, дислипидемия, гипертрофия КМЦ, повышение АД, КМП, развитие воспалительного процесса в сосудистой стенке, ишемизация тканей [29]. Подобный лептину резистин-гормон высвобождается из макрофагов, индуцирует гипертрофию *in vitro* через нарушение инсулинового внутриклеточного сигнального каскада. Гиперпродукция резистина при висцеральном ОЖ усугубляет ИР, дислипидемию и кардиоваскулярный риск [30].

Адипонектин (А), продуцируемый висцеральной жировой тканью (ВЖТ), относится к протективным адипоцитокинам, однако данные проспективных исследований показали, что повышенный уровень А связан с увеличением риска смертности от всех причин и кардиоваскулярной смертности у пациентов с ССЗ [31]. Низкая концентрация циркулирующего адипонектина связана с увеличением множественности метаболических факторов риска, потенцирующих атерогенез [32]. Нарушения гормональной функции жировой ткани при избытке висцерального жира играют важную роль в развитии ИР, ОС и эндотелиальной дисфункции [33].

Висцеральный жир сердца и кардиоваскулярный риск

Влияние ОЖ на сердечно-сосудистую систему (ССС) осуществляется не только через гуморальное звено гомеостаза, но и по ряду других причин. Избыточное накопление жира в брюшной и грудной полостях, высокое стояние диафрагмы затрудняют ее движение и уменьшают дыхательные экскурсии всей грудной клетки. Сердце окружено жировым панцирем между листками перикарда, отмечается жировая инфильтрация кардиомиоцитов с развитием дистрофии миокарда, жир откладывается в соединительнотканых прослойках.

В настоящее время выделяют три типа жировой ткани сердца: эпикардиальный, перикардиальный и периваскулярный — локализованный непосредственно возле коронарных сосудов.

Эпикардиальный жир (ЭЖ) локализуется между миокардом и висцеральным слоем перикарда и составляет около 20% их общей массы. В норме ЭЖ оказывает защитную буферную функцию, защищая миокард от высокой концентрации СЖК, абсорбируя их. Напротив, при повышенной потребности миокарда в СЖК ЭЖ является локальным источником энергии за счет способности активно их секретировать. Кроме того, ЭЖ — активный эндокринный орган, способный секретировать биологически активные адипокины и провоспалительные факторы [34]. В силу анатомических особенностей ЭЖ способен оказывать местный эффект на коронарное русло путем секреции адипонектина и адреномедуллина непосредственно в кровоток. При избыточном накоплении ЭЖ увеличивается толщина интима-медиа сонных артерий, возрастает индекс массы миокарда левого желудочка, повышается сосудистая жесткость. В ряде исследований доказана связь избытка ЭЖ с АГ, с краткосрочными и отдаленными клиническими исходами у больных ИБС [35].

Перикардиальный жир (ПЖ) — наружный слой жира, который покрывает около 80% поверхности сердца, расположен между внешней частью висцерального перикарда и париетальным перикардом. ПЖ не имеет общего кровоснабжения с миокардом. ПЖ способствует повышенному выделению провоспалительных цитокинов, что сопровождается активным развитием атеромы с кальцификацией. Установлен аритмогенный эффект избытка ПЖ, в частности его влияние на развитие фибрилляции предсердий, а также легочной гипертензии. Механизмы взаимодействия ПЖ с развитием ССЗ до конца не изучены [36].

Периваскулярная жировая ткань (ПЖТ) является частью сосудистой стенки, способна регулировать внутрисосудистый гомеостаз, эндотелиальную функцию и гладкомышечный тонус. В физиологических условиях она проявляет вазодилататорный и ангиопротективный эффекты. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что избыток ПЖТ при ОЖ является независимым фактором кардиоваскулярного риска [37]. На фоне ОЖ наблюдается увеличение секреции провоспалительных цитокинов в ПЖТ, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудистой стенки [38]. Патологические механизмы прогрессирования кардиоваскулярной патологии при избытке ПЖТ включают также развитие ОС, активацию тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), паракринные и метаболические изменения [39].

Структурно-функциональные изменения миокарда при ОЖ

Патология сердечной мышцы на фоне ОЖ проявляется в виде фибротических изменений в сочетании с активным апоптозом. Основные составные части миокарда — это КМЦ, микроциркуляторное русло (МЦР) и экстрацеллюлярный матрикс (ЭМ). Основной функцией КМЦ является сокращение, ЭМ формирует околососудистый и межклеточный «каркас», поддерживает резистентность к нагрузкам, обуславливает интеграцию КМЦ с МЦР, осуществляет покрытие клеток фибриллярным коллагеном [40].

Морфологическими исследованиями установлена гиперпродукция коллагена в периваскулярных областях, а также между миофибриллами у пациентов с диабетической кардиопатией на фоне ОЖ [41]. Гиперактивность фибротического процесса развивается на фоне дискоординации профибротических (ангиотензин II (АТ II), эндотелин I и др.) и антифибротических факторов (NO, простагландины и др.). Фиброз сопровождается усиленным ростом сосудов как реакцией тканей на углеводный и липидный дисметаболизм, а также повышением АД [42]. Следствием является повышенная ригидность миокарда, ведущая к развитию аномальной геометрии сердца и, в конечном итоге, к систолической дисфункции. Фибротический процесс, потенциально обратимый при ранней и адекватной специфической терапии, в далеко зашедших стадиях приобретает необратимый характер и может служить предиктором неблагоприятных

кардиоваскулярных событий [43, 44]. На ранних стадиях патологического процесса превалирует диастолическая дисфункция с электромеханической дезинтеграцией в миокарде желудочков при сохраненной их насосной функции. Уже в этот период у больных имеются клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН). По мере прогрессирования патологического процесса нарастают нарушения механической активности вентрикулярного миокарда с исходом в шарообразную трансформацию кардиальных полостей и уменьшением глобальной контрактильности левого желудочка (ЛЖ). На фоне превалирования сократительной дисфункции роль диастолического механизма уходит на второй план, а тяжесть ХСН определяется нарастающим снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ [45].

Очевидно, что токсическое поражение сердца липидами в сочетании с метаболическими, дисгормональными, гемодинамическими сдвигами на фоне ОЖ является причиной морфофункциональных аномалий миокарда. Присущие ОЖ особенности гемодинамики (гиперволемиа, нарастание ударного объема (УО), системная и легочная гипертензия, перегрузка камер сердца) сопровождаются процессом ремоделирования, часто концентрического, реже — эксцентрического в ассоциации с атриомегалией, гипертрофией правых отделов сердца с явлениями миокардиальной дисфункции обоих желудочков. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является наиболее типичным проявлением кардиоваскулярной патологии при ОЖ [46] с частотой возникновения 30% против 5,5% у лиц без ОЖ. Фрамингемское исследование показало статистически значимую корреляцию между ИМТ, размерами полостей сердца и толщиной миокарда ЛЖ и определило ОЖ как один из важнейших факторов риска СН [47]. Логическим завершением патологического процесса является развитие диастолической СН, протекающей на фоне неизменной контрактильной функции, которая, как правило, предшествует систолической у пациентов данной категории.

Нейрогуморальные механизмы развития сердечной недостаточности при ОЖ

Понимание основных механизмов ремоделирования сердца при ОЖ может позволить изучить возможность защиты сердца от липотоксического поражения. Многочисленные метаболические нарушения, ИР, повышение АД, дислипидемия, ОС, системное воспаление, липотоксичность приводят к морфофункциональным изменениям миокарда. При этом ВЖТ не только синтезирует большинство активных факторов, но и обеспечивает максимальное поступление специфических нейрогормонов в кровотоки [48].

В основе развития СН при ОЖ лежит избыточная активация РААС и симпатoadренальной системы (САС), которые играют важную роль в развитии фиброза и апоптоза миокарда. Вазоактивные медиаторы этих систем повышают проницаемость эндотелия коронарных артерий, потенцируя диффузию ростовых факторов к месту их действия, регулируют процессы апоптоза,

активируют митогены и факторы роста, участвующие в ремоделировании сердца, стимулируют продукцию цитокинов и других нейrogормонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина). Повышение на фоне ОЖ уровней АТ II и альдостерона приводит к ИР, снижению синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках и АТФ в миокарде, увеличению выработки активных форм кислорода, усилению ОС [49]. Гиперальдостеронизм лежит в основе механизмов атерогенеза, который реализуется за счет формирования дисфункции эндотелия, системного воспаления и гиперкоагуляции (стимуляция ингибитора активатора плазминогена (ИАП)), механизма прогрессирующего фиброза и формирования ригидной стенки ЛЖ [50]. Сочетание нарушенного кровоснабжения и процессов фиброза матрикса миокарда может служить основой для развития патологического ремоделирования сердца с исходом в ХСН.

Гиперсимпатикотония определяется у большинства больных с выраженным ОЖ. Кардиотропный эффект жировой ткани осуществляется за счет ее паракринной и эндокринной активности. Максимальный гуморальный эффект наблюдается у ВЖТ и особенно при анатомической близости висцеральных жировых отложений к сердцу [51].

Эпикардальное ОЖ является одним из признанных пусковых механизмов миокардиальной дисфункции вследствие непосредственного взаимодействия ткани миокарда и эпикарда, имеющих общее коронарное кровоснабжение. Увеличение количества ЭЖ ассоциировано с развитием ГЛЖ и его фиброзом, доклиническим снижением диастолической и систолической функции ЛЖ, увеличением размеров, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием ЛП, возникновением и тяжестью фибрилляции предсердий (ФП), параметрами артериальной жесткости [52].

Роль ИР в ухудшении миокардиальной сократимости реализуется путем снижения утилизации СЖК в миокарде, увеличения потребления кислорода КМЦ за счет окислительного фосфорилирования, увеличения производства церамида, образования активных форм кислорода, изменений в ретикулярных кальциевых депо и митохондриальной дисфункции, что повышает восприимчивость миокарда к перегрузке давлением. Гиперинсулинемия активирует образование АТ II, являющегося фактором роста КМЦ, и приводит к клеточной пролиферации, гипертрофии, апоптозу, фиброзу и дисфункции миокарда. [53]. Активизация РААС на ранних стадиях СН, вызывает перегрузку объемом и приводит к дальнейшему повреждению миокарда. ИР и стимуляция РААС активируют симпатическую нервную систему (СНС), что вызывает прогрессирующую потерю КМЦ и дальнейшую дисфункцию миокарда [54].

Гемодинамические механизмы сердечной недостаточности при ОЖ

Морфологические и функциональные изменения ЛЖ вследствие гемодинамических сдвигов как правило ассоциированы с продолжительностью (более 15 лет)

и степенью ОЖ [55, 56]. Сердечный выброс (СВ) и УО при этом значительно увеличены и коррелируют с весом больных при отсутствии у них СД, АГ и заболеваний сердца. При прогрессировании ОЖ ЧСС в покое растет вследствие увеличения активности СНС. Постепенно увеличивается объем циркулирующей крови (ОЦК), периферическое сопротивление сосудов снижается, приводя к развитию ХСН. Избыток ЖТ с ее дополнительной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на ЛЖ.

С усугублением ОЖ могут изменяться показатели внутрисердечной гемодинамики: нарастают конечно-диастолическое давление в правом желудочке, среднее давление в легочной артерии, давление заклинивания в легочных капиллярах и конечно-диастолическое давление в ЛЖ. Эти изменения вызывают расширение полостей сердца, в частности полости ЛЖ, что ведет к увеличению напряжения его стенок, развитию концентрического ремоделирования ЛЖ, концентрической и эксцентрической гипертрофии. Большинство пациентов с ОЖ длительное время имеют сохраненную систолическую функцию ЛЖ. Развитие диастолической дисфункции ЛЖ при ОЖ связано с повышением его жесткости вследствие дисординации синтеза коллагена во внеклеточном матриксе миокарда и его накоплением за счет снижения активности матриксных металлопротеиназ (ММП) и повышения тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ ТИМПП [52]. Перегрузка правого желудочка при ОЖ развивается за счет изменений ЛЖ или развития СОАС, синдрома гиповентиляции, легочной АГ [57].

Клиническая картина СН при ОЖ

Клиническая интерпретация симптомов, характерных для СН, нередко затруднена у пациентов с ОЖ, создавая предпосылки для гипердиагностики. Наиболее частым симптомом при ОЖ является одышка, которая ошибочно может быть принята за проявление ХСН в отсутствие нарушения функции сердца. Одышка у таких больных, как правило, связана с детренированностью, низкой эффективностью процессов вентиляции, кровообращения и тканевого дыхания вследствие увеличенного ОЦК и клеточной массы [58]. Классическими симптомами СН являются одышка, слабость и отеки нижних конечностей. В случае присоединения правожелудочковой СН отмечаются увеличение печени и набухание вен шеи. Отеки часто развиваются вследствие лимфовенозной недостаточности, а не нарушения насосной функции сердца. Гепатомегалия — признак неалкогольной жировой болезни печени, а набухание вен шеи наблюдается при СОАС [59]. В то же время такие часто встречающиеся при ОЖ симптомы, как пароксизмальная ночная одышка, ортопноэ, хрипы в легких, снижение толерантности к физической нагрузке и отеки нижних конечностей являются закономерным итогом структурных и функциональных изменений сердца с его ремоделированием. Специфичны также симптомы снижения функциональной активности пациентов, уменьшение толерантности к физической нагрузке, лабильная гемодинамика [60].

Это связано с микрососудистой эндотелиальной дисфункцией из-за значительного снижения капиллярной плотности в измененных тканях при ОЖ.

Для пациентов с ОЖ специфично развитие тахикардий разного характера, что ухудшает прогноз и вызывает прогрессирование ХСН [61]. Наиболее часто при ОЖ развивается ФП [62]. Показано, что среди пациентов с неклапанной персистирующей ФП, которым был восстановлен синусовый ритм путем проведения электрической кардиоверсии (ЭКВ), ОЖ было диагностировано у 61% больных, а самый высокий процент наличия ФП выявлялся при I и II степенях ОЖ [63]. При эффективном снижении ИМТ и успешном управлении ассоциированными факторами риска отмечалось снижение частоты ФП или выраженности ее симптомов и, что более важно, благоприятные сдвиги в структуре миокарда с развитием обратного ремоделирования [64]. Нарушения сердечного ритма чаще возникают при ассоциации ОЖ с АГ, ремоделированием миокарда, наличием ИБС, дислипидемией [65]. Инфильтрация жировыми клетками проводящих структур сердца сопровождается нарушениями проводимости; увеличение внутриклеточного содержания жиров приводит к ухудшению реполяризации из-за блокады калиевых каналов, развитию желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти [66].

Особенности диагностики СН при ОЖ

Сложность постановки диагноза диастолической СН при ОЖ ввиду отсутствия четких диагностических критериев ранней диагностики липотоксической КМП препятствует своевременности превентивных мероприятий, адекватного лечения и объясняет высокий интерес к разработке лабораторно-инструментальных признаков дифференциальной диагностики этой патологии [45]. Обнаружено, что диастолическая дисфункция является независимым прогностическим фактором СН [67].

Для оценки клинического статуса при СН в отечественной медицине широко используется шкала ШОКС (шкала оценки клинического состояния) [68], отличающаяся простотой использования и отсутствием необходимости применения инструментальных методов исследования. Однако ШОКС рассчитана на пациентов с систолической СН, и ее эффективность при оценке диастолической СН у больных ОЖ не изучена.

Различные степени тяжести ОЖ характеризуются широким спектром морфофункциональных изменений, выявляемых с помощью ЭхоКГ. К ним относятся: дилатация ЛЖ, разные типы ГЛЖ, систолодиастолическая дисфункция обоих желудочков с наиболее выраженными нарушениями показателей при морбидном статусе. Высокоспецифичными показателями в оценке систолической функции ЛЖ при ОЖ являются фракция укорочения и ФВ ЛЖ [69]. Установлено, что у пациентов с ОЖ систолическая функция ЛЖ долгое время остается нормальной или незначительно сниженной [70], а иногда СВ даже увеличен по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Кроме того, у данных пациентов часто определяется нормальная ФВ ЛЖ [71] и гипердинамическая

реакция сердца с увеличением ФВ более 80% вследствие раннего ремоделирования ЛЖ при ОЖ и рефлекторного увеличения экскурсии эндокарда, окруженного гипертрофированным слоем миокарда.

Совершенствование методов функциональной диагностики позволило проводить измерение скорости систолического изгнания крови из ЛЖ [72]. Показано снижение сократимости миокарда у пациентов с начальными стадиями ОЖ даже при нормальной ФВ. Выраженная систолическая дисфункция при ОЖ развивается нечасто и, как правило, связана с коморбидными состояниями [73]. Количественная ультразвуковая методика (Speckle-tracking ЭхоКГ) выявила у больных ОЖ значительно более низкую систолическую циркулярную деформацию ЛЖ, измененную систолическую и продольную деформацию, что может быть связано с неравномерным формированием ригидного миокарда и фиброза сердца [74, 75].

Эхокардиографическая толщина эпикардального жира может быть использована для оценки риска развития миокардиальной дисфункции и будущего ремоделирования сердца, а также риска развития ФП [76].

Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки ассоциирована с выраженностью эпикардального жира, фиброзом передней стенки левого желудочка при морфологическом и гистологическом исследовании, а также с уровнем общего холестерина (ХС), ТГ и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Учитывая выявленные взаимосвязи, можно рекомендовать данный показатель к использованию в оценке кардиоваскулярного риска при проведении ЭхоКГ [77].

У больных с экстремальной степенью ОЖ (ИМТ более 50 кг/м²) возможности визуализации ультразвуковой картины резко ограничены. Поэтому для диагностики диастолической СН при ОЖ наиболее приемлемым лабораторным биомаркером является натрийуретический пептид В-типа (BNP), линейно коррелирующий с диастолическим давлением ЛЖ и диастолическим напряжением стенки ЛЖ при СН с сохраненной ФВ [78].

Первоначальная оценка комплекса антропометрических индексов — ИМТ, ОТ, отношение ОТ/ОБ, оценка выраженности жировой ткани измерением толщины жировой складки, определением процентного содержания жировой и безжировой массы с помощью биоимпедансометрии или абсорбциометрии, ультразвуковое и компьютерное исследование для определения количества висцерального жира, безусловно, крайне актуальны для определения степени кардиоваскулярного риска у лиц с повышенным ИМТ при начальных проявлениях «метаболически нездорового» фенотипа ОЖ [79, 80].

Ранняя диагностика ХСН при ОЖ на современном этапе включает исследование уровня сывороточных маркеров обмена коллагена, таких как маркеры фиброобразования — С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP) и деградации коллагена — С-терминальный телопептид коллагена I типа, маркеры активности фибробластов — трансформирующий фактор роста β 1 и марке-

ры угнетения деградации коллагена (ТИМПП) [81]. Было показано, что повышенный уровень PIIINP можно считать предиктором сердечной смертности или повторной госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Учитывая, что прогрессирование ХСН при ОЖ значительно ухудшает прогноз, PIIINP может быть рекомендован в качестве маркера процесса ремоделирования миокарда и развития ХСН [82, 83].

Подводя итог, стоит отметить, что ОЖ в силу широчайшей распространенности и неумолимого прогрессирования является чрезвычайно важным независимым этиологическим фактором развития множества ассоциированных состояний, в том числе сердечно-сосудистых. ОЖ вызывает не только широкий спектр морфофункциональных и гемодинамических изменений в сердечно-сосудистой системе, но и демонстрирует вовлечение нейрогуморальных, воспалительных механизмов, способствуя прямому липотоксическому поражению миокарда, усугубляющему структурные и функциональные нарушения в сердце. Безусловно, решение вопросов раннего выявления и диагностики этих нарушений имеет первостепенное значение при разработке тактики терапевтического воздействия и оценке эффективности лечения.

Лечение липотоксической кардиомиопатии

Лечение кардиальной патологии при ОЖ — большая проблема современной медицины. Влияние на миокард оказывает не столько избыточная масса тела или ОЖ, сколько количество ВЖТ в организме. Поэтому современные установки терапии сводятся к нормализации массы тела различными методами и коррекции состава тела. Рассмотрим основные пути терапии.

Диета и физические упражнения. Для снижения массы тела рекомендуется гипокалорийная диета (дефицит 500–700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола), сбалансированная по пищевым ингредиентам. Соблюдение диеты со сниженным содержанием углеводов и жиров дает существенный эффект и показано для улучшения соотношения между жировой и мышечной массой. Однако слишком быстрое и значительное снижение массы тела может быть неэффективным для коррекции поражения миокарда, так как при этом теряется в основном мышечная ткань, что усугубляет нарушение метаболических процессов в миокарде и ухудшает прогноз пациента [77], поэтому рекомендуется медленное снижение массы тела, без резких колебаний. Предпочтение отдается средиземноморской диете, богатой полиненасыщенными ЖК, и диете с повышенным содержанием белка, холина и бетаина [84, 85]. Коррекция дефицита витамина D также оказывает положительное влияние при снижении массы тела и улучшении метаболических показателей [86].

Увеличение содержания клетчатки (псиллиум) в пище также способствует плавному снижению массы тела и может стать удобной альтернативой другим серьезным модификациям рациона при высоком ИМТ. Достаточное потребление пищевых волокон оказывает протективное действие, снижая интенсивность факторов риска кардио-

васкулярной патологии при ОЖ за счет ингибирования всасывания холестерина, глюкозы и реабсорбции солей желчных кислот в кишечнике. Кроме того, за счет увеличившегося объема кишечника усиливается чувство насыщения и снижается аппетит [87]. Регулярный длительный (в течение 12 недель) прием препаратов или пищевых добавок, содержащих псиллиум, демонстрирует значимое снижение веса, ИМТ, окружности талии и бедер, уровня инсулина крови натощак и индекса инсулинорезистентности у пациентов с избыточным весом и ОЖ [88].

Параметры физических упражнений, их частота, интенсивность, тип, продолжительность, число повторений должны подбираться индивидуально для каждого пациента в зависимости от пола, возраста, сопутствующей патологии, распределения жировой ткани в организме, имеющейся мышечной массы. Всем пациентам с ОЖ показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин в неделю [89]. Сочетание диеты с физической нагрузкой дает максимальный эффект, так как ведет к уменьшению жировой ткани в организме и увеличению мышечной массы, улучшению состава тела [90].

Нормализация микробиоты кишечника. Основная часть микробиоты у человека сосредоточена в кишечнике, она в значительной мере влияет на все метаболические процессы [91]. Установлено, что висцеральное ОЖ характеризуется повышенным уровнем микроорганизмов семейств *Serratia* и *Prevotella* и сниженным содержанием бактерий *Oscillospira* в кишечнике. Нормализация микрофлоры донорскими бактериями в комплексе с поддержкой пребиотиками приводит к существенной динамике снижения массы тела, а также улучшению метаболизма глюкозы и жиров [92].

Снижение массы тела фармакологическими препаратами. Для коррекции ОЖ возможно применение целого ряда фармакологических препаратов. Назначение таких лекарственных средств показано при ИМТ более 30 кг/м², а при наличии сопутствующих факторов (АГ, дислипидемия, СД 2-го типа, СОАС) — уже при ИМТ более 27 кг/м². К таким препаратам в Российской Федерации относят сибутрамин, орлистат, лираглутид.

Сибутрамин — препарат центрального действия, он ингибирует обратный захват нейромедиаторов (серотонина, норадреналина и допамина), оказывает анорексигенное действие, уменьшает аппетит и усиливает чувство насыщения. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией он увеличивает риск возникновения ИМ и нефатального инсульта [93]. В связи с этим данный препарат нужно исключить из методов лечения липотоксической кардиомиопатии.

Орлистат — ингибитор панкреатической липазы, снижает абсорбцию жиров в кишечнике, приводит к потере 10% массы тела за год, является эффективным средством для лечения ОЖ, особенно у пожилых пациентов, при наличии саркопенического ОЖ [94]. Отрицательного влияния орлистата на ССС не выявлено, отмечается улучшение кардиометаболических параметров на фоне

лечения данным препаратом. К побочным эффектам следует отнести метеоризм, диарею, стеаторею, боли или дискомфорт в животе.

Лираглутид — аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. Обеспечивает эффективное и устойчивое снижение массы тела, улучшает метаболические процессы в сердечной мышце, способствует снижению тяжести СОАС, значительному снижению риска развития СД 2-го типа, отличается благоприятным профилем безопасности и переносимости. Учитывая снижение ССР, положительные метаболические сдвиги, препарат может быть использован для лечения липотоксической КМП [95].

Кроме вышеперечисленных, за рубежом используется ряд других препаратов, имеющих центральный механизм действия: лоркасерин, фентермин/топирамат и налтрексон/бупропион.

Лоркасерин блокирует серотониновые С₂-рецепторы, влияет на пищевое поведение, снижает аппетит, положительно влияет на углеводный обмен, уменьшает риск микрососудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела или ОЖ [96].

Комбинация фентермин/топирамат также способствует снижению массы тела и улучшает течение СД. Однако данные о влиянии на ССС противоречивы: описывается снижение риска сердечно-сосудистых событий у обследованных пациентов и в то же время увеличение частоты сердечных сокращений на фоне приема этих препаратов [97].

Налтрексон/бупропион — антагонист опиоидных рецепторов; способствует снижению массы тела. Результаты отсроченных данных о влиянии на ССС не изучены [98]. Все проведенные клинические исследования новых препаратов краткосрочны (менее одного года).

Бариатрическая хирургия (БХ). Хирургическое лечение ОЖ в настоящее время является наиболее эффективным и экономически целесообразным методом у пациентов с морбидным ОЖ [99]. Данная методика является крайней мерой и применяется в тех случаях, когда все остальные методы не дали существенного эффекта. Основные показания к хирургической коррекции: ИМТ более 40 кг/м²; ИМТ 35–40 кг/м² с наличием коморбидных состояний [100]. Большое значение отводится как предоперационной, так и постоперационной психологической поддержке пациента, так как хирург должен быть уверен, что больной достаточно мотивирован на коррекцию ОЖ и будет следовать всем рекомендациям врачей.

Существует несколько методик БХ: шунтирование желудка, регулируемое бандажирование желудка, рукавная гастропластика, билиопанкреатическое шунтирование. Все эти операции могут быть выполнены лапароскопически, а значит, не ведут к существенной травматизации пациента. Оперативное лечение приводит не только к существенному снижению массы тела пациента, но и в значительной мере корригирует метаболические отклонения, такие как течение СД, уровень

ТГ, поэтому все чаще используется термин «метаболическая хирургия». Уменьшение массы тела и коррекция его состава, достигнутые в результате хирургического лечения, улучшают метаболизм кардиомиоцитов и функцию миокарда более значимо, чем коррекция образа жизни [101].

Применение кардиопротекторов. Для коррекции метаболических нарушений на клеточном уровне и улучшения функций миокарда возможно использование препаратов с цитопротективным действием (мельдоний, триметазидин). Однако значимых клинических исследований с доказательной базой их эффективности при КМП при ОЖ проведено не было [102, 103].

Таким образом, основными методами лечения липотоксической кардиомиопатии с доказанным кардиопротективным эффектом являются: снижение массы тела с помощью диеты, физических нагрузок и фармакологических препаратов (орлистат и лираглутид), нормализация микробиоты кишечника, хирургическая коррекция ожирения.

Профилактика липотоксической кардиомиопатии

Предотвращение формирования поражения миокарда при ожирении должно проводиться с молодого возраста, так как уже в детстве формируются изменения миокарда, характерные для липотоксической кардиомиопатии взрослых [74]. Профилактика осуществляется теми же способами, что и лечение уже сформированной КМП.

Заключение

Анализ литературы, посвященной проблеме поражения сердца при ОЖ, демонстрирует необычайно сложный, многофакторный и далеко не полностью изученный механизм кардиальной патологии, возникающей на фоне ОЖ, которое в настоящее время является признанной неинфекционной эпидемией.

Прогностическая сущность развития кардиомиопатии определяется не столько накоплением избытка жира в организме, сколько локализацией ЖТ, которая в определенных условиях обладает высокой гормональной и метаболической активностью, запуская цепь патологических механизмов. Последние реализуются в развитии специфического поражения миокарда — липотоксической КМП, приводящей к структурной перестройке миокарда и, как следствие, к миокардиальной дисфункции, особенно на фоне присущих ОЖ АГ и атеросклероза.

Наиболее частым проявлением нарушения функции миокарда является СН, нередко сочетающаяся с нарушениями сердечного ритма, проводимости, высоким риском внезапной сердечной смерти.

В то же время диагностика СН, особенно диастолической, которая является предиктором систолической, у больных данной категории существенно затруднена в силу неспецифичности и трудности интерпретации основных симптомов, а также технических сложностей, возникающих при инструментальном обследовании пациентов с ОЖ. Это требует дополнительных исследований в данной области.

Далека от разрешения и проблема лечения миокардиальной патологии на фоне ОЖ, мало освещены аспекты профилактики.

В связи с этим в настоящее время весьма перспективным остается изучение прогностически значимых факторов и особенностей кардиальной патологии, развивающейся на фоне висцерального ОЖ. Также актуальным является поиск новых диагностических подходов к оценке миокардиальной дисфункции и методов ее коррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. [Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96–105. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet12809
- Raeisi T., Mozaffari H., Sepehri N. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat. Weight Disord.* 2022;27(3):893–911. DOI: 10.1007/s40519-021-01269-3
- Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Росстат. М.: 3-46; 2023:179. [Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection. Rosstat. M.: Z-46; 2023:179. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf
- Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., Jewell J., Rakovac I. et al. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obes. Facts*. 2019;12(1):103–14. DOI: 10.1159/000493885
- Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2016;6(6):73–9. [Drapkina O.M., Eliashovich S.O., Shepel R.N. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. *Russ. J. Cardiol*. 2016;6(6):73–9. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–12. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
- Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2987. [Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(5):2987. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2987
- Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):5–10. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;11(1):5–10. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-5-10
- Lubrano C., Saponara M., Barbaro G. et al. Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in obese patients with and without metabolic syndrome. *PLoS One*. 2012;7(10):e47059. DOI: 10.1371/journal.pone.0047059
- Whaley-Connell A., Sowers J. Indices of obesity and cardiometabolic risk. *Hypertension*. 2011;58(6):91–3. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180406
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
- Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2021;100(2):159–165. [Usacheva E.V., Nelidova A.V., Kulikova O.M., Flyanku I.P. Mortality of Russian able-bodied population from cardiovascular diseases. *Hygiene and sanitation*. 2021;100(2):159–165. (In Russian)]. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165
- Goldberg, I.J., Trent, C.M., Schulze, P.C. Lipid metabolism and toxicity in the. *Cell metabolism*. 2012;15(6):805–812. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.006
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K. et al. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–e322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152
- Li Chuanbao, Liu Huiruo, Xu Feng, Chen Yuguo. The role of lipotoxicity in cardiovascular disease. *Emergency and Critical Care Medicine*. 2022; 2(4):214–218. DOI: 10.1097/EC9.0000000000000024
- Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., Adler Y., Anastakis A., Böhm M., Denis Duboc D. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2016;37(23):1850–1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
- Bozkurt B., Colvin M., Cook J., Cooper L., Deswal A., Fonarow G., Francis G., Lenihan D. et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e579–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455
- Zhang Y., Jun Ren. Role of cardiac steatosis and lipotoxicity in obesity cardiomyopathy. *Hypertension*. 2011;57(2):148–150. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164178
- Nishida K., Kinya Otsu. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res*. 2017;113(4):389–398. DOI: 10.1093/cvr/cvx012
- Drosatos K., Schulze P. Cardiac Lipotoxicity: Molecular Pathways and Therapeutic Implications. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2013;10(2):109–121. DOI: 10.1007/s11897-013-0133-0
- Çolak E., Pap D. The Role of Oxidative Stress in the Development of Obesity and Obesity-Related Metabolic Disorders. *J. Med. Biochem*. 2021;40,1–9. DOI: 10.5937/jomb0-24652
- Haffar T., Bérubé-Simard F., Boussette N. Impaired fatty acid oxidation as a cause for lipotoxicity in cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2015;468(1–2):73–78. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.162
- Shu H., Peng Y., Hang W., Li N., Zhou N., Wang D.W. Emerging Roles of Ceramide in Cardiovascular Diseases. *Aging Dis*. 2022;13(1):232–245. DOI: 10.14336/AD.2021.0710
- Wang X., Pu H., Ma C., Jiang T., Wei Q., Zhang C., et al. Adiponectin abates atherosclerosis by reducing oxidative stress. *Med. Sci. Monit*. 2014;20(20):1792–800. DOI: 10.12659/MSM.892299
- Masenga S.K., Kabwe L.S., Chakulya M., Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(9):7898. DOI: 10.3390/ijms24097898
- Poletto A.C., David-Silva A., Yamamoto A.P. d.M., Machado U.F., Furuya D.T. Reduced Slc2a4/GLUT4 expression in subcutaneous adipose tissue of monosodium glutamate obese mice is recovered after atorvastatin treatment. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2015;7:18. DOI: 10.1186/s13098-015-0015-6
- Venditti P., Stefano L., Meo S. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion*. 2013;13(2):71–82. DOI: 10.1016/j.mito.2013.01.008
- Груздева О.А., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Иванов С.В. и др. Адипокино-цитокинный профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2017;4:38–45. [Gruzdeva O.V., Borodkina D.A., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Ivanov S.V. et al. Adipokine-cytokine profile of

- adipocytes epicardial adipose tissue with coronary heart disease on the background of visceral obesity. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):38–45. (In Russian). DOI: 10.14341/OMET2017438-45
29. Деева Т.А. Клиническое значение неинвазивных маркеров фиброза у пациентов с метаболическим синдромом: дис. канд. мед. наук. Москва. 2015:145. [Deeva T.A. Clinical significance of noninvasive fibrosis markers in patients with metabolic syndrome: dis. cand. med. sciences. Moscow. 2015:145. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/c72/dissertatsiya_deeva_03.12.15_ispravlen.pdf
30. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологического состояния. *Вопросы питания*. 2017;86(2):5–13. [Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017;86(2):5–13. (In Russian)].
31. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung H.L. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis. *Metabolism*. 2014;63(9):1157–66. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.001
32. Shibata R., Ouchi N., Takahashi R., Terakura Y., Ohashi K., Ikeda N. et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012;4(1):37. DOI: 10.1186/1758-5996-4-37
33. Alpert M.A., Omran J., Bostick B.P. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr. Obes. Rep.* 2016;5(4):424–34. DOI: 10.1007/s13679-016-0235-6
34. Бубнова М.Г. Роль ожирения и висцерального жира сердца в запущенном сердечно-сосудистом континууме. Клинические эффекты орлистата. *Регулярные выпуски «РМЖ»*. 2014;2:116–124. [Bubnova M.G. The role of obesity and visceral heart fat in triggering the cardiovascular continuum. Clinical effects of orlistat. *Regular issues of "RMJ"*. 2014;2:116–124. (In Russian)].
35. Азимова М.О., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):39–43. [Azimova M.O., Blinova N.V., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Obesity as a predictor for disease development: role of localized fat depot. *Systemic hypertension*. 2018;15(3):39–43. (In Russian)]. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.39-43
36. Dela Cruz C.S., Matthay, R.A. Role of obesity in cardiomyopathy and pulmonary hypertension. *Clinics in Chest Medicine*. 2009;30(3):509–523. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.06.001
37. Park J.-S., Lee Y.-H., Seo K.-W., Choi B.-J., Choi S.-Y., Yoon M.-H. et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is a predictor for target vessel revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(1):194. DOI: 10.1186/s12944-016-0371-8
38. Britton K.A., Pedley A., Massaro J.M., Corsini E.M., Murabito J.M., Hoffmann U., Fox C.S. Prevalence, Distribution, and Risk Factor Correlates of High Thoracic Periaortic Fat in the Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(6):e004200. DOI: 10.1161/JAHA.112.004200
39. Martinelli I., Tomassoni D., Moruzzi M., Roy P., Cifani C., Amenta F., Tayebati S.K. Cardiovascular Changes Related to Metabolic Syndrome: Evidence in Obese Zucker Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6):2035. DOI: 10.3390/ijms21062035
40. Романцова, Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):5–13. [Romantsova T.I., Ovsyannikovna A.V. Perivascular adipose tissue: role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Obesity and metabolism*. 2015;12(4):5–13. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet201545-13
41. Грищенко О.В., Чумакова Г.А., Ельчанинова С.А., Веселовская Н.Г., Шевляков И.В., Калугина О.А. Липотоксическое поражение миокарда при ожирении. *CardioComatika*. 2017;04:36–40. [Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Elchaninova S.A. et al. Lipotoxicity damage of myocardium in obesity. *Cardiosomatics*. 2017;8(4):36–40. (In Russian)]. DOI: 10.26442/CS45386
42. Wang J., Xiang Bo, Hung-Yu Lin, Freed D., Arora R.C., Tian G. Pathological mechanism for delayed hyperenhancement of chronic scarred myocardium in contrast agent enhanced magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2014;9(5):e96463. DOI: 10.1371/journal.pone.0096463
43. Языева Д.Ш., Федотова Д.А. Морфогистологические изменения миокарда при ожирении. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). 2017;7(1) [© Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2017]. [Yazyeva D.S., Fedotova D.A. Morphohistological changes of the myocardium in obesity. Bulletin of Medical Internet conferences. 2017;7(1). (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: www.medconfer.com 265. ID: 2017-01-6-T-10658.
44. López B., González A., Ravassa S., Beaumont J., Moreno M.U., San José G., Querejeta R., Díez J. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(22):2449–2456. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026
45. Morelli M., Gaggini M., Daniele G., Marraccini P., Sicari R., Gastaldelli A. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb. Haemost.* 2013;110(4):651–60. DOI: 10.1160/TH13-04-0285
46. Гюева З. М., Богданов А.Р., Залетова Т.С., Богданова А.А. Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (литературный обзор). *Доктор.Ру*. 2017;10(139):21–25. [Gyoeva Z.M., Bogdanov A.R., Zaletova T.S., Bogdanova A.A. Obesity as a Risk Factor for Chronic Heart Failure: a Review of the Literature. *Doctor.Ru*. 2017;10(139):21–25. (In Russian)].
47. Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р., Авзалова Ф.Р., Максимов Н.И. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;4(144):40–46. [Logacheva I.V., Ryazanova T.A., Makarova V.R., Avzalova F.R., Maksimov N.I. Heart remodeling in overweight and obesity with cardiac comorbidities. *Russ. J. Cardiol.* 2017;(4):40–46. (In Russian)]. DOI: 15829/1560-4071-2017-4-40-46
48. Vecchié A., Dallegrì F., Carbone F., Bonaventura A., Liberale L., Portincasa P., Gema Frühbeck G., Montecucco F. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 2018;48:6–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.020
49. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М. ГЭОТАР-Медиа, 2016:160. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Clinical significance of visceral obesity. M. GEOTAR-Media. 2016:160. (In Russian)].
50. Dudenbostel T., Ghazi L., Liu M., Li P., Oparil S., Calhoun D.A. Body mass index predicts 24-hour urinary aldosterone levels in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2016;68(4):995–1003. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07806
51. Pilitsi E.E., O.M. Farr J.M., Polyzos S.A., Perakakis N., Nolen-Doerr E., Papatheanasiou A.E., Mantzoros C.S. Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2018;31:S0026–0495(18)30228–2. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.010
52. Heinzel F.R., Hohendanner F., Jin G., Sedej S., Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Appl. Physiol.* 2015;119(10):1233–42. DOI: 10.1152/japplphysiol.00374.2015
53. Грищенко О., Чумакова Г.А., Шевляков И.В., Трубина Е.В. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):81–86. [Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Shevlyakov I.V., Trubina E.V. The mechanisms of heart failure development in obesity. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(5):81–86. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-81-86
54. Matloch Z., Kotulák T., Haluzík M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiol. Res.* 2016;65(1):23–32. DOI: 10.33549/physiolres.933036
55. Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю. и др. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;4:35–9. [Druzhilov M.A., Beteleva Yu.E., Druzhilova O.Yu., Andreeva E.S., Kuznetsova T.Yu. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russian journal of cardiology*. 2017;(4):35–39. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-35-39
56. Travers J.G., Kamal F.A., Robbins J. et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ. Res.* 2016;118(6):1021–40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565
57. Finicelli M., Squillaro T., Di Cristo F., Di Salle A., Melone M.A.B., Galderisi U., Peluso G. Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. *J. Cell. Physiol.* 2019;234(5):5807–5826. DOI: 10.1002/jcp.27506.

58. López B., González A., Ravassa S., Beaumont J., Moreno M. U., San José G., Querejeta R., Díez J. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(22):2449–2456. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026
59. Руденко Т.Е., Камышова Е.С. Соломахина Н.И., Швецов М.Ю. Факторы риска развития, Васильева М.П., Бобкова И.Н., диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив.* 2018;90:60–67. [Rudenko T.E., Kamysheva E.S., Solomakhina N.I., Shvetsov M.Yu. Risk factors for diastolic left ventricular myocardial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Therapeutic archive.* 2018;90:60–67. (In Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh20189060-67
60. Мартыненко Т. И., Параева О.С., Дронов С.В., Шойхет Я.Н. Новые подходы к первичной дифференциации одышки при легочной и сердечной патологии. *Клиническая медицина.* 2014;92(9):45–51. [Martynenko T.I., Paraeva O.S., Dronov S.V., Shoiikhet Ya.N. New approaches to primary differentiation of dyspnea in patient with pulmonary and cardiac pathology. *Clinical medicine (Russian journal).* 2014;92(9):45–51. (In Russian)]. УДК 616.24-008.47-079.4
61. Poddar M., Chetty Y., Chetty V.T. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clin. Obes.* 2017;7(3):136–44. DOI: 10.1111/cob.12184
62. McQuillan C., Gray A., Kearney A., Menown I.B.A. Advances in clinical cardiology 2017: a summary of key clinical trials. *Advances in Therapy.* 2018;35(7):899–927. DOI: 10.1007/s12325-018-0716-y
63. Pathak R.K., Mahajan R., Lau D.H. et al. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Canadian Journal of Cardiology.* 2015;31(2):203–210. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.10.027
64. Праскурничий Е.А., Морозова О.И. Анализ клинко-патогенетических взаимоотношений динамики изменения массы тела и фибрилляции предсердий у пациентов с первичным ожирением. *Архивъ внутренней медицины.* 2021;11(5):389–400. [Praskurnichiy E.A., Morozova O.I. Clinical and Pathogenetic Assessment of Relationships Between the Dynamics of Body Weight Changes and Atrial Fibrillation in Patients with Primary Obesity. *The Russian archives of internal medicine.* 2021;11(5):389–400. (In Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-389-400
65. Nalliah C.J., Sanders P., Kottkamp H., Kalman J.M. The role of obesity in atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2016;37(20):1565–72. DOI:10.1093/eurheartj/ehv486.
66. Huang H., Amin M., Gurin E., Wan E., Thorp S., Homma J.P. Diet-induced obesity causes long QT and reduces transcription of voltage-gated potassium channels. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013;59:151–158. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.007
67. Kovesdy C.P., Furth S.L., Zoccali C. World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Blood Purif.* 2017;43(4):346–54. DOI: 10.1159/000458481
68. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н. и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013;14(7):379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Yu.N. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Heart failure.* 2013; 14(7):379–472. (In Russian)]. УДК 616.12–008.46–036.12 (083.13)
69. Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Мазур Н.А. Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(1):108–117. [Miklishanskaya S.V., Solomasova L.V., Mazur M.A. Obesity and Mechanisms of its Negative Impact on the Cardiovascular System. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2020;16(1):108–117. (In Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-09
70. Alpert M. A., Omran J., Mehra A., Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2014;56(4):391–400. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.003
71. Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология.* 2018;58(54):55–64. [Gavryushina S.V., Ageev F. T. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic and diagnostics. *Cardiology.* 2018;58(54):55–64. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio. 2467
72. Иванов С.И., Алехин М.Н. Неинвазивные показатели работы миокарда в оценке систолической функции левого желудочка. *Кардиология.* 2020; 60(3):80–88. [Ivanov S.I., Alekhin M.N. Myocardial work in assessment of left ventricular systolic function. *Cardiologia.* 2020;60(3):80–88. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n925
73. Пономаренко И.В., Сукманова И.А., Санаева А.К., Трубина Е.В., Наренкова С.О. Возможности speckle-tracking-эхокардиографии в диагностике субклинической дисфункции левого желудочка. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(2):22–29. [Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A., Sanaeva A.K., Trubina E.V., Narenkova S.O. The possibilities of speckle-tracking echocardiography in the diagnosis of subclinical left ventricular dysfunction. *Cardiology: news, opinions, training.* 2023;11(2):22–29. (In Russian)]. DOI: 10.33029/2309-1908-2023-11-2-22-29
74. Doğduş M., Kılıç S., Vuruşkan E. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in overweight people with 3D speckle tracking echocardiography. *Anatol. J. Cardiol* 2019;21(4):180–6. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.40456
75. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда. *КардиоСоматика.* 2021;12(1):5–10. [Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Trubina E.V. Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction. *Cardiosomatics.* 2021;12(1):5–10. (In Russian)]. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200756
76. Цыпленкова Н.С., Панова Е.И. Особенности сердечного ритма у мужчин трудоспособного возраста с ожирением и артериальной гипертензией. *Ожирение и метаболизм.* 2016;13(1):30–35. [Tsypchenkova N.S., Panova E.I. Heart rate features among men of working age with obesity and hypertension. *Obesity and metabolism.* 2016;13(1):30–35. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet.2016130-35
77. Соловьева А.В., Черданцева Т.М., Ческидов А.В., Шукис К.А. Клинико-морфологические особенности липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2022;10(2):157–164. [Solov'yeva A.V., Cherdantseva T.M., Cheskidov A.V., Shukis K.A. Clinical and Morphological Features of Lipomatous Hypertrophy of Interatrial Septum in Patients with Diseases of Cardiovascular System. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2022;10(2):157–164. (In Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ2022102157-164
78. Van Veldhuisen, D.J., Linssen G.C., Jaarsma T., van Gilst W.H., Hoes A.W., Tijssen J.G., et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(14):1498–506. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.044
79. Mauad F., Chagas-Neto F., Benedetti A. et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol. Bras.* 2017;50(3):141–7. DOI:10.1590/0100-3984.2016.0023
80. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и соавт. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург. 2017:164. [Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Conrady A.O. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of obesity and related diseases (national clinical guidelines). Saint Petersburg. 2017:164. (In Russian)].
81. Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружиллов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4:81–7. [Kuznetsova T.Yu., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(4):81–87. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87
82. Zhang T., Q. Xue Q., Zhu R., Jiang Y. Diagnostic Value of PICP and PIIINP in Myocardial Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2022 Dec 5. DOI: 10.1002/clc.23901
83. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Русский медицинский журнал.* 2016.26:1727–1731. [Drapkina O.M., Zyatenskova T.V. Markers of fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Russian Medical Journal.* 2016.26:1727–1731. (In Russian)].
84. Castro A.I., Gomez-Arbelaiz D., Crujeiras A.B., Granero R., Aguera Z., Jimenez-Murcia S. et al. Effect of A Very Low-Calorie Ketogenic Diet on Food and Alcohol Cravings, Physical and Sexual

- Activity, Sleep Disturbances, and Quality of Life in Obese Patients. *Nutrients*. 2018;21;10(10):E1348. DOI: 10.3390/nu10101348
85. Millard H.R., Musani S.K., Dibaba D.T., Talegawkar S.A., Taylor H.A., Tucker K.L., Bidulescu A. Dietary choline and betaine; associations with subclinical markers of cardiovascular disease risk and incidence of CVD, coronary heart disease and stroke: the Jackson Heart Study. *Eur. J. Nutr.* 2018;57(1):51–60. DOI: 10.1007/s00394-016-1296-8
86. Hanafy A.S., Elkatawy H.A. Beneficial effects of vitamin D on insulin sensitivity, blood pressure, abdominal subcutaneous fat thickness, and weight loss in refractory obesity. *Clin Diabetes*. 2018;36(3):217–225. DOI: 10.2337/cd17-0099
87. Скворцов В.В., Малякина Э.А., Малякин Г.И. К вопросу о фармакологической коррекции показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с метаболическим синдромом. *Лечащий врач*. 2022;12(25):44–50. [Skvortsov V.V., Malyakina E.A., Malyakin G.I. An addition to pharmacological correction of carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022;12(25):44–50. (In Russian)]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.008
88. Huwiler V.V., Schöenberger K.A., Segesser von Brunegg A. et al. Prolonged Isolated Soluble Dietary Fibre Supplementation in Overweight and Obese Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(13):2627. DOI: 10.3390/nu14132627
89. Kränkel N., Bahlis M., Van Craenenbroeck E.M., Adams V., Serratos L., Solberg E.E., D.D. Hansen D.D., Dörr M., Kemps H. Exercise training to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: How does it work? *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019;26(7):701–708. DOI: 10.1177/2047487318805158
90. Hruby A., Sahni S., Bolster D., Jacques P.F. Protein intake and functional integrity in aging: the Framingham Heart Study Offspring. *J. Gerontol. A Biol. Sci. med. Sci.* 2020;75(1):123–130. DOI: 10.1093/gerona/gly201
91. Kashtanova D.A., Tkacheva J.N., Doudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Kotovskaya Y.V., Popenko A.S., Tyakht A.V., Alexeev D.R. Gut microbiota in patients with different metabolic statuses: Moscow Study. *Microorganisms*. 2018;6(4):E98. DOI: 10.3390/microorganisms6040098
92. Kobylak N., Falalayeva T., Boyko N., Tsyryuk O., Beregova T., Ostapchenko L. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2018;141:190–199. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.005
93. Hayes J.F., Bhaskaran K., Batterham R., Smeeth L., Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *International Journal of Obesity*. 2015;39(9):1359–64. DOI: 10.1038/ijo.2015.86
94. Khera R., Murad M.H., Chandar A.K., Dulai P.S., Wang Z., Prokop J., Loomba R., Camilleri M., Singh S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; Jun 14; 315(22):2424–34. DOI: 10.1001/jama.2016.7602
95. McQuillan C., Gray A., Kearney A., Menown I.B.A. Advances in Clinical Cardiology 2017: A Summary of Key Clinical Trials. *Advances in Therapy*. 2018;35(7):899–927. DOI: 10.1007/s12325-018-0716-y
96. Bohula E.A., Scirica S.E., Inzucchi D.K. et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10161):2269–2279. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32328-6
97. Alfari N., Minnick A.M., Hopkins C.M., Berkowitz R.I., Wadden T.A. Combination phentermine and topiramate extended release in the management of obesity. *Expert. Opin Pharmacother.* 2015;16(8):1263–74. DOI: 10.1517/14656566.2015.1041505
98. Sudakin D. Naltrexone: Not Just for Opioids Anymore. *J. Med. Toxicol.* 2016;12(1):71–5. DOI: 10.1007/s13181-015-0512-x
99. Sundström J., Bruze G., Ottosson J., Marcus C., Näslund I., Neovius M. Weight loss and heart failure. A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation*. 2017;135(17):1577–1585. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025629
100. Трошина Е.А., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):50–55. [Troshina E.A., Ershova E.V., Mazurina N.V. Endocrinological aspects of bariatric surgery. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):50–55. (In Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190336
101. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е. и соавт. Лечение морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. [Dedov I.I., Mel'nikhenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A., Yashkov Yu.I., Neimark A.E. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet2018153-70
102. Greenblatt H.K., Greenblatt D.J. Meldonium (Mildronate): A Performance-Enhancing Drug? *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2016.5(3):167–9. DOI: 10.1002/cpdd.264
103. Zhong Y., Zhong P., He S., Zhang Y., Tang L., Ling Y., Fu S. et al. Trimetazidine protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by promoting AMP-activated protein kinase-dependent autophagic flux. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017;69(6):389–397. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000487

Поступила 25.03.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторах

Панова Елена Ивановна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>

Морозова Елена Павловна — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8302-2218>

Коньшова Мария Сергеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>

Information about the authors

Elena I. Panova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>

Elena P. Morozova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8302-2218>

Marya S. Konysheva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>

Лаптей А.А.¹, Кильмаева К.С.², Герасименко М.Ю.³, Гамидова С.Н.⁴, Никулина Е.С.³, Кривова Т.А.⁵

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ МЕЛАНОМЫ

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия

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

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Обоснование. В данной статье рассматриваются современные неинвазивные методы диагностики меланомы и ее профилактики. Применение современных неинвазивных диагностических манипуляций значительно улучшает точность клинической диагностики, что способствует раннему выявлению злокачественных опухолей кожи и снижает необходимость неоправданных хирургических вмешательств. Основное внимание уделено передовым технологиям, которые позволяют обнаруживать заболевание на ранних стадиях, что существенно повышает шансы на успешное лечение и снижает риск смертности. **Цель работы** заключается в анализе и оценке эффективности современных неинвазивных методов диагностики меланомы и профилактических мер, направленных на снижение частоты поздней диагностики и повышения осведомленности населения о рисках заболевания. **Материал и методы.** В статье анализируются методы дерматоскопии, конфокальной микроскопии, оптической когерентной томографии и другие инновационные техники, такие, например, как количественная инфракрасная термография. **Результаты** исследования показывают, что применение неинвазивных методов диагностики значительно повышает точность выявления меланомы на ранних стадиях, что способствует снижению смертности и уменьшению числа неоправданных хирургических вмешательств. **Заключение.** Поздняя диагностика меланомы часто приводит к диагностическим ошибкам у специалистов различных направлений и к неэффективности проводимой терапии. Профилактические меры, включая методы первичной и вторичной профилактики, являются важным аспектом снижения риска возникновения меланомы и повышения осведомленности населения о возможных мерах защиты.

Ключевые слова: меланома; диагностика; профилактика; неинвазивные методы; клиническая практика; дерматоскопия; конфокальная микроскопия; глобальное здравоохранение.

Для цитирования: Лаптей А.А., Кильмаева К.С., Герасименко М.Ю., Гамидова С.Н., Никулина Е.С., Кривова Т.А.

Современные методы неинвазивной диагностики и профилактики меланомы. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):812–823.

DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-812-823

Для корреспонденции: Лаптей Александра Аркадьевна — e-mail: alaptey@rambler.ru

Aleksandra A. Laptey¹, Karina S. Kilmaeva², Mariya Yu. Gerasimenko³, Sabina N. Gamidova⁴, Ekaterina S. Nikulina³, Tatyana A. Krivova⁵

MODERN METHODS OF NON-INVASIVE DIAGNOSIS AND PREVENTION OF MELANOMA

¹Urals State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, Russian Federation

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

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

⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

⁵National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Justification. This article discusses modern non-invasive methods for diagnosing melanoma and its prevention. The use of contemporary non-invasive diagnostic techniques significantly improves the accuracy of clinical diagnosis, which facilitates the early detection of malignant skin tumors and reduces the need for unnecessary surgical interventions. The focus is on advanced technologies that allow for the detection of the disease at early stages, which substantially increases the chances of successful treatment and decreases the risk of mortality. **Objective.** The aim of this work is to analyze and evaluate the effectiveness of modern non-invasive methods for diagnosing melanoma and preventive measures aimed at reducing the frequency of late diagnoses and increasing public awareness of the risks of the disease. **Material and methods.** The article analyzes methods such as dermatoscopy, confocal microscopy, optical coherence tomography, and other innovative techniques like quantitative infrared thermography. **The results** of the study show that the application of non-invasive diagnostic methods significantly enhances the accuracy of melanoma detection at early stages, contributing to a reduction in mortality and a decrease in unnecessary surgical interventions. **Conclusion.** Late diagnosis of melanoma often leads to diagnostic errors by specialists in various fields and to the ineffectiveness of the therapy provided. Preventive measures, including primary and secondary prevention methods, are crucial aspects of reducing the risk of melanoma occurrence and increasing public awareness of possible protective measures.

Key words: melanoma; diagnosis; prevention; non-invasive methods; clinical practice; dermatoscopy; confocal microscopy; global health.

For citation: Laptey A.A., Kilmaeva K.S., Gerasimenko M.Yu., Gamidova S.N., Nikulina E.S., Krivova T.A. Modern methods of non-invasive diagnosis and prevention of melanoma. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):812–823.

DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-812-823

For correspondence: Aleksandra A. Laptei — e-mail: alaptei@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 31.05.2024
Accepted 18.06.2024

Меланома кожи (МК) — одно из наиболее агрессивных злокачественных заболеваний, отличающееся стремительным развитием, большим риском метастазирования и высокой смертностью. По данным исследования [1], МК составляет 1,7% всех онкологических заболеваний и имеет высокий индекс летальности — около 70% среди онкологических заболеваний кожи (рис. 1).

По прогнозам американских дерматонкологов [2], к 2040 г. МК займет лидирующую позицию среди мужчин и четвертое место среди женщин в списке распространенности онкологических заболеваний, уступая только раку молочной железы, легкого и эндометрия.

Раннее выявление МК значительно увеличивает вероятность полного излечения. Примерно у 70–80% пациентов заболевание диагностируется на начальной стадии [3]. Именно в данных случаях хирургическое удаление первоначальной опухоли может привести к полной ремиссии. Однако, если МК диагностируется на поздней стадии [3, 4], возрастает риск метастазирования как в регионарные лимфатические узлы, так и в другие органы (легкие, печень, костная ткань, головной мозг).

Трудности в лечении распространенной МК обусловлены ее способностью ускользать от надзора иммунной системы [5], а также высокой степенью мутаций, делающих клетки крайне устойчивыми к стандартным методам терапии.

В данной статье будут рассмотрены современные методы диагностики и профилактики МК, так как именно ранняя диагностика позволяет выбрать оптимальный вариант лечения, который приведет к полной ремиссии.

Этиология и патогенез меланомы

Меланома кожи (злокачественная меланома, меланокарцинома, меланобластома, меланоцитом, невокарцинома) представляет собой одну из самых агрессивных опухолей нейроэктодермального происхождения, развивающуюся из меланоцитов — клеток, производящих меланин. В клетках меланомы кожи часто обнаруживается повышенное содержание меланина, хотя встречаются и беспигментные формы [5].

Заболевание чаще всего диагностируется у людей в возрасте от 30 до 50 лет, преимущественно у женщин [6]. Но с возрастом распространенность меланомы среди мужского и женского пола выравнивается, указывая на то, что данное заболевание может поражать все возрастные группы.

Этиология МК до конца не выяснена [7]. Однако одним из наиболее значимых факторов риска для спорадических, то есть не наследственных, случаев меланомы является воздействие на кожу ультрафиолетового излучения (УФ-излучение) типа В (длина волны 290–320 нм) и типа А (длина волны 320–400 нм). Чувствительность

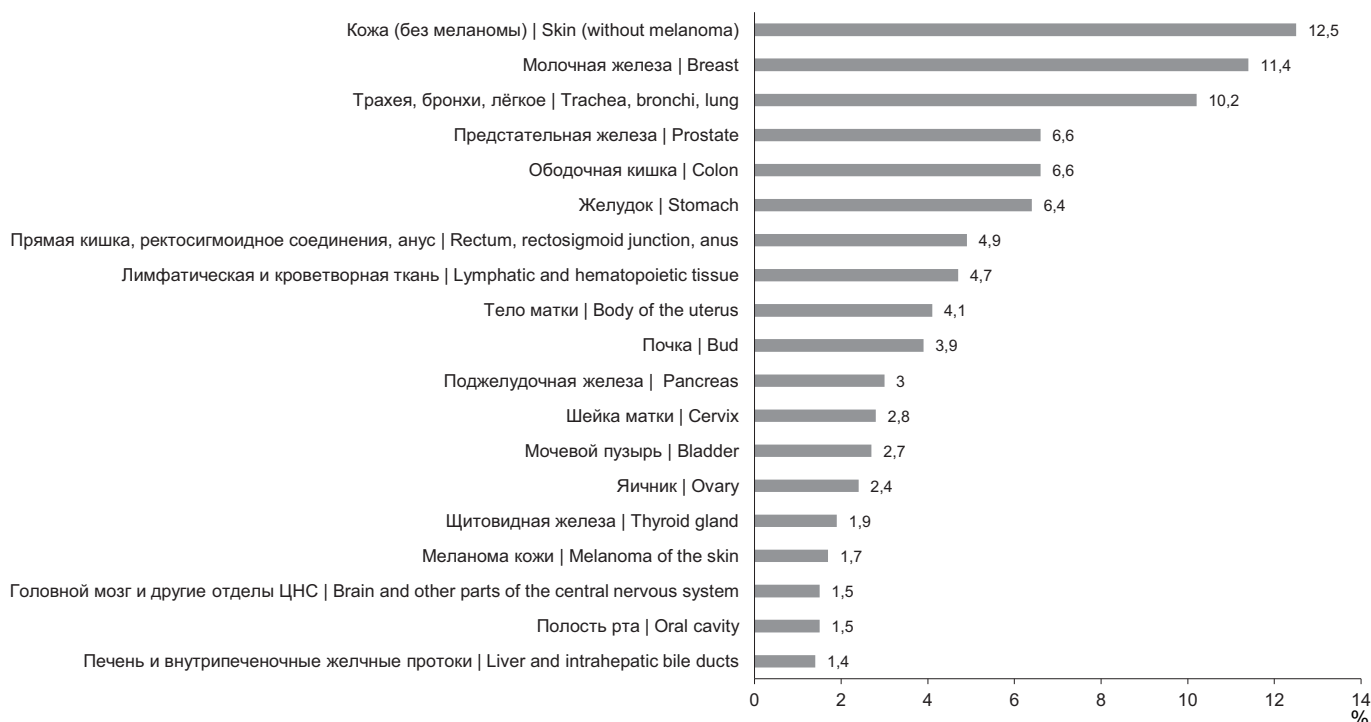


Рис. 1. Структура онкологической заболеваемости населения России (оба пола) [1]

Fig. 1. Structure of oncological morbidity in the population of Russia (both sexes) [1]

Таблица 1. Фототипы кожи по Т. Фитцпатрику
Table 1. Skin phototypes by T. Fitzpatrick

Фототип Phototype	Название Name	Цвет кожи и характеристики типа Skin color and characteristics	Чувствительность к ультрафиолету Sensitivity to ultraviolet	Реакция Reaction
I	Кельтский Celtic	Светлая кожа, часто с веснушками, рыжие или блондины, светлые глаза Fair skin, often with freckles, red or blonde hair, light eyes	Очень высокая Very high	Никогда не загорают, всегда обгорают Never get a suntan, always burn
II	Европейский, нордический European, Nordic	Светлая кожа, светло-русые иногда темно-русые волосы, светлые глаза Fair skin, light blonde to sometimes dark blonde hair, light eyes	Очень высокая Very high	Иногда загорают, легко обгорают Sometimes get a suntan, burn easily
III	Среднеевропейский Central European	Светлый или персиковый цвет кожи без веснушек, темно-русые или каштановые волосы, карие или светлые глаза Light or peach-colored skin without freckles, dark blonde or chestnut hair, brown or light eyes	Высокая High	Хорошо загорают, иногда обгорают Get a suntan well, sometimes burn
IV	Средиземноморский Mediterranean	Смуглая кожа без веснушек, темные волосы, темные глаза Dark skin without freckles, dark hair, dark eyes	Средняя Average	Хорошо загорают, очень редко обгорают Get suntan well and arely get sunburned.
V	Индонезийский Indonesian	Оливковый или коричневый цвет кожи, темные волосы, темные глаза Olive skin without freckles, dark hair, dark eyes	Слабая Medium	Хорошо загорают, никогда не обгорают Get suntan well, burn very rarely
VI	Африканский African	Очень темный цвет кожи, черные волосы, темные глаза Very dark skin, black hair, dark eyes	Минимальная Minimal	Никогда не обгорают Never burn

кожи к УФ-излучению варьирует среди населения и разделяется на шесть фототипов. Люди с первым и вторым типами кожи наиболее подвержены солнечным ожогам и, соответственно, риску развития меланомы, в то время как у обладателей пятого и шестого типов этот риск значительно ниже (табл. 1).

Другие факторы, повышающие риск меланомы, включают наличие более 10 диспластических невусов или более 100 обычных приобретенных невусов, рыжий цвет волос (часто ассоциируемый с первым фототипом кожи), а также интенсивное и периодическое воздействие УФ-излучения [7]. Эпидемиологические исследования подтверждают [7, 8], что наибольший риск развития меланомы связан с интенсивным эпизодическим воздействием УФ-излучения и наличием солнечных ожогов в раннем возрасте. Исследования механизмов канцерогенеза при МК, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, подтверждают роль УФ-излучения, особенно типа B, в стимуляции роста меланомы. УФ-излучение способно вызывать мутации в ключевых генах, участвующих в канцерогенезе, включая те, что способствуют нарушению функции белка-супрессора опухолей p16INK4A, что в свою очередь ускоряет прогрессирование меланомы [8].

Кроме того, УФ-излучение изменяет экспрессию молекул Е- и Р-кадгерина как на здоровых, так и на злокачественных меланоцитах, усиливая активность пути В-катенина, что способствует развитию злокачественного фенотипа [9]. Это также приводит к нарушению клеточной адгезии, облегчая отделение клеток меланомы от окружающих кератиноцитов и способствуя их инва-

зивному росту. Наличие одного крупного врожденного невуса (доброкачественного образования кожи — родинки), занимающего более 5% поверхности тела, семейный или личный анамнез меланомы, а также синдром диспластических невусов также значительно повышают риск развития МК [10].

Патологические состояния, такие как пигментная ксеродерма и врожденный или приобретенный иммунодефицит, (например, после трансплантации органов или использования иммуносупрессоров), применение PUVA-терапии в лечении псориаза и других хронических дерматозов также увеличивают риск развития меланомы [11].

Современные неинвазивные подходы к диагностике меланомы

В процессе диагностики меланомы основное внимание уделяется анализу анамнеза и клинической симптоматики заболевания. В клинической практике широко применяется правило ABCD, которое разработал врач Р. Фридман [12]. Оно служит эффективным алгоритмом для пошагового осмотра невусов с подозрением на малигнизацию. Правило включает 5 ключевых признаков:

- *Asymmetry* (асимметрия): одна половина невуса не совпадает по форме с другой.
- *Border irregularity* (неровность границ): границы невуса зазубренные, неровные или размытые.
- *Color* (цвет): различия в окраске разных участков невуса.
- *Diameter* (диаметр): диаметр невуса превышает 6 мм.

Таблица 2. Применение правила ABCDE для дифференциальной диагностики

Table 2. Application of the ABCDE rule for differential diagnosis

	A — Асимметрия образования B — Неровные контуры образования C — Неравномерность окраски образования D — Диаметр более 1 см E — Возвышение над уровнем кожи Диагноз: Доброкачественное пигментное образование – невус A — Asymmetry of the lesion B — Irregular borders of the lesion C — Uneven coloration of the lesion D — Diameter greater than 1 cm E — Elevation above the skin level Diagnosis: Benign pigmented lesion – nevus
	A — Асимметрия образования v B — Неровные контуры образования C — Неравномерность окраски образования v D — Диаметр более 1 см E — Возвышение над уровнем кожи Диагноз: Диспластический невус (требуется диспансерного наблюдения) A — Asymmetry of the lesion v B — Irregular borders of the lesion C — Uneven coloration of the lesion v D — Diameter greater than 1 cm E — Elevation above the skin level Diagnosis: Dysplastic nevus (requires monitoring)
	A — Асимметрия образования v B — Неровные контуры образования v C — Неравномерность окраски образования v D — Диаметр более 1 см v E — Возвышение над уровнем кожи Диагноз: Ранняя меланома кожи A — Asymmetry of the lesion v B — Irregular borders of the lesion v C — Uneven coloration of the lesion v D — Diameter greater than 1 cm v E — Elevation above the skin level Diagnosis: Early melanoma of the skin
	A — Асимметрия образования v B — Неровные контуры образования v C — Неравномерность окраски образования v D — Диаметр более 1 см v E — Возвышение над уровнем кожи v Диагноз: Развивающаяся меланома кожи A — Asymmetry of the lesion v B — Irregular borders of the lesion v C — Uneven coloration of the lesion v D — Diameter greater than 1 cm v E — Elevation above the skin level v Diagnosis: Developing melanoma of the skin

- *Elevation and/or evolution* (возвышение и/или изменение): возвышение невуса над уровнем кожи или любые изменения, произошедшие за последние два месяца.

Современные исследования показывают, что меланомы могут быть выявлены даже при размере от 3 до 6 мм, что делает этот диагностический инструмент еще более важным (табл. 2) [13].

Тем не менее, несмотря на простоту использования данного симптомокомплекса, есть риск некорректной оценки, ошибочной интерпретации признаков и, как следствие, диагностической ошибки [14]. Для уточнения диагноза необходимы инструментальные методы диагностики.

К современным инструментальным неинвазивным диагностическим методам относят дерматоскопию, конфокальную лазерную сканирующую микроскопию, мультиспектральную цифровую дерматоскопию с компьютерным анализом, СИАскопию (спектрофотометрический внутрикожный анализ), оптическую когерентную томографию, ультразвуковое исследование [15]. При применении данных методов диагностики можно обнаружить МК на ранних стадиях, что скажется на результатах лечения и продолжительности жизни пациента.

Дерматоскопия представляет собой неинвазивный диагностический метод, который позволяет визуализировать внутрикожные морфологические структуры, находящиеся в эпидермисе и, как правило, в сосочковом слое дермы [16]. Данный метод является основным для выявления признаков малигнизации кожных образований, таких как изменения в структуре образования, размере, пигментации, а также неравномерность окраски, модификации контуров, нарушение естественного узора кожи, шелушение, наличие воспалительного ареола, уплотнения, трещин и участков изъязвления. Данные характеристики позволяют получить исчерпывающее представление о новообразовании и оценить его изменения со временем, что является важным аспектом в динамическом наблюдении за состоянием пациента.

Кроме того, дерматоскопия является наиболее доступным методом для широкого использования в дерматологии, что привело к ее включению в стандартное оснащение дерматологических кабинетов. Внедрение дерматоскопии не только в России, но и в других странах значительно улучшило диагностику МК на ранних стадиях. Благодаря высокой точности и простоте использования дерматоскопии, удалось сократить количество необоснованных хирургических вмешательств для удаления доброкачественных новообразований, таких как невусы.

Применение *конфокальной лазерной сканирующей микроскопии* (КЛСМ) имеет особое значение для дифференциальной диагностики кожных новообразований [17]. КЛСМ предоставляет возможность получения изображений эпидермиса и поверхностных слоев дермы высокого разрешения, сопоставимых по качеству с изображениями, полученными при помощи традиционной световой микроскопии. КЛСМ дает уникальную возможность детализированно изучать клеточную структуру различных слоев эпидермиса, волокна сосочкового слоя дермы, состояние дермальных капилляров и придатков кожи. Дополнительно КЛСМ позволяет исследовать морфологию разнообразных клеток, а также определять размер и форму как клеточных, так и субклеточных структур. Высокое содержание меланина в меланоцитарных очагах делает пигментные новообразования, такие как не-

вусы и МК, идеальными объектами для диагностики с помощью КЛСМ в реальном времени. Данная техника микроскопии позволяет идентифицировать злокачественные изменения, что ведет к раннему обнаружению и лечению МК.

Современные достижения в сфере компьютерной обработки изображений значительно ускорили процесс интеграции устройств цифровой дерматоскопии в повседневную клиническую практику. Создание электронных архивов с дерматоскопическими изображениями предоставляет уникальную возможность для проведения детального сравнительного анализа данных при каждом повторном осмотре пациента [18]. Такой подход облегчает мониторинг изменений в характеристиках кожных новообразований.

Наблюдения показывают, что, в отличие от невусов, которые как правило остаются стабильными, меланомы демонстрируют тенденцию к изменениям со временем [19]. Данная закономерность подчеркивает важность ре-

гулярного дерматоскопического контроля, особенно для пациентов с высоким риском, включая тех, кто имеет множество атипичных невусов (табл. 3).

В метаанализе, проведенном G. Salerni и коллегами [20], были изучены результаты использования цифровой дерматоскопии для мониторинга более чем 52 тыс. меланоцитарных новообразований. Исследование выявило 383 случая меланомы, при этом значительное большинство — 54,6% — составили меланомы *in situ* («на месте»). Важно, что ни одна из инвазивных меланом не превышала 1 мм по толщине, что указывает на раннее выявление.

Для уменьшения субъективности, связанной с опытом врача в дерматоскопии, был разработан спектрофотометрический внутрикожный анализ, известный как СИАскопия (SIAscopy, Spectrophotometric intracutaneous analysis) [21]. Данная технология мультиспектральной неинвазивной визуализации предназначена для анализа пигментации кожных новообразований и обнаружения меланомы.

Таблица 3. Факторы риска развития меланомы

Table 3. Risk factors for melanoma development

Факторы риска развития меланомы, выявляемые при опросе Risk factors for melanoma development identified through survey	Меланома в анамнезе Немеланомный рак кожи в анамнезе (базалиома, плоскоклеточный рак, грибовидный микоз) Меланома у родственников Возраст и пол — мужчины старше 50 лет Новые, изменяющиеся невусы, или невусы, сопровождающиеся развитием симптомов Удаление подозрительных родинок в анамнезе Инсоляция (интенсивная эпизодическая инсоляция или хроническая постоянная инсоляция, наличие солнечных ожогов в детстве) Искусственное ультрафиолетовое облучение Хроническая иммуносупрессия (злокачественные опухоли, трансплантация органов) Генетическая восприимчивость (пигментная ксеродермия, генетически ассоциированные случаи меланомы и рака молочных желез и яичников, а также рака поджелудочной железы) Personal history of melanoma History of non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, mycosis fungoides) Family history of melanoma Age and sex — men over 50 years old New or changing nevi, or nevi accompanied by the development of symptoms History of removal of suspicious moles Sun exposure (intense episodic sun exposure or chronic constant sun exposure, history of sunburns in childhood) Artificial ultraviolet radiation Chronic immunosuppression (malignant tumors, organ transplantation) Genetic susceptibility (pigmented xeroderma, genetically associated cases of melanoma and breast and ovarian cancer, as well as pancreatic cancer)
Факторы риска развития меланомы, выявляемые при осмотре кожи Risk factors for melanoma development identified through skin examination	Множественные (более 100) простые невусы. Атипичные невусы Врожденные меланоцитарные невусы Изменение невусов, выявленное при наблюдении Пигментный фенотип Признаки фотоповреждения кожи Multiple (more than 100) simple nevi Atypical nevi Congenital melanocytic nevi Changes in nevi observed over time Pigmentary phenotype Signs of photodamage to the skin
Факторы риска развития меланомы, выявляемые при дерматоскопии Risk factors for melanoma development identified through dermatoscopy	Комплексная дерматоскопическая модель в отдельном невусе Большая вариабельность дерматоскопических моделей невусов у одного человека (например, черные невусы с глобулярной структурой + розовые невусы с гомогенной структурой + коричневые невусы с сетчато-глобулярной структурой) Симптом «гадкого утенка» (один невус не похож на другие, расположенные по всему телу) Comprehensive dermatoscopic pattern in an individual nevus High variability of dermatoscopic patterns of nevi in one person (e.g., black nevi with globular structure + pink nevi with homogeneous structure + brown nevi with reticular-globular structure) "Ugly duckling" sign (one nevus looks different from others located throughout the body)

Допустимо совместное применение СИАскопии и дерматоскопии для получения более точных результатов.

Исследования чувствительности и специфичности СИАскопии показали [7], что ее эффективность в идентификации меланомы достигает 94%, однако специфичность может быть ниже у врачей общей практики по сравнению с дерматологами, использующими дерматоскопию. Но важно отметить, что СИАскопия может давать ложноотрицательные результаты при диагностике меланоакантом.

Одним из современных устройств для диагностики меланом является устройство MelaFind от компании MelaSciences, Inc., базирующейся в Ирвингтоне, Нью-Йорк. Данное устройство предназначено для анализа меланоцитарных новообразований, имеющих хотя бы один клинический или анамнестический признак меланомы. MelaFind работает, используя десять спектральных длин волн от синего света (430 нм) до ближнего инфракрасного (950 нм), что обеспечивает проникновение на глубину до 2,5 мм под кожу и создание десяти различных изображений новообразования. Встроенный компьютерный алгоритм устройства анализирует трехмерную морфологическую дезорганизацию новообразования, включая асимметрию, изменения цвета и текстуры, что делает его мощным инструментом в руках дерматологов для раннего выявления меланомы.

В одном из исследований было обнаружено [22], что 253 кожных новообразования не соответствовали ожидаемым баллам по шкале MelaFind в диапазоне от «доброкачественного невуса» до «инвазивной меланомы», что подчеркивает несовершенство метода в отражении степени морфологической атипичности. Подобные данные указывают на то, что использование MelaFind целесообразно лишь как дополнение к стандартной дерматоскопии при подозрении на меланому, чтобы уточнить диагностические данные. Несмотря на это, опубликованные исследования выявили относительно низкую специфичность устройства, что подчеркивает риск ошибочного диагноза без тщательного предварительного осмотра дерматологом.

С другой стороны, биопсии, проведенные на основании данных от MelaFind, позволили идентифицировать ряд тонких меланом, которые ранее остались незамеченными во время осмотра дерматологами. Тем не менее, MelaFind не способен дифференцировать меланому от других видов немеланомных раков кожи. Таким образом, использование MelaFind рекомендуется квалифицированными дерматологами исключительно для анализа атипичных новообразований кожи, при этом результаты должны рассматриваться как один из дополнительных критериев при принятии решения о необходимости биопсии.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) представляет собой безопасный, быстрый и неинвазивный метод визуализации [23]. Основой ОКТ служит суперлюминисцентный диод, который излучает низкоинтенсивный свет ближнего инфракрасного диапазона и не наносит вреда тканям. Сканирование с помощью ОКТ проис-

ходит в режиме реального времени, позволяя получать изображения в течение менее чем одной минуты.

Исследования, проведенные V. de Giorgi и соавт., показали [24], что ОКТ не позволяет надежно дифференцировать меланому от доброкачественных невусов. Данная проблема может быть частично объяснена влиянием меланина, который изменяет закономерности рассеяния света, и субъективизмом в интерпретации изображений.

В будущем перспективным направлением развития ОКТ может стать ее интеграция с другими технологиями визуализации, такими как конфокальная микроскопия или мультифотонная томография, что может значительно улучшить диагностические возможности этого метода.

Конфокальная лазерная микроскопия (КЛМ) представляет собой еще одну современную технологию для неинвазивной визуализации кожи, достигающую клеточного разрешения, сопоставимого с патоморфологическим анализом [25]. КЛМ позволяет проводить исследование как в режиме реального времени (отражательная конфокальная микроскопия), так и *ex vivo* (флуоресцентная конфокальная микроскопия), используя диодный лазер ближнего инфракрасного диапазона низкой мощности. Процесс исследования абсолютно безболезнен для пациента и считается безопасным.

КЛМ обеспечивает латеральное разрешение до 1 мкм, что эквивалентно увеличению в 30 раз по сравнению с обычным микроскопическим объективом. Данная способность делает ее идеальным инструментом для детального изучения клеточной структуры кожи и предоставляет врачам ценную информацию для точной диагностики.

КЛМ позволяет детально описать характеристики меланомы и немеланомного рака кожи, такие как архитектурная дезорганизация, нарушение дермо-эпидермального соединения и наличие ярких круглых или дендритных клеток. Кроме того, КЛМ демонстрирует значительно более высокие показатели чувствительности по сравнению с дерматоскопией, особенно при исследовании гипопигментированных или беспигментных меланом. Данная способность была подтверждена в работах таких исследователей, как С. Pezzini и другие [26], которые в своем метаанализе отметили высокую диагностическую эффективность КЛМ. Также, по результатам кохрановского обзора J. Dinnes [27], КЛМ может превосходить дерматоскопию по чувствительности и специфичности в диагностике меланомы у взрослых.

Высокочастотное ультразвуковое исследование (ВУИ) представляет собой метод, который фокусируется на изучении механических свойств тканей [28]. ВУИ — быстрая и доступная неинвазивная методика, которая широко используется в клинической практике для диагностики, предоперационного планирования и наблюдения за ходом лечения. Изображения при ВУИ формируются благодаря отражению ультразвуковых волн от тканей с разными акустическими свойствами.

В ультразвуковой диагностике существует прямая зависимость между частотой ультразвуковой волны и качеством изображения: более высокие частоты обеспечи-

вают более короткие волны, что улучшает разрешение изображения, но уменьшает глубину проникновения.

Например.

При частоте 7 МГц ультразвук используется для визуализации кожи, ее придатков и подкожной клетчатки.

Частоты свыше 15 МГц позволяют детализировать различные слои кожи.

На частотах 20–25 Гц разрешение может достигать 50–200 мкм при глубине проникновения до 6–7 мм.

С частотой до 50 МГц разрешение улучшается до 39–120 мкм, однако глубина проникновения сокращается до всего 4 мм.

Данные параметры делают ВУИ ценным инструментом для точной и детальной оценки состояния поверхностных структур тела, особенно в дерматологии и косметологии. Но стоит подчеркнуть, что возможности использования ВУИ в дифференциальной диагностике доброкачественных невусов и МК имеют свои ограничения [29]. Невусы и МК могут проявляться на ультразвуковых снимках как ограниченные гомогенные гипоэхогенные области, что усложняет их различение. Исследования, проведенные С. Harland [30] и его коллегами с использованием устройства с частотой 20 МГц, не выявили специфичных ультразвуковых признаков, которые помогли бы для дифференциального диагноза между невусами и меланомами.

Учитывая данные недостатки, была разработана новая методика, включающая использование сфокусированного ультразвука на фиксированной глубине для оценки количественных параметров ультразвуковых изображений кожи [29]. Подобранные параметры позволяют количественно определить акустические различия между невусами и меланомами. Метод *высокоразрешающей ретрофлексной трансмиссионной ультразвуковой визуализации* показал улучшенные результаты в дифференциальной диагностике. Специфичность методики на 20% выше по сравнению с традиционными высокочастотными ультразвуковыми исследованиями, что делает ее важным дополнением в диагностике меланомы и невусов.

Электроимпедансная спектроскопия представляет собой метод, основанный на анализе электрических свойств тканей, который дает возможность выявлять изменения в размере, форме, ориентации, компактности и структуре клеточных мембран кожи [31]. Представленный диагностический подход использует переменный электрический ток с частотами от 1 кГц до 2,5 МГц, чтобы идентифицировать электрические отличия между нормальными и опухолевыми тканями.

В процессе диагностики проводится сканирование здоровой ткани, прилегающей к новообразованию, что позволяет зафиксировать базовый уровень электрического импеданса кожи. Полученный базовый показатель затем используется как эталон для сравнения с импедансом исследуемого новообразования. Такой подход позволяет более точно определить наличие и характер изменений, связанных с патологическими процессами в тканях.

Количественная динамическая инфракрасная визуализация представляет собой передовую технологию, которая определяет уровень инфракрасного излучения, испускаемого кожей. Данная технология улавливает различия в теплогенерации и кровоснабжении между здоровыми и злокачественными тканями, включая меланому. Основные факторы, влияющие на эти различия, включают увеличенный метаболизм, неоангиогенез и воспалительные процессы в опухолях [31, 32].

С. Nerman и его коллеги разработали *высококочувствительную термографическую систему* [33], которая точно измеряет распределение температуры на поверхности кожи, требуя при этом стандартизированного охлаждения кожи перед проведением сканирования. Экспериментальные исследования показали, что более толстые меланомы имеют значительно более высокую температуру по сравнению со здоровыми тканями, что подтверждает потенциал метода в диагностике.

Количественная динамическая инфракрасная визуализация находится на стадии экспериментальной разработки и начинает внедряться в клиническую практику. Современные разработки делают этот метод перспективным для более широкого и экономически эффективного применения в медицине, особенно в области дерматоонкологии.

В области диагностики кожных заболеваний набирают популярность новые неинвазивные и малоинвазивные методы [34], которые опираются на принципы *выявления специфических биомаркеров* в кератиноцитах, расположенных над подозрительными пигментными новообразованиями. Один из таких методов включает определение экспрессии генов LINC00518 и PRAME, которые показали высокую чувствительность (91%) и приемлемую специфичность (69%) в выявлении новообразований кожи, клинически подозрительных на меланому.

Исследование [34] продемонстрировало влияние данного метода на клинические решения. В рамках наблюдательного когортного анализа, в котором принял участие 381 пациент, использовался диагностический пластырь для определения экспрессии LINC00518 и PRAME. Результаты показали, что каждое 51-е новообразование с положительным результатом генетического теста подвергалось биопсии, причем 19 из этих новообразований (37%) оказались меланомами *in situ*. При этом из оставшихся 330 новообразований с негативным результатом теста 99% оставались под наблюдением без проведения биопсии, и в течение следующих трех месяцев ни в одном из трех случаев биопсии меланомы не была обнаружена. В этом исследовании чувствительность генетического теста составила 95%, а специфичность — 91%. Данное наблюдение привело к значительному, почти 10-кратному сокращению числа необходимых хирургических биопсий.

Несмотря на эффективность метода генетического тестирования, его применение на практике до сих пор ограничено использованием в комбинации с осмотром опытным дерматологом, который отбирает подозрительные новообразования для дальнейшего анализа. Такой

подход, безусловно, способствует снижению числа необоснованных биопсий и уменьшению риска упущения ранних стадий меланомы. Однако он не устраняет необходимость проведения осмотров большого числа потенциально здоровых людей дерматологом. Это выявляет потребность в дальнейшем усовершенствовании методов скрининга, которые могли бы автоматизировать первичную диагностику и сделать ее более доступной без прямого участия специалиста на начальных этапах.

Методы профилактики меланомы

Подходы к профилактике меланомы делятся на первичные и вторичные [35]. *Первичная профилактика* МК включает в себя ограничение УФ-воздействия на кожу. Для защиты от УФ-излучения рекомендуется применять закрытую одежду, широкополые шляпы, солнцезащитные очки и косметику с УФ-фильтрами. Кроме того, предлагается корректировать поведение на открытом воздухе, выбирая тенистые места для прогулок и изменяя поведение на пляже, чтобы минимизировать воздействие солнца. На административном уровне можно организовывать профилактические мероприятия, например, обустройство закрытых детских площадок и тротуаров.

Эффективность использования солнцезащитных средств с высокой степенью защиты была подтверждена в норвежском исследовании [35], в котором участвовали 143 844 женщины в возрасте от 40 до 75 лет, включая 722 женщины с меланомой. Исследование показало, что солнцезащитные средства с SPF не менее 15 снижают риск развития меланомы на 18%, в отличие от средств с более низким SPF.

Важно также учитывать группы риска, подвергающиеся воздействию искусственного ультрафиолетового излучения, такие как пользователи соляриев и маникюрных кабинетов.

Одним из наиболее успешных примеров программы первичной профилактики меланомы является австралийская кампания "Slip! Slop! Slap!" («Надень! Намажь! Накрой!»), которая позднее трансформировалась в программу SunSmart, добавившую принципы "Seek!" и "Slide!" («Ищи тень!», «Надень очки!»). Подобные лозунги являются простыми и запоминающимися напоминаниями о необходимости носить защитную одежду, наносить солнцезащитный крем, надевать шляпу, искать тень и использовать солнцезащитные очки для защиты от солнечного излучения. Особое внимание в рамках программы уделяется защите детей и подростков, в том числе через создание защищенных от солнца пространств в школах и внедрение инновационных спортивных программ.

Вторичная профилактика тесно связана с ранней диагностикой МК. Данный вид профилактики включает в себя целевые скрининговые обследования лиц из групп высокого и очень высокого риска развития меланомы кожи (табл. 4) [35].

В России под эгидой Национального альянса дерматологов и косметологов, проводится ежегодный международный День диагностики меланомы. Данное меро-

приятие, традиционно организуемое в мае, предлагает всем желающим бесплатные консультации, проведение дерматоскопии и при необходимости направление на дальнейшее наблюдение или лечение у специалиста.

Кроме скринингового подхода, к вторичной профилактике можно отнести и самообследование пациента. Для осуществления данного варианта профилактики МК можно провести картирование кожи [33] при помощи цифрового дерматоскопа. При проведении картирования врач может заметить подозрительные новообразования и сделать прицельную дерматоскопию. Если патологических новообразований выявлено не было, то при повторном визите врач может оценить динамику появления/увеличения невусов.

Обсуждение

В настоящее время в области диагностики МК был достигнут значительный прогресс благодаря внедрению и развитию неинвазивных технологий. Новейшие методики позволяют обнаруживать злокачественные новообразования на более ранних стадиях, что существенно улучшает прогноз и эффективность лечения. Стоит отметить, что методы диагностики обладают разной чувствительностью и специфичностью (табл. 5).

Учитывая данные сравнительной таблицы, необходимо отметить, что есть методы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью для обнаружения МК, но и они не исключают субъективизм врача-дерматолога. Есть варианты комбинированной диагностики — использование двух методов, но подобная ситуация может быть экономически недоступна для пациентов. Кроме того, необходимо стандартизировать методики диагностики и интегрировать новые технологии в клиническую практику.

Для профилактики меланомы большое значение имеет повышение осведомленности о мерах защиты от УФ-излучения. Образовательные кампании и программы, такие как австралийская программа SunSmart, или Российская кампания «День диагностики меланомы» демонстрируют значительный успех в снижении частоты меланомы среди населения. Подобные программы подчеркивают важность использования солнцезащитных средств, одежды.

Заключение

Современные методы раннего выявления МК становятся все более доступными и полезными, однако их интеграция в клиническую практику представляет собой сложную задачу, требующую применения прагматичного подхода для оптимального использования. К основным требованиям к диагностическим методам относятся высокая точность, простота использования, корректная интерпретация результатов и экономическая доступность.

Усиление мер профилактики, повышение осведомленности населения о проблеме МК и ее последствиях позволят сократить количество выявленных меланом на поздней стадии, что благоприятно скажется на продолжительности жизни пациентов.

Таблица 4. Факторы высокого и очень высокого риска развития МК

Table 4. Factors of high and very high risk for developing melanoma

Фактор риска Risk factor	Высокий риск High risk	Очень высокий риск Very high risk
Характеристики невусов Characteristics of nevi	> 50 невусов (или > 20 невусов на коже рук) диаметром > 2 мм > 50 nevi (or > 20 nevi on the skin of the hands) with a diameter > 2 mm	> 100 невусов Крупный врожденный невус > 20 см в диаметре или занимающий > 5% поверхности тела > 100 nevi Large congenital nevus > 20 cm in diameter or covering > 5% of body surface
Характеристики атипичных невусов Characteristics of atypical nevi	Один или более атипичный (диспластический) невус One or more atypical (dysplastic) nevi	4 или больше атипичных невусов Синдром атипичных невусов Семейный синдром атипичных невусов и меланомы 4 or more atypical nevi Atypical nevus syndrome Family syndrome of atypical nevi and melanoma
Личный анамнез Personal history	Меланома в анамнезе. Немеланомный рак кожи в анамнезе History of melanoma History of non-melanoma skin cancer	Избыточная инсоляция или рак кожи в анамнезе у самого пациента Excessive sun exposure, or skin cancer in the patient's history
Семейный анамнез Family history	Меланома у одного родственника первой степени родства Рак кожи в анамнезе у родственников Melanoma in one first-degree relative Skin cancer in family history	Два или более случаев меланомы у родственников первой степени родства В анамнезе множественная меланома или рак поджелудочной железы Two or more cases of melanoma in first-degree relatives, history of multiple melanoma or pancreatic cancer
Генотип Genotype	–	Носители мутации гена <i>CDKN2A</i> и родственники первой степени родства Родственники второй степени родства семей с мутацией в гене <i>CDKN2A</i> Carriers of <i>CDKN2A</i> gene mutation and first-degree relatives Second-degree relatives of families with <i>CDKN2A</i> gene mutation
Фенотип Phenotype	1-й или 2-й фенотип по Фитцпатрику (веснушки) Естественный рыжий или белокурый цвет волос Fitzpatrick skin type 1 or 2 (freckles) Natural red or blonde hair color	–
Наличие иммуносупрессии Presence of immunosuppression	Иммуносупрессия иного генеза Immunosuppression of other genesis	Иммуносупрессивная терапия по поводу трансплантации органов Immunosuppressive therapy due to organ transplantation
Инсоляция в анамнезе и другие факторы History of sun exposure and other factors	Признаки фотоповреждения кожи (актиническое лентиго) Длительная инсоляция Signs of photo-damage to the skin (actinic lentigo) Prolonged sun exposure	> 250 сеансов ПУВА-терапии по поводу псориаза Проведение лучевой терапии в детстве >250 sessions of PUVA therapy for psoriasis, history of radiation therapy in childhood

Таблица 5. Сравнение методик неинвазивной диагностики меланомы

Table 5. Comparison of non-invasive melanoma diagnosis techniques

Метод диагностики Diagnostic method	Описание метода и ключевые особенности Description and key features	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Примечания о результатах исследований Notes on research results
Дерматоскопия Dermatoscopy	Визуализация внутрикожных морфологических структур, находящихся в эпидермисе и в сосочковом слое дермы. Является основным методом для выявления признаков малигнизации кожных новообразований Visualization of intradermal morphological structures located in the epidermis and in the papillary layer of the dermis. It is the primary method for detecting signs of malignancy in skin neoplasms	Высокая High	Зависит от опыта врача Depends on the physician's experience	Сокращение количества необоснованных хирургических вмешательств для удаления доброкачественных невусов Reduction of the number of unnecessary surgical interventions for removing benign nevi

Продолжение табл. 5 | Continuation of the Table 5

Метод диагностики Diagnostic method	Описание метода и ключевые особенности Description and key features	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Примечания о результатах исследований Notes on research results
Цифровая дерматоскопия Digital dermatoscopy	Изучено более 52 000 меланоцитарных новообразований, выявление ранних стадий МК Studied over 52,000 melanocytic neoplasms, detecting early stages of melanoma	Высокая High	Высокая High	383 случая меланомы, преимущественно меланомы in situ 383 cases of melanoma, primarily in situ
Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия Confocal laser scanning microscopy	Визуализация изображений эпидермиса и поверхностных слоев дермы, а также клеточной структуры различных слоев эпидермиса, волокон сосочкового слоя дермы. Позволяет оценить состояние дермальных капилляров и придатков кожи Visualization of images of the epidermis and superficial layers of the dermis, as well as the cellular structure of various layers of the epidermis and fibers of the papillary layer of the dermis. Allows assessment of dermal capillaries and skin appendages	Высокая	Высокая	Применяется для дифференциальной диагностики новообразований кожи Used for differential diagnosis of skin neoplasms
СИАскопия (SIAscopy) SIAscopy	Мультиспектральная неинвазивная визуализация для анализа пигментации кожных новообразований Multispectral non-invasive visualization for analyzing pigmentation of skin neoplasms	94%	Ниже у врачей общей практики, чем у опытных дерматологов Lower in general practitioners than in experienced dermatologists	Эффективность варьирует в зависимости от опыта врача. Может быть ложноотрицательный результат при диагностике меланоакантом Effectiveness varies depending on the physician's experience. Can yield false-negative results in diagnosing melanocanthoma
MelaFind	Анализ меланоцитарных новообразований с использованием десяти спектральных длин волн и трехмерного морфологического анализа Analysis of melanocytic neoplasms using ten spectral wavelengths and three-dimensional morphological analysis	Высокая	Низкая Low	Несовершенство метода в отражении степени морфологической атипии, следовательно данный метод может служить дополнением к стандартной дерматоскопии Imperfection of the method in reflecting the degree of morphological atypia; therefore, this method can serve as a supplement to standard dermatoscopy
Оптическая когерентная томография Optical Coherence Tomography	Использование суперлюминесцентного диода для неинвазивного сканирования Use of a superluminescent diode for non-invasive scanning	Высокая	Низкая	Не позволяет надежно дифференцировать меланому от доброкачественных невусов Does not reliably differentiate melanoma from benign nevi
Конфокальная лазерная микроскопия Confocal laser microscopy	Использование диодного лазера ближнего инфракрасного диапазона низкой мощности позволяет описать архитектурную организацию меланомы и других новообразований кожи Use of a low-power near-infrared diode laser allows describing the architectural organization of melanoma and other skin neoplasms	Высокая	Высокая	Эффективна для исследования гипопигментированных или беспигментных меланом Effective for studying hypopigmented or amelanotic melanomas
Высокочастотное ультразвуковое исследование (ВУИ) High-Frequency Ultrasound Examination (HFUE)	Использование ультразвуковых волн для детальной оценки состояния поверхностных структур тела. Частота волн влияет на качество и глубину изображения Use of ultrasound waves for detailed assessment of the condition of superficial body structures. The frequency of waves affects the quality and depth of imaging	Зависит от выбранной частоты Depends on the chosen frequency	Низкая	Специфичность методики на 20% выше по сравнению с традиционными высокочастотными ультразвуковыми исследованиями Specificity of the technique is 20% higher compared to traditional high-frequency ultrasound examinations

Окончание табл. 5 | End of the Table 5

Метод диагностики Diagnostic method	Описание метода и ключевые особенности Description and key features	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Примечания о результатах исследований Notes on research results
Электро-импедансная спектроскопия Electrical impedance spectroscopy	Анализ электрических свойств тканей для выявления изменений, связанных с патологическими процессами Analysis of the electrical properties of tissues to detect changes associated with pathological processes	Высокая	Высокая	Позволяет точно определить наличие и характер изменений Allows accurate determination of the presence and nature of changes
Количественная динамическая инфракрасная визуализация Quantitative dynamic infrared imaging	Определяет уровень инфракрасного излучения, выявляя различия в теплогенерации и кровоснабжении между здоровыми и злокачественными тканями Determines the level of infrared radiation, revealing differences in heat generation and blood supply between healthy and malignant tissues	Высокая	Высокая	Потенциал метода подтвержден экспериментальными исследованиями The potential of the method is confirmed by experimental studies
Генетическое тестирование на LINC00518 и PRAME Genetic testing for LINC00518 and PRAME	Определение экспрессии специфических генов для выявления меланомы Determination of specific gene expression to identify melanoma	95%	91%	Существенно снижает количество необходимых хирургических биопсий Significantly reduces the number of necessary surgical biopsies

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Эберт М.А., Гафтон Г.И., Зиновьев Г.В., Гафтон И.Г. Современный взгляд на диагностику меланомы кожи. *Вопросы онкологии*. 2019;65(5):638–644. [Ebert M.A., Gafton G.I., Zinoviev G.V., Gafton I.G. Modern view on the diagnosis of skin melanoma. *Oncology issues*. 2019;65(5):638–644. (In Russian)].
- Чеботарев В.В., Хисматуллина З.Р., Закирова Ю.А. Некоторые аспекты эпидемиологии и диагностики злокачественных новообразований кожи. *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(1):65–73. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-1-65-73 [Chebotarev V.V., Khismatullina Z.R., Zakirova Y.A. Some Aspects of the Epidemiology and Diagnostics of Malignant Skin Neoplasms. *Creative surgery and oncology*. 2020;10(1):65–73. (In Russian)]. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-1-65-73
- Мяснянкин М.Ю. Новые возможности неинвазивного метода биоимпедансной диагностики меланомы кожи. *Злокачественные опухоли*. 2021;12(3S1). [Myasnyankin M.Yu. New possibilities of the non-invasive method of bioimpedance diagnostics of skin melanoma. *Malignant tumors*. 2021;12(3S1). (In Russian)].
- Лазарев Ю.Д. Современные методы диагностики и лечения меланомы. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2018;3:6–10. [Lazarev Yu.D. Modern methods of diagnosis and treatment of melanoma. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research*. 2018;3:6–10. (In Russian)].
- Яргунин С.А., Лазарев А.Ф. Меланома кожи. Состояние проблемы. Обзор. *Российский онкологический журнал*. 2019;24(3-6):113–120. [Yargunin S.A., Lazarev A.F. Melanoma of the skin. state of the problem. review. *Russian Journal of Oncology*. 2019;24(3-6):113–120. (In Russian)]. DOI: 10.18821/1028-9984-2019-24-3-6-113-120
- Клинические рекомендации. Меланома кожи слизистых оболочек. МКБ 10: C43, C51, C60.9, C63.2 [Clinical recommendations. Melanoma of the skin of the mucous membranes. ICD 10: C43, C51, C60.9, C63.2 (In Russian)].
- Гаранина О.Е., Самойленко И.В., Шливко И.Л., Клеменова И.А., Незнахина М.С., Демидов Л.В. Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы. *Медицинский Совет*. 2020;(9):102–120. [Garanina O.E., Samoylenko I.V., Shlivko I.L., Klemenova I.A., Neznakhina M.S., Demidov L.V. Non-invasive diagnostic techniques for skin tumors and their potential for use in skin melanoma screening: a systematic literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):102–120. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-102-120
- Ahmed B., Qadir M.I., Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2020;30(4): —297. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454
- Long G.V., Swetter S.M., Menzies A.M., Gershenwald J.E., Scolyer R.A. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2023;402(10400):485–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00821-8
- Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital. J. Dermatol. Venerol.* 2021;156(3):300–321. DOI: 10.23736/S2784-8671.21.06958-3
- Teixido C., Castillo P., Martinez-Vila C., Arance A., Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells*. 2021;10(9):2320. DOI: 10.3390/cells10092320
- Dzwierzynski W.W. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin. Plast. Surg.* 2021;48(4):543–550. DOI: 10.1016/j.cps.2021.05.001
- Garbe C., Amaral T., Peris K., Hauschild A., Arenberger P., Basset-Seguín N. et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur. J. Cancer*. 2022;170:236–255. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.014
- Timár J., Ladányi A. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5384. DOI: 10.3390/ijms23105384
- Eddy K., Chen S. Overcoming Immune Evasion in Melanoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):8984. DOI: 10.3390/ijms21238984
- Randic T., Kozar I., Margue C., Utikal J., Kreis S. NRAS mutant melanoma: Towards better therapies. *Cancer Treat. Rev.* 2021;99:102238. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102238
- Gregg R.K. Model Systems for the Study of Malignant Melanoma. *Methods Mol. Biol.* 2021;2265:1–21. DOI: 10.1007/978-1-0716-1205-7_1
- Rashid S., Shaughnessy M., Tsao H. Melanoma classification and management in the era of molecular medicine. *Dermatol. Clin.* 2023;41(1):49–63. DOI: 10.1016/j.det.2022.07.017
- Marghoob N.G., Liopyris K., Jaimes N. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2019;119(6):380–390. DOI: 10.7556/jaoa.2019.067

20. Salerni G., Carrera C., Lovatto L., Puig-Butille J.A., Badenas C., Plana E. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow-up”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *JAAD*. 2012;67(1):e17–27. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.04.008
21. Shrivastava V., Bailin P., Elliott J., Bacnik E., Gastman B., Bergfeld W. et al. Melanoma in children: A systematic review and individual patient meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2023;37(9):1758–1776. DOI: 10.1111/jdv.19220
22. Shtrovastava V., Bailin P., Elliott J., Bacnik E., Gastman B., Bergfeld W. et al. Histopathologic correlation of high-risk MelaFind(TM) lesions: a 3-year experience from a high-risk pigmented lesion clinic. *Int. J. Dermatol.* 2019;58(5):569–576. DOI: 10.1111/ijd.14336
23. Романова О.А., Артемьева Н.Г., Безлепко М.Г. Низкая информированность поликлинических врачей – причина запущенности поверхностно-распространяющейся меланомы кожи. *Лечащий Врач*. 2021;5(24):38–42. DOI: 10.51793/OS.2021.32.63.008 [citation: Romanova O.A., Artemieva N.G., Bezlepko M.G. Low level of awareness among general practitioners — the reason for the late stages of superficial spreading melanoma of the skin. *Lechaschy Vrach*. 2021;5(24):38–42. (In Russian)]. DOI: 10.51793/OS.2021.32.63.008
24. de Giorgi V., Stante M., Massi D., Mavilia L., Cappugi P., Carli P. Possible histopathologic correlates of dermoscopic features in pigmented melanocytic lesions identified by means of optical coherence tomography. *Exp. Dermatol.* 2005;14(1):56–59. DOI: 10.1111/j.0906-6705.2005.00229.x
25. Ruffolo A.M., Sampath A.J., Kozlow J.H., Neumeister M.W. Melanoma of the Hands and Feet (With Reconstruction). *Clin. Plast. Surg.* 202;48(4):687–698. DOI: 10.1016/j.cps.2021.05.009
26. Абдурахманов А.К., Тонкачева А.А. Диагностика меланомы кожи. Обзор литературы. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2021;11(1):5–6. [Abdurakhmanov A.K., Tonkacheva A.A. Diagnosis of skin melanoma. Literature review. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2021;11(1):5–6. (In Russian)]
27. Pezzini C., Kaleci S., Chetere J., Farnetani F., Longo C., Pellacani G. Reflectance confocal microscopy diagnostic accuracy for malignant melanoma in different clinical settings: systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2020;34(10):2268–2279. DOI: 10.1111/jdv.16248
28. Dinnes J., Deeks J.J., Saleh D., Chuchu N., Bayliss S.E., Patel L. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;(12):Cd013190. DOI: 10.1002/14651858.CD013190
29. Kościelecka K., Kubik-Machura D., Kuć A., Furmanek F., Męcik-Kronenberg T. Melanoma during pregnancy as a complicated medical problem. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2023;78(2):115–123. DOI: 10.1097/OGX.0000000000001109
30. Sun L., Arbesman J. Canonical signaling pathways in melanoma. *Clin. Plast. Surg.* 2021;48(4):551–560. DOI: 10.1016/j.cps.2021.05.002
31. Harland C.C., Kale S.G., Jackson P., Mortimer P.S., Bamber J.C. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *BJD*. 2000;143(2):281–289. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03652.x
32. Бельшева Т.С., Вишневская Я.В., Волкова А.С., Валиев Т.Т., Михайлова С.Н., Поляков В.Г. Случай ложноположительной диагностики меланомы кожи у ребенка. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(2):103–107. [Belysheva T.S., Vishnevskaya Ya.V., Volkova I.S., Valiev T.T., Mikhailova S.N., Polyakov V.G. A case of false-positive diagnosis of skin melanoma in a child. *Russian journal of pediatric hematology and oncology*. 2021;8(2):103–7. (In Russian)]. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-103-102
33. Неретин Е.Ю., Козлов С.В., Золотарева Т.Г. Медико-организационные подходы к ранней диагностике меланомы кожи. *Здравоохранение РФ*. 2021;65(6):557–564. [Neretin E.Yu., Kozlov S.V., Zolotareva T.G. Medical and organizational approaches to early diagnosis of skin melanoma. *Healthcare of the Russian Federation*. 2021;65(6):557–564. (In Russian)]. DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-6-SS7-564
34. Herman C. The role of dynamic infrared imaging in melanoma diagnosis. *Expert. Review of Dermatology*. 2013;8(2):177–184. DOI: 10.1586/edm.13.15
35. Yao Z., Allen T., Oakley M., Samons C., Garrison D., Jansen B. Analytical Characteristics of a Noninvasive Gene Expression Assay for Pigmented Skin Lesions. *Assay Drug. Dev. Technol.* 2016;14(6):355–363. DOI: 10.1089/adt.2016.724
36. Потекаев Н.Н., Миченко А.В., Львов А.Н. Первичная и вторичная профилактика меланомы кожи: аналитический обзор. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):136–143. [Potekaev N.N., Michenko A.V., Lvov A.N. Primary and secondary prevention of skin melanoma: analytical review. *Preventive medicine*. 2018;21(5):136–143. (In Russian)]. DOI: 10.17116/profmed201821051136

Поступила 31.05.2024

Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

Лаптей Александра Аркадьевна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0004-3820-5498>

Кильмаева Карина Светославовна — студентка 6-го курса ФГАОУ ВО ДВФУ, <https://orcid.org/0009-0005-6852-2483>

Герасименко Мария Юрьевна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0002-7887-6953>

Гамидова Сабина Назировна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0001-2047-6108>

Никulina Екатерина Сергеевна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0005-5498-3465>

Кривова Татьяна Александровна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», <https://orcid.org/0009-0009-4609-7278>

Information about authors

Aleksandra A. Laptei — a 6th-year student of the Urals State Medical University of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0009-0004-3820-5498>

Karina S. Kilmaeva — a 6th-year student of the Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0009-0005-6852-2483>

Mariia Yu. Gerasimenko — a 6th-year student of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0009-0002-7887-6953>

Sabina N. Gamidova — a 6th-year student of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0009-0001-2047-6108>

Ekaterina S. Nikulina — a 6th-year student of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0009-0005-5498-3465>

Tatyana A. Krivova — 6th-year student of the National Research Ogarev Mordovia State University, <https://orcid.org/0009-0009-4609-7278>

Мельников А.П., Московкина Е.И., Гасанова К.С.

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» им. академика В.И. Краснополянского, Москва, Россия

В представленном обзоре иностранной литературы затрагивается актуальный вопрос профилактики венозных тромбозмемболических осложнений в практике современных онкогинекологов, подчеркивается связь между тяжестью течения онкологического процесса и частотой тромбозмемболических осложнений, наличие которых предопределяет неблагоприятный исход; обсуждаются методики профилактического применения антикоагулянтов, их место в комплексной терапии и взаимодействие с другими методами проводимого лечения. В данной работе обсуждаются лабораторные методики для определения маркеров онкологических заболеваний и контроля проводимого лечения. Рассматривается перспектива мультидисциплинарного подхода с участием генетиков, иммунологов, биохимиков и специалистов лабораторной диагностики к решению вопросов профилактики и лечения онкогинекологических заболеваний.

Ключевые слова: тромбозмемболические осложнения; гинекологическая онкология; лабораторные предикторы тромботических осложнений; прогноз при онкологической патологии.

Для цитирования: Мельников А.П., Московкина Е.И., Гасанова К.С. Профилактика тромбозов в онкогинекологии. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):824–830. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-824-830>

Для корреспонденции: Московкина Евгения Ивановна — e-mail: jane_md@mail.ru

Andrey P. Melnikov, Evgeniya I. Moskovkina, Kamilla S. Gasanova

PREVENTION OF THROMBOSIS IN GYNECOLOGICAL ONCOLOGY

V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

This review of foreign literature addresses the pressing issue of preventing venous thromboembolic complications in the practice of modern oncogynecologists. It emphasizes the connection between the severity of the oncological process and the frequency of thromboembolic complications, the presence of which predetermines an unfavorable outcome. The review discusses methods for the prophylactic use of anticoagulants, their role in comprehensive therapy, and their interaction with other treatment methods. This work also discusses laboratory techniques for determining markers of oncological diseases and monitoring the treatment being administered. The prospect of a multidisciplinary approach involving geneticists, immunologists, biochemists, and laboratory diagnostics specialists to address issues of prevention and treatment of oncogynecological diseases is considered.

Key words: thromboembolic complications; gynecological oncology; laboratory predictors of thrombotic complications; prognosis in oncological pathology.

For citation: Melnikov A.P., Moskovkina E.I., Gasanova K.S. Prevention of thrombosis in gynecological oncology. *Klinicheskaya medicina*. 2024;102(11–12):824–830. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-824-830>

For correspondence: Evgeniya I. Moskovkina — e-mail: jane_md@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.04.2024

Accepted 21.05.2024

Место онкогинекологии в структуре онкологических заболеваний, женской заболеваемости и смертности

В современном мире основными причинами летальности являются тромбозмемболические осложнения и онкологическая патология. По данным Y.-W. Zhu и соавт. (2016) среди 2328 онкологических пациентов, получавших лечение в 2011–2015 гг., такая онкологическая патология, как рак молочных желез, шейки матки, маточных труб, эндометрия и вульвы составляет почти четверть среди всех онкологических заболеваний [1, 2]. Статистика гинекологических раков неутешительна. Так, в 2020 г. в мире зарегистрировано 1,3 млн новых случаев, из которых почти половина закончилась летальным исходом. Рак шейки матки занимал второе место, а рак эндометрия — шестое, данная локализация рака наиболее часто встречается в гинекологии [3, 4].

В 2018 г. в США отмечено 22 240 новых случаев рака яичников, 14 070 пациенток с таким диагнозом умерли.

Отмечается небольшое снижение частоты рака яичников в 2014 г. по сравнению с 1985 г., как и снижение смертности от этого заболевания — на 33% в 2015 г. по сравнению с 1976 г. Частота рака яичников составляет 2,5% от общего числа онкологических заболеваний, однако смертность — 5%. У 4 из 5 пациенток болезнь диагностируется на поздних стадиях [5, 6]. В развитых странах рак эндометрия является наиболее частой патологией [7]. По данным японских авторов большие солидные опухоли часто дают тромбозмемболические осложнения.

Особенности гемокоагуляции при онкологических заболеваниях

Следует подчеркнуть важную роль тромбина при онкогенезе, поскольку он участвует в формировании и росте опухоли, в синтезе ДНК, апоптозе, пролиферации, клеточном цикле, является митогенным для мезенхимальных тканей, фибробластов, эндотелиальных и мышечных клеток, принимает участие в процессах ин-

вазии, метастазирования, неоангиогенеза и разрушения клеточных связей [8].

Kansuttivivat С. и соавт. [9] сообщают о достоверно более частом обнаружении антифосфолипидных антител у пациенток с раком, что положительно коррелирует с частотой артериальных и венозных тромбозов. Гиперкоагуляция у больных раком обеспечивается за счет снижения уровня ингибиторов коагуляции, наличия антифосфолипидных антител, тканевого фактора из клеток опухоли, нарушенного фибринолиза, приобретенной резистентности к активированному протеину С. Через 2–3 нед. после химиотерапии гиперкоагуляция уменьшается. Положительно коррелируют с клинической стадией заболевания уровни фибриногена, содержание D-димера, укорочение активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ). Использование современных лабораторных методик выявило роль повышения уровня FVIII у пациенток с первичным гинекологическим раком, у которых впоследствии развились венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Уровни FVIII фактора и снижение тромбомодулина, наблюдаемые при химиотерапии, приводят к повреждению эндотелиальных клеток, снижению активации протеина С на поверхности клеток, провоцируя тромботические осложнения [10].

Раковые клетки реализуют свой биологический эффект в организме посредством взаимодействия с тромбоцитами. Выходя в кровоток, раковые клетки распознаются тромбоцитами, при этом активируются клеточные рецепторы, внеклеточные факторы и иммунные клетки [11]. Тромбоциты и иммунные клетки покрывают циркулирующие раковые клетки, могут указывать на тяжелый прогноз у пациенток и помогать выявлять больных, которым необходимо более серьезное лечение. Тромбоциты и нейтрофилы могут изменять экспрессию маркеров клеток рака яичника, провоцировать иммунное уклонение от увеличения активности лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1) и запуска эпителиально-мезенхимального перехода [12].

Факторы риска ВТЭО у онкологических больных подразделяются на факторы, ассоциированные с типом опухоли (высокого риска — рак поджелудочной железы, легкого, яичников и др.; низкого риска — рак простаты, яичек, меланомы), стадией рака, проводимым лечением (химиотерапия, гормональная терапия, антиангиогенные препараты, стимуляторы эритропоэза, гемотрансфузии), и факторы, ассоциированные с пациентом (возраст, длительность иммобилизации, анамнез ВТЭО, протромботические мутации, наличие венозного катетера, 3 и более коморбидных патологии, включающие случаи артериального тромбоза, болезни легких и почек, инфекции, анемия) [13].

Лабораторные предикторы тромботических осложнений и маркеры онкологических заболеваний

Актуальной клинической задачей является определение возможностей лабораторной службы по ориентации

врачей на возникновение тромботических осложнений и их связь с маркерами онкологической патологии. Тромбоциты, D-димер, циркулирующий тканевой фактор, Р-селектин, показатели генерации тромбина, параметры РОТЭМ и ТЭГ могут служить маркерами скрытого рака [14]. Достоверное снижение уровня L-селектина происходит у пациенток с онкологическими заболеваниями, имеющими тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [15].

IL-6 увеличивает количество тромбоцитов в метастатических очагах рака яичников за счет стимуляции выработки тромбопоэтина в печени. Количество IL-6 изменяется пропорционально стадии онкологического процесса и служит предиктором тромбоза и прогрессирования онкопатологии [16].

Исследования показывают, что предоперационные уровни тромбин-антитромбиновых комплексов (ТАТ) в плазме пациентов с раком органов брюшной полости коррелируют с послеоперационным тромбозом глубоких вен (ТГВ). Повышенные уровни FI + FII, FVIII факторов свертывания, а также высокий уровень D-димера ассоциированы с высоким процентом развития ВТЭО у онкобольных [17]. Считается целесообразным обследование пациенток с раком и высоким риском ВТЭО на антифосфолипидные антитела, которые чаще выявляются у пациенток в активной стадии рака и достоверно увеличивают риск артериального и венозного тромбозов [9].

R. Schwameis и соавт. [18] предложили исследование глутамилтрансферазы (ГГТ) в качестве маркера прогрессирования заболевания и прогноза у пациенток с лейомиосаркомой матки. Высокие уровни ГГТ коррелировали со степенью злокачественности процесса и сниженной выживаемостью. По мнению авторов, опасными показателями являлись цифры 36 Ед/л и выше. У пациенток с поздними стадиями серозного рака яичников отмечаются высокие уровни нетоза (NETosis; внеклеточная ДНК, нуклеосомы, кальпротектин, миелопероксидаза), которые могут служить диагностическим маркером при этой патологии [19].

По мнению Ying Wei Zhu и соавт. (2016) новыми биомаркерами рака также могут быть повышение тканевого фактора и TF-положительные микрочастицы [1].

Частота тромботических осложнений в гинекологической онкологии

Выживаемость и вероятность возникновения ВТЭО коррелируют с возрастом пациенток, стадией онкологического процесса, степенью злокачественности, радикальностью выполненного хирургического вмешательства, наличием экстрагенитальной патологии [20]. Частота ВТЭО является высокой на всех стадиях заболевания и составляет 5,5% в целом, при I стадии — 3,1%, при II стадии — 5,2%, при III стадии — 10,4 %, при IV стадии — 17,1%. Увеличение частоты ВТЭО ассоциировано с распространением метастазов по брюшине и большим размером опухолей [2].

К настоящему времени установлены закономерности между гинекологическим онкологическим процессом и частотой ВТЭО: от 5 до 20% пациентов с раком имеют

ВТЭО. У пациенток с раком яичников имеется наибольшая частота тромботических осложнений, существует зависимость частоты развития осложнений от стадии рака (за 6 мес. при I–II стадиях частота ВТЭО — 3,6%, при III–IV стадиях рака эндометрия и других гистологических вариантах высокого риска — 6,1–9,2%), от возраста (пациентки старше 65 лет с раком эндометрия за полгода имеют риск ВТЭ 8,1 % и увеличение летальности в 1,5 раза), частота ВТЭО у пациенток в общей, гинекологической и урологической онкологии в течение месяца составляет 2,1% [21].

Тромбоз яичниковой вены может указывать на вероятную ТЭЛА у женщин с раком яичников, подвергающихся оперативному лечению по поводу основного заболевания: из 19 наблюдений ТЭЛА после операции в двух был обнаружен тромбоз яичниковой вены, тогда как в 38 контрольных наблюдениях, тромбоза не было. Отношение шансов составляет 11,0 [22]. Частота скрытого ТГВ у тайских пациенток при аденокарциноме яичника или раке эндометрия составляет 7% [23, 24].

По данным Koji Matsuo и соавт. (2015) при раке яичников частота ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА и их сочетание) достоверно ассоциирована с типом опухоли (светлоклеточная или серозная карцинома яичника), стадией процесса, возрастом пациентки, уровнем СА-125, содержанием IL-6, тромбоцитозом (количество тромбоцитов более 400 тыс.) [25].

Методы профилактики тромбозов в онкогинекологии

При тромботических осложнениях в современной клинической медицине используются следующие препараты в профилактических, промежуточных и лечебных дозировках: нефракционированный гепарин (НФГ); низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, эноксапарин, тинзапарин, надропарин; фондапаринукс, варфарин; новые оральные антикоагулянты (НОАК): апиксабан, эдоксабан, ривароксабан, дабигатран.

Факторами тромбогенного риска являются параметры пациентов: возраст, индекс массы тела, экстрагенитальная патология, наличие беременности, прием препаратов, а также тромботический анамнез и характер оперативного вмешательства, наличие госпитализаций [26]. У пациенток с раком яичников выделены предоперационные факторы риска: возраст старше 55 лет, число тромбоцитов более 300 тыс., размер опухоли, стадия процесса, морфологическая структура, наличие сердечно-сосудистых осложнений, уровень D-димера выше порогового значения (500 нг/мл); послеоперационные факторы риска: продолжительность оперативного вмешательства более 2,5 ч, необходимость химиотерапии [27].

Для назначения антикоагулянтов используются шкала Khorana — с количеством баллов 2 или более, адекватно предсказывает вероятность ВТЭО у амбулаторных больных с раком, что требует назначения длительной антикоагулянтной терапии; шкала Thrombogun (учитывает наличие анемии, ожирения и применяемую химиотерапию у больных) по данным N. Guman и соавт. [28], при раке яичников после хирургического лечения менее

достоверна, чем шкала Khorana. Баллы по использованным шкалам свидетельствуют о более тяжелом течении заболевания с большей вероятностью смерти, требуют назначения тромбопрофилактики, приводящей к снижению частоты тромбозов, но при этом недостоверно увеличивается частота массивных кровотечений [29].

Разработанные шкалы вероятного ВТЭО применяются и у пациенток с онкопатологией — риск ВТЭО при оценке по шкале Khorana ≥ 3 достоверно выше [30]. Тромбопрофилактика также показана при баллах по шкале Khorana менее 2 баллов у пациенток с ВТЭО в анамнезе при наличии других факторов риска, связанных с раком, тромбофилией и по сочетанным показаниям [29].

Большое значение имеет длительность назначения препаратов: для лечения ВТЭО у пациенток с раком в течение 3–6 мес. используются НОАК (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан) либо НМГ; у пациенток с активным раком и ВТЭО целесообразна длительная (более 6 мес.) профилактика с использованием НОАК или НМГ. НОАК применяются в онкогинекологии и для профилактики ВТЭО: они уменьшают частоту ТЭЛА, симптомного ТГВ и летальность при них [31].

Эффективная терапия снижает гиперкоагуляцию у больных раком за первые 6 курсов, поэтому необходима повторная оценка факторов риска ВТЭО в динамике [1]. Тромбопрофилактика достоверно снижает риск ТГВ и ТЭЛА у онкологических пациенток. Химиотерапия также способствует снижению риска возникновения ТЭЛА. Применяемые методики тромбопрофилактики не увеличивают риск больших кровотечений и частоту тромбоцитопении [32].

Дальтепарин является препаратом выбора при лечении тромботических осложнений в онкогинекологии. Перспективно использование НОАК в связи с эффективностью и удобством применения. В то же время использование ривароксабана связано с повышенным риском кровотечений [33]. При тромбозе, ассоциированном с раком (Cancer-Associated Thrombosis — CAT), применяются НМГ в дозировке, адаптированной к массе тела пациентки. Лечение острого эпизода ТЭЛА проводится по рекомендациям фирмы-изготовителя НМГ. По прошествии 6 мес. решение о продолжении лечения у пациенток группы высокого риска проводится индивидуально с учетом рисков и преимуществ применения антикоагулянтов. Если на фоне проводимой антикоагулянтной терапии возникает ретромбоз, проводится определение активности анти-FXa на пике действия препарата, определяется необходимость изменения дозировки либо использования других антикоагулянтов [34].

Следует учитывать противопоказания к назначению антикоагулянтов. К абсолютным противопоказаниям относятся: недавние геморрагические осложнения, затрагивающие центральную нервную систему, активное большое кровотечение, тромбоцитопения (содержание тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$); относительными противопоказаниями являются: клинически значимое хроническое кровотечение, продолжающееся в течение более 48 ч, начальный период после нейрохирургического

вмешательства (48–72 ч), высокий риск кровотечения, связанный со спинальным или внутричерепным кровотечением (например, меланома или метастазы в почках), высокий риск падений, тромбоцитопения от $20 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$, тяжелая дисфункция тромбоцитов, наличие коагулопатии, люмбальная пункция или спинно-мозговая анестезия (процедуры должны быть отложены на 12 ч после последнего приема профилактической дозы НМГ) [35]. Возможность продолжения лечения НМГ в полной дозировке существует при числе тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ требует снижения дозы наполовину или переход на профилактическую дозировку НМГ. При числе тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ показана трансфузия тромбоцитарной массы для поддержания числа тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ [34]. Развитие кровотечений у онкологических больных, подвергавшихся химиотерапии, может быть связано с тромбоцитопенией и нарушением функциональных свойств тромбоцитов [36].

Антиангиогенные препараты могут оказывать как протромботическое, так и геморрагическое действие, при их применении в комплексной терапии у онкологических пациенток, учитывая химиотерапию, лучевую терапию и хирургические вмешательства, требуется изменение дозировки антикоагулянтов либо чередование использования препаратов. Как правило, лечение антикоагулянтами в течение полугода достаточно для большинства онкологических пациенток; за это время проводятся хирургическое, лучевое лечение и химиотерапия, которые активно влияют на течение онкологического процесса и вероятность ВТЭО. При необходимости продолжения профилактической антикоагулянтной терапии (ПАТ) более 6 мес необходима индивидуализация лечения [34, 35].

Применение химиотерапии у пациенток с раком эндометрия связано с высоким риском развития ВТЭО и составляет 1,4%, особенно опасный период для развития таких осложнений — первые 6 мес. лечения [37]. Требованием времени обусловлено назначение продленной тромбопрофилактики у пациенток с раком яичников и раком эндометрия, однако некоторые авторы (2016) подчеркивают недостаточную распространенность данной методики [38].

Ряд авторов полагают, что не антикоагулянтная терапия, а специфическое противоопухолевое лечение, включая хирургическое, в большей степени способствует профилактике тромботических осложнений у пациенток с тромбозом на фоне онкопатологии и увеличивает 6-месячную выживаемость [39].

Нерешенные клинические проблемы при тромботических осложнениях у онкобольных

Частота ВТЭО остается высокой (2%) у онкогинекологических пациенток, несмотря на применение антикоагулянтов в стационаре (81%) и в послеоперационном периоде на дому (30%). Смертность в течение 30 дней после операции составляет 1,7%, причем почти половина случаев связана с ВТЭО [21]. По данным Fagugli и со-

авт. [39] тромботические осложнения при раке наиболее часто наблюдались в нижней полой вене, почечных венах и портальной вене. Продленная тромбопрофилактика у пациенток с онкопатологией, госпитализированных в стационар для лечения, связана с повышенным риском кровотечений без четкой тенденции снижения тромбозов. Это требует взвешенного подхода к выбору длительности проводимого лечения [40].

В настоящее время отсутствуют обоснованные клинические рекомендации по лечению тромбоза поверхностных вен у больных с активным раком. У части пациенток с онкологическими заболеваниями может встать вопрос о продленном (более 6 мес.) антикоагулянтном лечении. Необходимость длительного антикоагулянтного лечения у больных с раком сопряжена с большим количеством массивных кровотечений (6,3 на 100 человеко-лет). В связи с этим требуется разработка критериев для предупреждения риска кровотечений у этой категории пациенток. Необходимы целенаправленные научные исследования для обоснованного лечения при таких состояниях [41]. Одним из методов решения данной проблемы является использование модели оценки риска кровотечений у пациенток с раком, получающих антикоагулянты [42].

Рецидив тромботических осложнений и определение продолжительности антикоагулянтного лечения у пациенток с онкологическими заболеваниями зависят от наличия тромбофилии. По данным J. Hirmerová и соавт. [43], частота тромбофилий у пациенток с САТ весьма высока, что необходимо учитывать для определения режима и длительности антикоагулянтного лечения, однако рутинное определение тромбофилии у пациенток с раком до настоящего времени не признается целесообразным.

В современной клинической практике помимо варфарина и НМГ применяются НОАК в связи с эффективностью и удобством использования их пациентками. F. Naque и соавт. [44] подтвердили возможность применения НОАК у онкологических пациенток, при этом чаще отмечались геморрагические осложнения, особенно при наличии относительных противопоказаний у пациенток. При включении группы с относительными противопоказаниями (риск кровотечений) возможно использование НОАК у пациенток старшей возрастной категории. В настоящее время онкогинекологам рекомендуется расширение опыта по назначению НОАК в клинической практике с учетом имеющихся противопоказаний.

Применяемое в онкогинекологии радиационное лечение увеличивает риск ВТЭО. При проведении внутритканевой брахитерапии рекомендуется использовать шкалу Каприни и уровень D-димера у пациенток для выделения групп риска и проведения последующей профилактической гепаринотерапии (НМГ) [45].

Наличие тромботического поражения яичниковой вены при раке яичников до хирургического вмешательства может служить источником ТЭЛА, что следует учитывать при разработке тактики ведения пациенток [22].

Использование современных возможностей диагностики, лечения и предупреждения осложнений в гинекологической онкологии

Следует помнить, что генетические исследования могут ориентировать врачей на вероятность возникновения, течение и прогноз при онкогинекологической патологии [46]. Наследственные онкозаболевания определяются как синдромы, при которых генетика рака является результатом низкопенетрантного полиморфизма или нарушения одного гена, унаследованного по менделевскому типу. За последнее десятилетие накопились убедительные доказательства того, что примерно 5–10% всех случаев рака можно объяснить наследственными раковыми синдромами. Однако наследуемые онкопатологии в гинекологии по-прежнему представляют собой серьезную проблему для специалистов. Онкогинекологи склонны уделять больше внимания стадии, гистологическому типу и вариантам лечения гинекологического рака, чем размышлениям о наследственном раке и сбору подробного семейного анамнеза. Более того, врачи также должны быть знакомы со стратегиями скрининга пациентов с наследственным гинекологическим раком [47]. С появлением секвенирования нового поколения был создан Атлас генома рака. Была представлена молекулярная классификация гинекологического рака, которая влияет на клиническую практику. Наиболее заметным прогрессом в лечении гинекологического рака является клиническая эффективность ингибиторов поли-АДФ-рибозы, которые продемонстрировали революционные преимущества в снижении коэффициентов риска рака [48]. До 25% серозных карцином яичников высокой степени злокачественности являются наследственными, в первую очередь из-за мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 (BRCA1/2). Также идентификация мутации зародышевой линии BRCA1/2 может указывать на повышенный пожизненный риск развития других типов рака. По оценкам, женщины с мутацией BRCA1/2 имеют пожизненный риск развития рака молочной железы примерно 40–80% по сравнению с общим риском, составляющим около 12%. Другие риски рака связаны с мутациями зародышевой линии BRCA1/2, включая повышенный риск рака поджелудочной железы, меланомы, рака молочной железы у мужчин и рака простаты [46].

Перспективно применение пептидных вакцин в гинекологической онкологии. Они безопасны и хорошо переносятся пациентами, но, к сожалению, до сих пор находятся на этапе клинических испытаний [49].

Использование современных приборов, определяющих вязкоэластические свойства крови, выполняющих тромбоэластографию и ротационную тромбоэластометрию, позволит определить выраженность гиперкоагуляции у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями и оценить эффективность и безопасность используемых лекарств, влияние применяемого антикоагулянтного лечения на показатели гемостаза [50].

Перспективными могут быть исследования параметров калиброванной автоматической тромбограммы для диагностики ВТЭО при опухолевом процессе [51].

Цитруллинированный гистон H3 (ЦГ-H3) относится к биомаркерам нейтрофильных NET и может предсказывать риск ВТЭО у пациентов с раком, отражая новый патофизиологический механизм формирования ВТЭО, связанный с раком. При содержании ЦГ-H3 выше 75 перцентиля риск составил 14,5%, при концентрации ЦГ-H3 ниже 75 перцентиля — 8,5%. Его содержание, соответствующее 4-й квартилю, составило 88,3 нг/мл [52].

Биомаркеры образования NET могут отражать новый патомеханизм ВТЭО. Другим маркером ВТЭО у пациентов с раком может быть sVEGF (растворимый фактор роста сосудистого эндотелия). Пациенты с уровнем sVEGF, соответствующим 4-му квартилю, имели более высокий риск смерти [53].

Перспективным направлением является исследование тромботических факторов FXII, микрочастиц с тканевым фактором и нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) у пациентов с онкологическими заболеваниями [54]. При серозном раке яичников III–IV стадий имеет место достоверное увеличение содержания внеклеточной ДНК- и NET-ловушек, что может быть использовано для оценки эффективности проводимого лечения [19].

Обследование на тромбофилию пациенток, больных раком, целесообразно, поскольку оно необходимо для предупреждения и определения длительности антикоагулянтной терапии [43].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhu Y.W., Feng T.B., Zhou X.J., Hu X.L., Ding J., Zhu W.Y., Qian D.P., Sun Y.W. Routine hemostasis and hemogram parameters: valuable assessments for coagulation disorder and chemotherapy in cancer patients. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2016;129(15):1772–7. DOI: 10.4103/0366-6999.186637
2. Ohashi Y., Ikeda M., Kunitoh H., Sasako M., Okusaka T., Mukai H. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2020;50(11):1246–1253. DOI: 10.1093/jcco/hyaa112
3. Dring J.C., Forma A., Chilimoniuk Z., Dobosz M., Teresiński G., Buszewicz G. et al. Essentiality of trace elements in pregnancy, fertility, and gynecologic cancers—a state-of-the-art Review. *Nutrients*. 2021;14(1):185. DOI: 10.3390/nu14010185
4. Meixner E., Sandrini E., Hoeltgen L., Eichkorn T., Hoegen P., König L., Arians N. et al. Return to work, fatigue and cancer rehabilitation after curative radiotherapy and radiochemotherapy for pelvic gynecologic cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2330. DOI: 10.3390/cancers14092330
5. Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E., Miller K.D., Samimi G., Runowicz C.D. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(4):284–296. DOI: 10.3322/caac.21456
6. Piechocki M., Koziolek W., Sroka D., Matrejek A., Miziolek P., Saiuk N. et al. Trends in incidence and mortality of gynecological and breast cancers in Poland (1980–2018). *Clin. Epidemiol.* 2022;14:95–114. DOI: 10.2147/CLEP.S330081
7. Borgfeldt C., Holmberg E., Marcickiewicz J., Ståhlberg K., Tholander B., Lundqvist E.Å. et al. Survival in endometrial cancer in relation to minimally invasive surgery or open surgery - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):658. DOI: 10.1186/s12885-021-08289-3
8. Danckwardt S., Hentze M.W., Kulozik A.E. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2013;91(11):1257–71. DOI: 10.1007/s00109-013-1074-5

9. Kansuttiwivat C., Niprapan P., Tantiworawit A., Norasetthada L., Rattaritattamrong E., Rattanathammethee T. et al. Impact of antiphospholipid antibodies on thrombotic events in ambulatory cancer patients. *PLoS One*. 2023;18(1):e0279450. DOI: 10.1371/journal.pone.0279450
10. Ward M., O'Toole S., Abu Saadeh F., Marchocki Z., Ibrahim E., Martin F. et al. Mechanisms of cancer associated thrombosis in gynaecological cancer patients-tumour or treatment effect? [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/mechanisms-of-cancer-associated-thrombosis-in-gynaecological-cancer-patients-tumour-or-treatment-effect/>. Accessed April 20, 2024.
11. Menter D.G., Tucker S.C., Kopetz S., Sood A.K., Crissman J.D., Honn K.V. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(1):231–69. DOI: 10.1007/s10555-014-9498-0
12. Ward M., Kane L., Lochrin S., Ovaere C., O'Gorman C., O'Connor R. et al. Platelet and immune cell cloaking of circulating tumour cells [CTCs] in breast and ovarian cancer [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/platelet-and-immune-cell-cloaking-of-circulating-tumour-cells-ctcs-in-breast-and-ovarian-cancer/>. Accessed April 20, 2024.
13. Canonico M.E., Santoro C., Avvedimento M., Giugliano G., Mando-li G.E., Prastaro M. et al. Venous thromboembolism and cancer: A comprehensive review from pathophysiology to novel treatment. *Biomolecules*. 2022;12(2):259. DOI: 10.3390/biom12020259
14. Kim A.S., Khorana A.A., McCrae K.R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl. Res*. 2020;225:33–53. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.06.012
15. Darwish I., Kantarcioglu B., Darki A., Siddiqui F., Iqbal O., Hoppensteadt D., Fareed J. The role of selectins in development of acute pulmonary embolism in cancer patients. [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/the-role-of-selectins-in-development-of-acute-pulmonary-embolism-in-cancer-patients/>. Accessed April 20, 2024
16. Menter D.G., Afshar-Kharghan V., Shen J.P., March S.L., Maitra A., Kopetz S., Honn K.V., Sood A.K. Of vascular defense, hemostasis, cancer, and platelet biology: an evolutionary perspective. *Cancer Metastasis Rev*. 2022;41(1):147–172. DOI: 10.1007/s10555-022-10019-5
17. Hisada Y., Geddings J.E., Ay C., Mackman N. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials. *J. Thromb. Haemost.* 2015;13(8):1372–82. DOI: 10.1111/jth.13009
18. Schwameis R., Grimm C., Brodowicz T., Petru E., Heffler-Frisch-muth K., Staudigl C. et al. Gamma-glutamyltransferase as novel biomarker in patients with uterine leiomyosarcoma. *Sci. Rep*. 2016;6:33757. DOI: 10.1038/srep33757
19. Oto J., Mc Cormack B., Tomás-Pérez S., Fernández-Pardo A., González-Cantó E., Cana F. et al. Neutrophil activation markers as novel biomarkers for advanced stages of high-grade serous ovarian cancer [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/neutrophil-activation-markers-as-novel-biomarkers-for-advanced-stages-of-high-grade-serous-ovarian-cancer/>. Accessed April 20, 2024.
20. Shinn E.H., Lenihan D.J., Urbauer D.L., Basen-Engquist K.M., Valentine A., Palmero L. et al. Impact of cardiovascular comorbidity on ovarian cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):2102–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0625
21. Barber E.L., Clarke-Pearson D.L. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic oncology surgery. *Gynecol. Oncol*. 2017; 144(2):420–427. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.036
22. Wieggers H., Beenen L., Schaafsma M., Middeldorp S., Hutten B., Mom S., Scheres L. Pre-surgical ovarian vein thrombosis in women with ovarian malignancies as predictor of pulmonary embolism [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/pre-surgical-ovarian-vein-thrombosis-in-women-with-ovarian-malignancies-as-predictor-of-pulmonary-embolism/>. Accessed April 20, 2024.
23. Sermathanasawadi N., Thangrod R., Hongku K., Wongwanit C., Ruangsetakit C., Chinsakchai K. et al. Prevalence of perioperative asymptomatic proximal deep vein thrombosis in Thai gynecologic cancer patients. *J. Med. Assoc. Thai*. 2014;97(2):153–8. PMID: 24765892.
24. Kong T.W., Ryu H.S., Kim S.C., Enomoto T., Li J., Kim K.H. et al. Asian Society of Gynecologic Oncology International Workshop 2018. *J. Gynecol Oncol*. 2019;30(2):e39. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e39
25. Matsuo K., Hasegawa K., Yoshino K., Murakami R., Hisamatsu T., Stone R.L. et al. Venous thromboembolism, interleukin-6 and survival outcomes in patients with advanced ovarian clear cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*. 2015;51(14):1978–88. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.012
26. Shah S., Dhamane A., Ferri M., Bruette R., Noxon V., Liu X., Jiang J., Luo X. Factors associated with anticoagulant treatment initiation among venous thromboembolism patients with cancer [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/factors-associated-with-anticoagulant-treatment-initiation-among-venous-thromboembolism-patients-with-cancer/>. Accessed April 20, 2024.
27. Zhang W., Liu X., Cheng H., Yang Z., Zhang G. Risk factors and treatment of venous thromboembolism in perioperative patients with ovarian cancer in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11754. DOI: 10.1097/MD.00000000000011754
28. Guman N., Wieggers H., Schaafsma M., Mulder F., Mom S., van Es N. Performance of the Thrombogyn and Khorana scores for prediction of venous thromboembolism in ovarian cancer patients after major surgery [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/performance-of-the-thrombogyn-and-khorana-scores-for-prediction-of-venous-thromboembolism-in-ovarian-cancer-patients-after-major-surgery/>. Accessed April 20, 2024.
29. Donadini M., Squizzato A., Ferrazzi P., Maggioni S., Sacco C., Lodigiani C. Pharmacological thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer undergoing antineoplastic drugs in real world clinical practice: a cohort study [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/pharmacological-thromboprophylaxis-to-prevent-venous-thromboembolism-in-ambulatory-patients-with-cancer-undergoing-antineoplastic-drugs-in-real-world-clinical-practice-a-cohort-study/>. Accessed April 20, 2024.
30. Vivas Y., Medina E., Abreu E., Rezende S., Ribeiro D. Khorana score as a predictor of thrombotic risk in outpatients with malignant neoplasms [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/khorana-score-as-a-predictor-of-thrombotic-risk-in-outpatients-with-malignant-neoplasms/>. Accessed April 20, 2024.
31. Lyman G.H., Carrier M., Ay C., Di Nisio M., Hicks L.K., Khorana A.A. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–974. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442
32. Liu M., Wang G., Li Y., Wang H., Liu H., Guo N. et al. Efficacy and safety of thromboprophylaxis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Med. Oncol*. 2020;12:1758835920907540. DOI: 10.1177/1758835920907540
33. Park J.Y. The role of direct oral anticoagulants in venous thromboembolic disease in gynecologic cancer. *J Gynecol. Oncol*. 2020;31(1):e40. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e40
34. Muñoz Martín A.J., Font Puig C., Navarro Martín L.M., Borrega García P., Martín Jiménez M.; Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin. Transl. Oncol*. 2014;16(12):1079–90. DOI: 10.1007/s12094-014-1238-y
35. Pachón V., Trujillo-Santos J., Domènech P., Gallardo E., Font C., González Porras J.R. et al. Cancer-associated thrombosis: beyond clinical practice guidelines-a multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. *TH Open*. 2018;2(4):e373–e386. DOI: 10.1055/s-0038-1675577
36. Baaten C.C.F.M.J., Moenen F.C.J.I., Henskens Y.M.C., Swieringa F., Wetzel R.J.H., van Oerle R., Heijnen H.F.G. et al. Impaired mitochondrial activity explains platelet dysfunction in thrombocytopenic cancer patients undergoing chemotherapy. *Haematologica*. 2018;103(9):1557–1567. DOI: 10.3324/haematol.2017.185165
37. Yuk J.S., Lee B., Kim K., Kim M.H., Seo Y.S., Hwang S.O. et al. Incidence and risk of venous thromboembolism according to primary treatment type in women with endometrial cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1166. DOI: 10.1186/s12885-021-08853-x
38. Wright J.D., Chen L., Jorge S., Burke W.M., Tergas A.I., Hou J.Y. et al. Prescription of extended-duration thromboprophylaxis after high-risk, abdominopelvic cancer surgery. *Gynecol. Oncol*. 2016; 141(3):531–537. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.03.023
39. Faruqi U., Darroch R., Verma H., Bahra G., Flynn M., Danaee A. The role of anticoagulation in the management of tumour thrombosis: A single centre retrospective study [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/the-role-of-anticoagulation->

- in-the-management-of-tumour-thrombosis-a-single-centre-retrospective-study/. Accessed April 20, 2024.
40. Osataphan S., Patell R., Chiasakul T., Khorana A.A., Zwicker J.I. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with cancer: a systemic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2021;5(8):2055–2062. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004118
 41. Ghenassia-Fouillet L., Morel A., Frappé P., Le Hello C., Lerche V., Sevestre M.A., Bertolotti L. Management of superficial venous thrombosis in unevaluated situations: cancer, severe renal impairment, pregnancy and post-partum. *Phlebology.* 2021;36(6):464–472. DOI: 10.1177/0268355520982456
 42. Poenou G., Toledano E., Helfer H., Plaisance L., Versini E., Diab N., Djennaoui S., Mahe I. Anticoagulant associated bleeding risk assessment model for cancer associated thrombosis patients: A systematic review [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/anticoagulant-associated-bleeding-risk-assessment-model-for-cancer-associated-thrombosis-patients-a-systematic-review/>. Accessed April 20, 2024.
 43. Hirmerová J., Šubrt I., Hajšmanová Z. The prevalence of thrombophilia in patients with cancer associated thromboembolism [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/the-prevalence-of-thrombophilia-in-patients-with-cancer-associated-thromboembolism/>. Accessed April 20, 2024.
 44. Haque F., Mnyama N., Adeniyi-zaccheus O., Wells R., Brown V., Maraveyas A. Safety and efficacy of direct oral anticoagulant in elderly patients with cancer: real-world challenges [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/safety-and-efficacy-of-direct-oral-anticoagulant-in-elderly-patients-with-cancer-real-world-challenges/>. Accessed April 20, 2024.
 45. Murofushi K.N., Tomita T., Ohnishi K., Nakai K., Akiyama A., Saida T. et al. Risk factors for venous thromboembolism induced by prolonged bed rest during interstitial brachytherapy for gynecological cancer: a retrospective study. *Radiat. Oncol.* 2021;16(1):121. DOI: 10.1186/s13014-021-01840-3
 46. Hinchcliff E.M., Bednar E.M., Lu K.H., Rauh-Hain J.A. Disparities in gynecologic cancer genetics evaluation. *Gynecol. Oncol.* 2019;153(1):184–191. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.01.024
 47. Kostov S., Watrowski R., Kornovski Y., Dzhernkov D., Slavchev S., Ivanova Y., Yordanov A. hereditary gynecologic cancer syndromes — a narrative review. *Onco. Targets Ther.* 2022;15:381–405. DOI: 10.2147/OTT.S353054
 48. Tang Y.H., Lin C.Y., Lai C.H. Development of new cancer treatment by identifying and focusing the genetic mutations or altered expression in gynecologic cancers. *Genes (Basel).* 2021;12(10):1593. DOI: 10.3390/genes12101593
 49. Tang M., Cai J.H., Diao H.Y., Guo W.M., Yang X., Xing S. The progress of peptide vaccine clinical trials in gynecologic oncology. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2022;18(5):2062982. DOI: 10.1080/21645515.2022.2062982
 50. Walsh M., Moore E.E., Moore H., Thomas S., Lune S.V., Zimmer D. et al. Use of viscoelastography in malignancy-associated coagulopathy and thrombosis: a review. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019;45(4):354–372. DOI: 10.1055/s-0039-1688497
 51. Siddiqui F., Antic D., Tafur A., Bontekoe E., Hoppensteadt D., Gerotziafas G. et al. Thrombin generation profile in various lymphoma sub-groups and its augmentation by Andexanet Alfa. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;26:1076029620983466. DOI: 10.1177/1076029620983466
 52. Mauracher L.M., Posch F., Martinod K., Grilz E., Däullary T., Hell L. et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16(3):508–518. DOI: 10.1111/jth.13951
 53. Posch F., Thaler J., Zlabinger G.J., Königsbrügge O., Koder S., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Soluble vascular endothelial growth factor (sVEGF) and the risk of venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study (CATS). *Clin. Cancer Res.* 2016;22(1):200–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3358. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26302981
 54. Julia E.G., Nigel M. Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2014;111(4):570–574. DOI:10.1160/TH13-10-0812

Поступила 25.04.2024
Принята в печать 21.05.2024

Информация об авторах

Мельников Андрей Павлович — канд. мед. наук, врач АФО ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского, <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Московкина Евгения Ивановна — клинический ординатор ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского, <https://orcid.org/0000-0002-1231-167X>

Гасанова Камилла Сулеймановна — клинический ординатор ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского, <https://orcid.org/0009-0008-3261-1339>

Information about the authors

Andrey P. Melnikov — Candidate of Medical Sciences, doctor at the V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Evgenia I. Moskovkina — clinical resident at the V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, <https://orcid.org/0000-0002-1231-167X>

Kamilla S. Gasanova — clinical resident at the V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, <https://orcid.org/0009-0008-3261-1339>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Бояринцев В.В.¹, Молохоев Е.Б.^{1,2}, Ардашев В.Н.², Исаева Т.В.²

ПРОГНОЗ ИСХОДОВ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ С ОСТРОЙ ОККЛЮЗИЕЙ КРУПНОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО СОСУДА ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ТРОМБЭКТОМИИ

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

²ФГБУ учреждение «Клиническая больница №1» (Волинская) Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Одним из приоритетных направлений в снижении летальности при ишемическом инсульте (ИИ) с острой окклюзией крупного церебрального сосуда является поиск активных методов восстановления церебрального кровотока. В течение последних лет получило признание применение тромболитической терапии и эндоваскулярной тромбэктомии (ЭВТ). На этапе активного внедрения новых методов реваскуляризации мозга прогнозирование исходов медикаментозной и механической реканализации церебральных сосудов является актуальной проблемой. **Цель:** научное обоснование и разработка методов прогнозирования исходов эндоваскулярных методов лечения крупнососудистых кардиоэмболических и атеротромботических подтипов ишемического инсульта. **Материал и методы.** В исследование включено 324 пациента, пролеченных с диагнозом острый крупнососудистый ИИ. Из них 163 оперированных больных вошли в основную «группу 1», в контрольную «группу 2» вошли 28 оперированных пациентов, «группа 0» составлена из 133 больных, которые получили только медикаментозную терапию. В каждой группе выделены подгруппы с кардиоэмболическим (КЭИ) и атеротромботическим (АТИ) подтипами инсультов. Выполнен многофакторный анализ с оценкой клинических признаков (неврологический дефицит по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), функциональный исход по модифицированной шкале Рэнкина), гемодинамических показателей до и после операции, данных эхокардиографии, лабораторных показателей, нейровизуализационных данных до и после тромбэктомии, анализ техники операции для выявления факторов, способствующих благоприятному и неблагоприятному исходу инсульта. **Результаты.** Определена значимость клиническо-инструментальных признаков-предикторов исхода ЭВТ при ИИ. На основе дискриминантного анализа получено решающее правило прогнозирования вероятного благоприятного и неблагоприятного исходов после ЭВТ у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ИИ, обладающее чувствительностью и специфичностью свыше 90%. Превентивная тактика неотложных реваскуляризаций мозга и ранних лечебно-реабилитационных мероприятий у ряда больных с неблагоприятным прогнозом позволила снизить летальность до 14,3%, достичь лучшего функционального исхода у 60% больных (NIHSS < 4 балла, mRS 0–2).

Ключевые слова: ишемический инсульт; кардиоэмболия; атеротромбоз; головной мозг; тромбэкстракция; эндоваскулярное лечение; прогноз исходов оперативного лечения; дискриминантный анализ.

Для цитирования: Бояринцев В.В., Молохоев Е.Б., Ардашев В.Н., Исаева Т.В. Прогноз исходов ишемических инсультов с острой окклюзией крупного церебрального сосуда после эндоваскулярной тромбэктомии. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):831–839. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-831-839>

Для корреспонденции: Молохоев Евгений Борисович — e-mail: dr.molokhoev@mail.ru

Valery V. Boyarintsev¹, Evgeny B. Molokhoev^{1,2}, Vyacheslav N. Ardashev², Tatyana V. Isayeva²

PROGNOSIS OF ISCHEMIC STROKE OUTCOMES WITH ACUTE OCCLUSION OF A LARGE CEREBRAL VESSEL AFTER ENDOVASCULAR THROMBECTOMY

¹Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation

²Clinical Hospital № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation

One of the priority areas in reducing mortality from acute ischemic stroke (IS) with acute occlusion of a major cerebral vessel is the search for active methods to restore cerebral blood flow. In recent years, the use of thrombolytic therapy and endovascular thrombectomy (EVT) has gained recognition. At the stage of actively implementing new methods of brain revascularization, predicting the outcomes of drug and mechanical recanalization of cerebral vessels is a pressing issue. **Objective.** To scientifically justify and develop methods for predicting the outcomes of endovascular treatments for large-vessel cardioembolic and atherothrombotic subtypes of ischemic stroke. **Material and methods.** The study included 324 patients treated for acute large-vessel IS. Of these, 163 operated patients were included in the main “Group 1,” while 28 operated patients made up the control “Group 2.” “Group 0” consisted of 133 patients who received only medical therapy. Each group was divided into subgroups with cardioembolic (CEI) and atherothrombotic (ATI) subtypes of strokes. A multifactorial analysis was performed assessing clinical signs (neurological deficit according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), functional outcome according to the modified Rankin scale), hemodynamic parameters before and after surgery, echocardiography data, laboratory indicators, neuroimaging data before and after thrombectomies, and analysis of surgical techniques to identify factors contributing to favorable and unfavorable stroke outcomes. **Results.** The significance of clinical and instrumental predictor signs for EVT outcomes in IS was determined. Based on discriminant analysis, a decision rule was obtained for predicting likely favorable and unfavorable outcomes after EVT in patients with cardioembolic and atherothrombotic subtypes of IS, demonstrating sensitivity and specificity exceeding 90%. Preventive tactics for emergency brain revascularizations and

early therapeutic rehabilitation measures in a number of patients with an unfavorable prognosis allowed mortality to be reduced to 14.3% and achieved better functional outcomes in 60% of patients (NIHSS < 4 points, mRS 0–2).

Key words: *ischemic stroke; cardioembolism; atherothrombosis; brain; thrombectomy; endovascular treatment; prognosis of surgical treatment outcomes; discriminant analysis.*

For citation: Boyarintsev V.V., Molokhoev E.B., Ardashev V.N., Isaeva T.V. Prognosis of ischemic stroke outcomes with acute occlusion of a large cerebral vessel after endovascular thrombectomy. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):831–839.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-831-839>

For correspondence: Evgeny B. Molokhoev — e-mail: dr.molokhoev@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.04.2024

Accepted 23.04.2024

В настоящее время ведется активная работа по снижению летальности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и в частности от ишемического инсульта (ИИ). Для острой окклюзии крупного церебрального сосуда характерны поражения обширных областей мозга с развитием тяжелого неврологического дефицита, при которых в два раза увеличивается риск инвалидизации и смертности [1]. Ряд клинических исследований продемонстрировали, что эндоваскулярная тромбэктомия (ЭВТ) при окклюзии крупной церебральной артерии способствует более благоприятному исходу инсульта [2, 3], в большинстве случаев улучшая результаты лечения в комбинации с тромболитической терапией (ТЛТ) [4].

Для достижения поставленной цели была разработана схема маршрутизации больного с инсультом от момента первого контакта пациента с бригадой скорой медицинской помощи до транскатетерной реваскуляризации головного мозга, что позволило своевременно оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь [5]. Применение всех доступных в настоящее время методов ЭВТ позволило достичь полного восстановления церебрального кровотока, что послужило существенному (NIHSS < 4 балла) регрессу неврологического дефицита у 60% оперированных больных. Восстановление двигательной активности больного значительно уменьшает риск осложнений, связанных с неподвижностью. Незначительное снижение неврологического дефицита до среднетяжелого в 24,1% и летальных исходов в 15,9% случаев связано прежде всего с коморбидностью больного, кардиальной патологией, старческим возрастом и рядом реперфузионных повреждений головного мозга после ЭВТ (отек с дислокационным синдромом и геморрагическая трансформация головного мозга в раннем послеоперационном периоде).

Профилактика и целенаправленное лечение осложненных и неосложненных форм болезни будут эффективны при решении ряда организационных задач, стоящих перед неврологами, кардиологами, нейрохирургами и организаторами здравоохранения [6]. Разработка организационных аспектов реабилитации больных инсультом, основанных на тщательной прогностической информации, — одно из важнейших направлений в успешном лечении больных ИИ.

Анализ данных литературы по прогнозированию исходов ИИ позволяет сделать заключение о перспективах

научных исследований в этом важнейшем направлении современной кардионеврологии. На наш взгляд, следует по-прежнему вести разработки по поиску высокоспецифичных клинических признаков-предикторов различных исходов заболевания [7, 8]. В доступной нам литературе мы не нашли методик прогностической оценки исхода ИИ после хирургической коррекции нарушений мозгового кровотока.

Материал и методы

На основе ретро- и проспективного анализа отобрано 324 больных с крупнососудистым ИИ, которые прошли лечение в ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ, г. Москва, в период с 2010 по 2023 г. 133 пациента («группа 0») получили только медикаментозную терапию с 2010 по 2016 г., 191 подверглись эндоваскулярным операциям с 2017 по 2023 г., из которых выделена основная (1-я) группа оперированных больных ($n = 163$) с 2017 по 2022 г., и после разработки решающего правила на основе дифференциального анализа отобрана контрольная (2-я) группа из 28 оперированных больных в 2023 г.

В 1-й группе по критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [9] выделены две большие подгруппы с *кардиоэмболическим подтипом инсульта* (КЭИ) $n = 93$ (57,1%) и *атеротромботическим подтипом инсульта* (АТИ) $n = 70$ (42,9%); в «группе 0» — с КЭИ $n = 59$ (44,4%) и АТИ $n = 74$ (55,6%). Определены демографические и антропометрические данные, анамнез, неврологический статус до и после лечения по шкале NIHSS и modified Rankin Scale (mRS), результаты нейровизуализации (мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головы, МСКТ-перфузия, ангиография и магнитно-резонансная томография (МРТ) головы), данные лабораторных исследований, наличие фоновых и сопутствующих (серечно-сосудистых) заболеваний, медикаментозная терапия. Помимо всего объема клинико-лабораторных и инструментальных исследований оценивались: рентгеноморфология церебральных артерий, объем ишемического поражения головного мозга по шкале ASPECTS, соотношения объема ядра ишемии к пенумбре, степень коллатерального кровотока в ишемизированной зоне мозга по шкале American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology collateral grading (ACG), выраженность (при наличии) геморраги-

ческого пропитывания зоны инфаркта мозга после операции по критериям European-Australasian Cooperative Acute Stroke Study Group-II (ECASS-II), гемодинамические показатели (систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), среднее АД, частота сердечных сокращений (ЧСС)), антикоагулянтная и дезагрегантная терапия, внутривенная или селективная ТЛТ, результаты архивных записей проведенной прямой селективной церебральной ангиографии и эндоваскулярного вмешательства, степень церебрального кровотока после операции по шкале Modified treatment in cerebral ischemia score (mTICI), послеоперационная МСКТ головы для решения вопроса о назначении антикоагулянтной и (или) дезагрегантной терапии. На этапе послеоперационного лечения проводились трансторакальная и, по показаниям, чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), лабораторные анализы, гистологическое исследование извлеченного тромбоза. По результатам исследований и сопоставления клиническо-инструментальных данных уточнялся патогенетический подтип острого ИИ по критериям TOAST, определялся объем реабилитационных мероприятий.

Статистический анализ. Количественные переменные описывались следующими статистическими показателями: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (σ), 25-м и 75-м квартилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости $p < 0,05$. При сравнении двух групп использованы методы статистического анализа: двусторонний χ^2 -критерий Пирсона, непарный t -критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ количественных данных более чем двух групп проводился непараметрическим критерием Краскела-Уоллиса. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычислялся коэффициент корреляции Пирсона или ранговый коэффициент корреляции Спирмена. При анализе эффективности и поиска факторов, влияющих на исходы лечения, проводился одномерный логистический анализ и вычисление отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) с последующим отображением результатов на графике форест-плот. При построении модели неблагоприятного прогноза для различных типов инсульта использовался пошаговый дискриминантный анализ. Предварительный отбор признаков осуществлялся с помощью корреляционного анализа. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных *Statistica 10 for Windows* (StatSoft Inc., USA).

Результаты и обсуждение

Характеристика пролеченных пациентов. Количество возрастных пациентов в основной (1-й) группе оперированных больных составило 12,2%, среди них были

трудоспособные пациенты, возрастом 18–60 лет мужского пола. Отмечено, что 44,8% больных ($n = 92$), страдающих фибрилляцией предсердий (ФП), принимают рекомендованные пероральные антикоагулянты. Среди оперированных пациентов преобладала артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени (72,9%), четверть которых перенесли ранее инфаркт миокарда на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) тяжелой III ст. в 15,3% случаев.

Большее количество прооперированных больных пришлось на возраст 70–80 лет, а летальность была выше в группе больных 80–90 лет. Анализ по возрастной категории оперированных больных показал большую летальность в подгруппе с кардиоэмболией в возрасте 80–85 лет, в группе с атеротромбозом умирали чаще пациенты старше 90 лет.

Подгруппа 1-й группы оперированных больных с КЭИ больше страдала ССЗ, имела достоверно более тяжелый неврологический дефицит при поступлении в стационар ($p = 0,004$), чем при АТИ. В подгруппе АТИ преобладали лица мужского пола ($p = 0,001$). В подгруппе КЭИ острый инсульт развивался чаще у женщин ($p = 0,002$). Пациенты с КЭИ были более возрастными, чем с АТИ ($76,6 \pm 10,2$ против $70,3 \pm 12,8$ года, $p = 0,001$), и достоверно чаще имели избыточную массу тела ($p = 0,045$). Несмотря на одинаковую частоту применения ТЛТ (15,1–20%) в обеих подгруппах, у пациентов с АТИ достоверно больше применяли селективную ТЛТ во время тромбэктомии ($p = 0,035$).

Детальный анализ динамического перфузионного исследования определил, что уровень плохих коллатералей в зоне ишемии мозга составил 51,3–58,1%, а хороших — 41,9–48,7% по шкале ACG. Анализ перфузионных нейровизуализационных исследований показал достоверную разницу между подгруппами больных по объему «пенумбры», где пациенты с кардиоэмболией имели больший объем ишемизированной ткани мозга (объем «пенумбры» $96,6 \pm 8,1$ мл, против $69,3 \pm 5,4$ мл у пациентов с АТИ; $p < 0,05$).

Результаты эндоваскулярного вмешательства основной (1-й группы) оперированных больных. В подгруппах оперированных больных основной (1-й) группы с КЭИ и АТИ до 80,6–82% ЭВТ достигала хорошей степени ревааскуляризации мозга по шкале mTICI 2b–3. Преимущественно применялись комбинации аспирационных катетеров со стент-ретриверами или аспирационные катетеры с баллонным гайд-катетером, что позволило достигнуть хороших степеней ревааскуляризации мозга до mTICI 2b–3-й степени в 85% случаях.

Лучшие клинические результаты и значимое снижение летальности достигнуты у оперированных пациентов (табл. 1).

В основной (1-й) группе больные с кардиоэмболией с исходно тяжелым неврологическим дефицитом ($14,1 \pm 6,6$ против $11,1 \pm 6,4$ балла NIHSS, $p = 0,004$), продемонстрировали положительную динамику уменьшения дефицита на 7-е сутки после операции до $7,5 \pm 7,2$ балла,

Таблица 1. Летальность больных с острым ишемическим инсультом ($n = 296$)

Table 1. Mortality of patients with acute ischemic stroke ($n = 296$)

Показатель Indicator	1-я группа ($n = 163$) Group 1	0-я группа ($n = 133$) Group 0	p
Кардиоэмболический подтип инсульта ($n = 152$) Cardioembolic subtype of stroke			
Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	93 (61,2)	59 (38,8)	$> 0,05$
Умершие, n (%) Deceased, n (%)	19 (11,6)	33 (24,8)	$< 0,05$
Атеротромботический подтип инсульта ($n = 144$) Atherothrombotic subtype of stroke			
Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	70 (48,6)	74 (51,4)	$> 0,05$
Умершие, n (%) Deceased, n (%)	7 (4,3)	15 (11,3)	$< 0,05$

что сопоставимо с подгруппой больных атеротромбозом с неврологическим дефицитом $6,0 \pm 6,1$ балла по NIHSS ($p = 0,18$) (табл. 2).

В подгруппе больных с кардиоэмболией достоверно чаще отмечалось геморрагическое пропитывание (ГП) и геморрагическая трансформация (ГТ) 1–4-го типов по критерии ЕСААС-II ($p = 0,02$), чем в группе с АТИ. Симптомное внутримозговое кровоизлияние отмечено больше всего при КЭИ. Геморрагические трансформации 3–4-го типа были в 13 (14%) случаях, из них 6 (3,8%) симптомных в группе КЭИ. В группе АТИ только 3 (4,3%) случая ГТ, из которых 1 (0,7%) случай симптомного внутримозгового кровоизлияния.

Решающее правило прогнозирования летального исхода у пациента с ишемическим инсультом после эндоваскулярной тромбэктомии. Совокупность признаков — предикторов вероятного летального исхода при АТИ и КЭИ после операции представлена в виде решающего правила с использованием дискриминантного анализа, где каждый признак оценивается по отношению к каждому из исходов заболевания (выздоровление или летальный исход) (табл. 3).

В решающее правило вошло пять признаков для больных КЭИ. У больных с КЭИ наибольшее значение имели: наличие геморрагического пропитывания зоны инфаркта мозга, ЧСС после операции, коллатеральный

кровоток в ишемизированной области мозга, тяжесть неврологического дефицита при поступлении, применение аспирационных катетеров с баллонным гайд-катетером во время операции. Каждый из них имеет свой весовой коэффициент по отношению к рассматриваемым исходам инсульта. С использованием дискриминантного анализа получено решающее правило прогнозирования вероятности возникновения ишемического инсульта, обладающее чувствительностью 90,9% и специфичностью 96,1%.

Для подгруппы с АТИ выделены десять признаков, сведенные в решающее правило, имеющее чувствительность 100% и специфичность 94,4% (табл. 4).

Правая колонка (табл. 3, 4) решающего правила содержит разницы величин дискриминантного уравнения, которые упрощают вычислительную процедуру до простого алгебраического сложения. Наличие признаков, обозначенных разницей величин, дает суммарный индекс тяжести, величина которого более 15,5 позволяет отнести больного КЭИ после тромбэкстракции к угрозе летального исхода, а меньшие значения — к выздоровлению; показатель более 69,9 позволяет отнести больного АТИ после ЭВТ к угрозе летального исхода, а меньшие значения — к выздоровлению.

Предложенная методика оценки вероятности возникновения летального исхода у пациентов с кардиоэмбо-

Таблица 2. Динамика изменения неврологического дефицита после операции в основной (1-й группе) ($n = 163$)

Table 2. Dynamics of neurological deficit changes after surgery in the main group (Group 1) ($n = 163$)

Показатель Indicator	Кардиоэмболический подтип ($n = 93$) Cardioembolic subtype	Атеротромботический подтип ($n = 70$) Atherothrombotic subtype	p
До операции, $M \pm \sigma$ Before surgery			
NIHSS, балл NIHSS score	$14,1 \pm 6,6$	$11,1 \pm 6,4$	0,004
mRS	$4,2 \pm 1,0$	$3,8 \pm 1,0$	0,005
После операции (балл), $M \pm \sigma$ After surgery (score)			
NIHSS на 7-е сутки, балл NIHSS on day 7, score	$7,5 \pm 7,2$	$6,0 \pm 6,1$	0,181
mRS	$3,1 \pm 1,9$	$2,5 \pm 1,8$	0,056
Проведено койко-дней (дни), $M \pm \sigma$ Days spent in hospital, $M \pm \sigma$	$24,7 \pm 19,4$	$21,9 \pm 16,3$	0,337
Летальность, n (%) Mortality, n (%)	19 (11,6%)	7 (4,3%)	0,034

Таблица 3. Решающее правило прогнозирования летального исхода кардиоэмболического ишемического инсульта после тромбэкстракции

Table 3. Decision rule for predicting fatal outcomes of cardioembolic ischemic stroke after thrombectomy

Признак и его оценка Sign and Its Assessment	Весовой коэффициент дискриминантной функции Weight coefficient of discriminant function		
	Летальный исход Fatal outcome	Выздоровление Recovery	Интегральный показатель Integral indicator
Геморрагическое пропитывание мозга (0 — нет, 1 — да) Hemorrhagic brain infiltration (0 — no, 1 — yes)	2,7	3,5	1,0
Частота сердечных сокращений после операции (уд/мин) Heart rate after surgery (beats/min)	0,5	0,4	0,1
Коллатеральный кровоток в ишемизированной зоне мозга по шкале ACG (0, 1, 2, 3, 4) Collateral blood flow in the ischemic zone of the brain according to ACG scale	2,7	3,5	−0,8
NIHSS при поступлении (балл) NIHSS on admission (score)	0,6	0,1	0,5
Аспирационный катетер + баллонный гайд-катетер (0 — нет, 1 — да) Aspiration catheter + balloon guide catheter (0 — no, 1 — yes)	−3,6	−1,4	−2,1
Constant	−33,8	−17,5	15,5
Оценка точности прогноза Assessment of prediction accuracy			
Умершие Deceased	10	1	
Выжившие Survived	2	49	
Общее Total	12	50	

Таблица 4. Решающее правило прогнозирования летального исхода атеротромботического ишемического инсульта после тромбэкстракции

Table 4. Decision rule for predicting mortality outcome in atherothrombotic ischemic stroke after thrombectomy

Признак и его оценка Sign and its assessment	Весовой коэффициент дискриминантной функции Weight coefficient of discriminant function		
	Летальный исход Mortality	Выздоровление Recovery	Интегральный показатель Integral indicator
Мужской пол (0 — нет, 1 — да) Male (0 — no, 1 — yes)	42,6	26,9	15,7
Возраст, годы Age, years	1,8	1,3	0,6
Повторный инсульт (0 — нет, 1 — да) Recurrent stroke (0 — no, 1 — yes)	17,2	3,7	13,6
ИБС, стенокардия напряжения II–III ФК (0 — нет, 1 — есть) IHD, angina pectoris II–III FC (0 — no, 1 — yes)	3,8	0,7	3,0
Периферический атеросклероз (0 — нет, 1 — есть) Peripheral atherosclerosis (0 — no, 1 — yes)	23,4	15,6	7,7
NIHSS при поступлении (балл) NIHSS upon admission (score)	1,6	1,0	0,6
Протромбиновый индекс (%; N = 70–130) Prothrombin index	1,0	1,3	−0,2
МНО > нормы (N = 0,85–1,15) INR > normal (N = 0.85–1.15)	64,9	52,6	12,3
Окклюзия экстракраниального отдела внутренней сонной артерии (0 — нет, 1 — есть) Occlusion of the extracranial segment of the internal carotid artery (0 — no, 1 — yes)	40,3	17,2	23,1
Аспирационный катетер + баллонный гайд-катетер (0 — нет, 1 — да) Aspiration catheter + balloon guide catheter (0 — no, 1 — yes)	−20,5	−6,9	−13,6
Constant	−202,9	−133,0	69,9
Оценка точности прогноза Assessment of prediction accuracy			
Умершие Deceased	5	0	
Выжившие Survived	2	34	
Общее Total	7	34	

лией или атеротромбозом определяет выраженность признаков–предикторов неблагоприятного течения болезни, что может служить основой выработки тактики превентивной терапии осложнений перед, во время и после эндоваскулярного вмешательства.

Для проверки точности предложенного метода оценки исхода ИИ после операции проверена на контрольной «группе 2» пациентов ($n = 28$) подвергшихся ЭВТ.

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп оперированных больных сведена в табл. 5.

Отличительными особенностями контрольной группы от основной явились достоверно частые окклюзии экстракраниального отдела ВСА и высокая частота окклюзии левой СМА (M1–2) (табл. 5). Тандемное поражение крупных церебральных сосудов относится к сложным клиническим случаям для эндоваскулярных вме-

Таблица 5. Сравнительная характеристика основной (1-й группы) и контрольной (2-й группы) оперированных больных ($n = 191$)

Table 5. Comparative characteristics of the main (Group 1) and control (Group 2) of patients after surgery ($n = 191$)

Показатель Indicator	Основная группа Main group ($n = 163$)	Контрольная группа Control group ($n = 28$)	p
Мужчины, Men, n (%)	84 (51,5)	13 (46,3)	0,62
Женщины, Women, n (%)	79 (48,5)	15 (53,6)	0,61
Возраст (годы) Age (years), $M \pm \sigma$	$73,8 \pm 11,8$	$76,8 \pm 9,5$	0,21
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) Body Mass Index (kg/m^2), $M \pm \sigma$	$29,2 \pm 7,2$	$27,6 \pm 5,2$	0,15
ИБС, Coronary Heart Disease n (%)	106 (65)	21 (75,0)	0,32
Стенокардия напряжения I–IV ФК, n (%) Angina pectoris functional class I–IV	79 (49,3)	17 (60,7)	0,01
Кардиоэмболический подтип инсульта, n (%) Cardioembolic subtype of stroke	92 (56,4)	20 (71,4)	0,15
Атеротромботический подтип инсульта, n (%) Atherothrombotic subtype of stroke	71 (43,6)	8 (28,6)	0,15
ХСН по NYHA, абс. (%) I–II (a–b) ст. CHF by NYHA, abs. (%) I–II (a–b) stage	61 (54,9)	21 (75,0)	0,01
ХСН по NYHA, абс. (%) III ст. CHF by NYHA, abs. (%) III stage	17 (15,3)	1 (3,6)	0,01
Повторный ишемический инсульт, n (%) Recurrent ischemic stroke	17 (10,5)	3 (10,7)	0,29
Постинфарктный кардиосклероз, n (%) Post-infarction cardiosclerosis	36 (22,8)	9 (32,1)	0,92
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Type 2 diabetes mellitus	53 (32,5)	8 (28,6)	0,06
Хроническая болезнь почек, n (%) Chronic kidney disease	35 (21,6)	4 (14,3)	0,37
Артериальная гипертензия 1–3-й степени, n (%) Arterial hypertension grade I–III	157 (95,7)	26 (92,9)	0,13
Аортальный клапан (скорость кровотока, м/с), $M \pm \sigma$ Aortic valve (blood flow velocity, m/s)	$1,5 \pm 0,5$	$2,7 \pm 5,8$	0,02
Внутригоспитальный инсульт, n (%) In-hospital stroke	42 (25,8)	8 (28,6)	0,75
Окклюзия экстракраниального отдела левой внутренней сонной артерии, n (%) Occlusion of the extracranial segment of the left internal carotid artery	11 (6,7)	4 (14,3)	0,01
Окклюзия экстракраниального отдела правой внутренней сонной артерии, n (%) Occlusion of the extracranial segment of the right internal carotid artery.	8 (4,9)	7 (25,0)	0,01
Окклюзия левой средней мозговой артерии (M1–2), n (%) Occlusion of the left middle cerebral artery (M1–2)	48 (29,6)	14 (50,0)	0,02
Коллатеральный кровоток в ишемизированной зоне головного мозга по шкале ACG, n (%): Collateral blood flow in the ischemic zone of the brain according to the ACG scale:			
плохие коллатерали poor collaterals	71 (43,6)	13 (46,4)	0,06
хорошие коллатерали good collaterals	41 (51,3)	15 (53,6)	
Тромбэкстракция с применением стент-ретривера с аспирационным катетером, n (%) Thrombectomy using a stent retriever with an aspiration catheter	80 (56,7)	27 (96,4)	0,01
Стентирование экстра- и интракраниальной артерии в остром периоде инсульта, n (%) Stenting of extracranial and intracranial arteries in the acute phase of stroke	17 (10,4)	8 (28,6)	0,02
Полная реваскуляризация сосудов мозга до mTICI 2b–3 после операции, n (%) Complete revascularization of brain vessels to mTICI 2b–3 after surgery	131 (80,4)	26 (92,9)	0,04
Симптомная геморрагическая трансформация 3–4 типа по ECASS-II, n (%) Symptomatic hemorrhagic transformation type 3–4 according to ECASS-II	7 (4,3)	1 (3,6)	0,66
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS до операции, $M \pm \sigma$ Stroke severity on the NIHSS scale before surgery	$12,8 \pm 6,7$	$12,9 \pm 6,0$	0,93
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS после операции на 7-е сутки, n (%) Stroke severity on the NIHSS scale after surgery on day 7	$9,6 \pm 7,1$	$5,9 \pm 6,0$	0,01
mRS 0–3 после операции через 1 мес., n (%) mRS score of 0–3 after surgery at one month, abs	106 (65,1)	19 (67,9)	0,12

шательства. Для достижения полной реваскуляризации в контрольной группе чаще (28,6 против 10,4%, $p = 0,02$) применялась активная тактика с необходимостью в имплантации стентов в экстра- и интракраниальные отделы церебральных сосудов, требующих назначения антиагрегантной терапии во время операции. Подавляющее количество тромбэкстракций в контрольной группе проведено с применением комбинации стент-ретривера и аспирационного катетера (96,4%), полное восстановление церебрального кровотока достигалось в 92,9% случаев, что достоверно лучше, чем в основной группе ($p = 0,04$). Комбинированные методы тромбэкстракции оправданы прежде всего при окклюзии левой СМА, кровоснабжающей доминантное левой полушарие мозга. Достигнуто существенное снижение неврологического дефицита в течение 7 дней после ЭВТ в контрольной и основной группах. Летальность в группе контроля составила 14,3%, что значительно отличалась от основной группы ($p < 0,05$).

При проверке результатов на контрольной «группе 2» чувствительность метода для больных с КЭИ составила 66,7%, специфичность — 94,1%; для контрольной группы с АТИ чувствительность составила 75% и специфичность 100% (табл. 6).

Среди прогнозированных 16 случаев с благоприятным исходом 15 — выздоровление. Ошибочное отнесение одного умершего больного к группе благоприятного прогноза связано с развитием выраженного отека с дислокацией вследствие обширного инфаркта мозга (восстановить проходимость внутренней сонной артерии из-за протяженной диссекции после каротидной эндактерэктомии не удалось).

Больные с неблагоприятным прогнозом подвергались неотложной эндоваскулярной операции. Выполнялась полная реваскуляризация церебрального сосуда с применением комбинированных методов тромбэкстракции и стентирование экстра- и интракраниальных сосудов. Проводился тщательный мониторинг гемодинамики с инвазивным измерением АД в пери- и послеоперационном периоде. Кроме базисных интенсивных лечебных мероприятий по профилактике отека мозга проводилась

краниocereбральная гипотермия. Локальная гипотермия внедрена в 2010 г. группой неврологов и реаниматологов нашей клиники, ее эффективность подтверждена снижением летальности и улучшением функционального исхода у больных с острым ИИ [10, 11]. Проводился персонализированный подбор антикоагулянтной и дезагрегантной терапии на основании нейровизуализационных данных (МСКТ через 2 и 24 ч после операции) для снижения риска геморрагической трансформации мозга. Частота встречаемости симптомной геморрагической трансформации составила в группе контроля 3,6%. Ранняя реабилитация начиналась в палате интенсивной терапии для профилактики осложнений, связанных с неподвижностью. Неотложные лечебные и ранние реабилитационные мероприятия позволили спасти 4 из 8 больных в контрольной (2-й) группе с крупнососудистым ИИ и неблагоприятным прогнозом.

Разработанное нами решающее правило представлено в качестве примера стратификации риска летального исхода больного, поступившего в стационар с острой окклюзией крупного церебрального сосуда. Весовые коэффициенты признаков позволяют отнести пациента к группе больных, требующих срочного или неотложного оперативного вмешательства по наибольшему значению интегрального показателя.

Обсуждение

Полученные нами результаты исследования продемонстрировали преимущество эндоваскулярных методов лечения больных с острым крупнососудистым ИИ. Эндоваскулярная тромбэктомия позволила снизить летальность до 14,3% в сравнении с только медикаментозным лечением крупнососудистого ИИ, при котором летальность ранее достигала 36,1%. Результаты исследования сопоставимы с данными зарубежной литературы, где механическая тромбэктомия продемонстрировала лучшие функциональные исходы, чем медикаментозная терапия [12].

На основе накопленного научно-практического опыта в лечении больных с острым ИИ проанализированы

Таблица 6. Результаты прогнозирования исхода ишемического инсульта на оперированной группе контроля ($n = 28$)
Table 6. Results of predicting the outcome of ischemic stroke in the control group that includes patients after surgery ($n = 28$)

Исход заболевания Outcome of the disease	Количество больных			%
	Всего Total	Выздоровевшие Recovered	Умершие Deceased	
Кардиоэмболический подтип инсульта (n = 20) Cardioembolic subtype of stroke				
Выздоровевшие Recovered	17	16	1	Специфичность Specificity — 94,1
Умершие Deceased	3	1	2	Чувствительность Sensitivity — 66,7
Общее Total	20	17	3	80,4
Атеротромботический подтип инсульта (n = 8) Atherothrombotic subtype of stroke				
Выздоровевшие Recovered	4	4	0	Специфичность Specificity — 100,0
Умершие Deceased	4	3	1	Чувствительность Sensitivity — 75,0
Общее Total	8	7	1	87,5

результаты эндоваскулярного лечения крупнососудистого ИИ с разделением больных на КЭИ и АТИ. Полученные данные показали самую высокую летальность в подгруппе с кардиоэмболией, обусловленные коморбидностью больных за счет тяжелой кардиальной патологии, старческим возрастом, острой окклюзией более крупного магистрального сосуда с ишемией обширных областей мозга. Тяжесть больных с кардиоэмболией требовала тщательного подхода к превентивной терапии и активной хирургической тактике реваскуляризации мозга. Трехкратное увеличение в ближайшее десятилетие общей частоты кардиоэмболического инсульта на фоне роста заболеваемости мерцательной аритмией как самого тяжелого по клиническому течению из патогенетических вариантов ИИ заставляет практическую медицину внедрять более радикальные методы борьбы с инсультом, включая прямую инвазивную реваскуляризацию мозга [13, 14].

Разработанное нами решающее правило представлено в качестве примера стратификации риска летального исхода больного, поступившего в стационар с острой окклюзией крупного церебрального сосуда. Весовые коэффициенты признаков позволяют отнести пациента к группе больных, требующих срочного или неотложного оперативного вмешательства по наибольшему значению интегрального показателя. Абсолютная величина показателя оценивает степень тяжести больного.

Наличие на базе ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ Центра скорой и неотложной медицинской помощи УДП РФ позволяет скоординировать междисциплинарный подход между специалистами, занимающимися больными с инсультом [5]. Одним из условий успешности выздоровления больного является правильная стратификация риска неблагоприятного исхода, превентивная тактика диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий. Раннее оповещение через оперативный отдел медико-информационного и аналитического обеспечения на этапе транспортировки больного в стационар позволяет подготовить предполагаемый маршрут диагностических и лечебных процедур [15]. На момент транспортировки информация (предварительный диагноз, время начала болезни, уровень неврологического дефицита и др.) о больном уже известна в стационарном отделении скорой медицинской помощи, где идет подготовка к проведению комплекса диагностических исследований (включая кабинеты лучевой диагностики, которые должны быть свободны к моменту поступления больного), при необходимости неотложных лечебных мероприятий — в противошоковых палатах отделения. Отделение рентгенэндоваскулярной хирургии держит свободным одну операционную для выполнения тромбэктомии, в пультовой зоне имеется прямой доступ к изображениям МСКТ- и МРТ-исследований, что позволяет на этапе транспортировки больного в операционную спланировать методику оперативного вмешательства. Отделение нарушения мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии обеспечивает реанимационно-анестезиологическую поддержку при

сопровождении больного, начиная от момента поступления больного в стационар, анестезиологические пособия в кабинете лучевой диагностики и операционной отделения рентгенэндоваскулярной хирургии. Отделение реабилитации оценивает динамику состояния больного после операции для подбора объема разработанных ранних реабилитационных мероприятий, направленных на профилактику осложнений (венозные тромбозы, пневмония) связанных с неподвижностью [16].

Заключение

Оценка влияния показателей состояния органов и систем на клинический исход лечения пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим ишемическими инсультами оказывает существенное влияние на организацию активной медикаментозной терапии и результаты эндоваскулярных тромбэктомий. Совокупность признаков сведена в решающие правила прогнозирования благоприятного или неблагоприятного исхода кардиоэмболического и атеротромботического инсультов, обладающие высокими степенями чувствительности и специфичности. Прогнозирование неблагоприятного исхода болезни позволило активнее применять все возможные методы транскатетерной реваскуляризации мозга, осуществить весь комплекс ранних превентивных и лечебно-реабилитационных мероприятий. Превентивный подход к терапии крупнососудистого инсульта позволил сохранить жизнь ряду пациентов с неблагоприятным прогнозом снизив летальность до 14,3%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smith W.S., Lev M.H., English J.D. et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke*. 2009;12(40):3834–3840. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.561787
2. Goyal M., Menon B.K. et al. HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723–1731. PMID: 26898852 DOI 10.1016/S0140-6736(16)00163-X
3. Nogueira R.G., Jadhav A.P., D. Haussen C. et al. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N. Engl. J. Med*. 2018;378(1):11–21. DOI 10.1056/NEJMoa1706442
4. Сковрцова В.И., Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте. *Consilium medicum*. 2011;2:19–22. [Skvortsova V.I., Shamalov N.A. Reperfusion therapy for ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2011;2:19–22. (In Russian)].
5. Вербовой Д.Н., Бояринцев В.В. и др. Скорая медицинская помощь в Главном медицинском управлении Управления делами Президента Российской Федерации. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;3:5–14. [Verbovoy D.N., Boiarincev V.V. et al. Emergency call service at the main medical administration of the office of the president. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2019;3:5–14. (In Russian)].
6. Сковрцова В. И. Ответный удар по глобальной эпидемии. *Мед. газета*. 2012;86. Skvortsova V. I. Retaliatory strike against the global epidemic. *Med. gazeta*. 2012;86. (In Russian)].
7. Chalmers J., MacMahon S., Anderson S. et al. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. London, 2000.
8. Counsell C., Dennis M.S., Lewis S., Warlow C. Performance of a statistical model to predict stroke outcome in the context of a large,

- simple, randomized, controlled trial of feeding. *Stroke*. 2003;34:127–133.
9. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;1(24):35–41. PMID: 7678184. DOI 10.1161/01.str.24.1.35
10. Лисицкий В.И., Каленова И.Е., Бояринцев В.В., Пасько В.Г., Базарова М.Б., Шаринова И.А. Краниocereбральная гипотермия как перспективный метод нейропротекции на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. [Lisitsky B.I., Kalenova I.E., Boyarintsev V.V., Pasko V.G., Bazarova M.B., Sharinova I.A. Craniocerebral hypothermia as a perspective neuroprotective approach at the pre-hospital stage. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2013;2:198–201. (In Russian)].
11. Шаринова И.А., Шевелев О.А., Шмырев В.И., Тардов М.В., Каленова И.Е., Литвинов Н.И. Лечебная краниocereбральная гипотермия у пациентов с ишемическим инсультом. Материалы V Ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные медицинские технологии в неврологии и смежных специальностях». Москва, 2014:126–127. [Sharinova I.A., Shevelev O.A., Shmyrev V.I., Tardov M.V., Kalenova I.E., Litvinov N.I. Therapeutic craniocerebral hypothermia in patients with ischemic stroke. Proceedings of the V Annual scientific and practical conference with international participation “Innovative medical technologies in neurology and related specialties”. Moscow, 2014:126–127. (In Russian)].
12. Mistry E.A. et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. *Stroke*. 2017;9(48):2450–2456. PMID: 28747462. DOI: 10.1161/STROKEAHA
13. Smith W.S. Endovascular stroke therapy. *Neurotherapeutics*. 2019;16:360–368. DOI: 10.1007/s13311-019-00724-5
14. Minhas J.S., Rook W., Panerai R.B. et al. Pathophysiological and clinical considerations in the perioperative care of patients with a previous ischaemic stroke: a multidisciplinary narrative review. *Br. J. Anaesth.* 2020;2(124):183–196. PMID: 31813569. PMCID: PMC7034810. DOI: 10.1016/j.bja.2019.10.021
15. Максимов Д.А. Ранние и отсроченные чрескожные коронарные вмешательства у больных первым типом инфаркта миокарда: дифференциальный подход, принципы сортировки. *Медицинский вестник МВД*. 2021;2:43–50. [Maksimov D.A. et al. Early and delayed percutaneous coronary interventions in patients with the first type of myocardial infarction: a differential approach, sorting principles. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2021;2:43–50. (In Russian)].
16. Исаева Т.В. Организация и методология ранней реабилитации пациентов с кардиоэмболическим инсультом, осложненным хронической сердечной недостаточностью. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013;4(90):23–26. [Isaeva T.V. Organization and methodology of early rehabilitation

of the patients presenting with cardioembolic stroke complicated by cardiac decompensation. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2013;90(4):23–26. (In Russian)].

Поступила 13/04/2024

Принята в печать

Информация об авторах

Бояринцев Валерий Владимирович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, профессор Российской академии наук, Заслуженный врач РФ, заместитель начальника Главного медицинского управления УД Президента РФ

Молохоев Евгений Борисович — канд. мед. наук, врач по рентгеноваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, и хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) УД Президента РФ, доцент кафедры скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, <http://orcid.org/0000-0003-3753-4834>

Арадашев Вячеслав Николаевич — д-р мед. наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель по терапии ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) УД Президента РФ

Исаева Татьяна Викторовна — канд. мед. наук, заведующая отделением неврологической реабилитации ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) УД Президента РФ

Information about the authors

Valery V. Boyarintsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Medicine, Emergency and Extreme Medicine of the Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Professor of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Head of the Main Medical Department of the Presidential Administration of the Russian Federation

Evgeny B. Molokhoev — Candidate of Medical Sciences, Doctor of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, and Surgical Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Electrocadiostimulation, Clinical Hospital № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, Emergency and Extreme Medicine, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation

Vyacheslav N. Aradashev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation, Scientific Director of Therapy at Clinical Hospital No. 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation

Tatiana V. Isaeva — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Neurological Rehabilitation of the Clinical Hospital No. 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation

© ЗИННАТУЛЛИНА А.Р., ХАМИТОВ Р.Ф., 2024

Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф.

**МАРКЕРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И ОСОБЕННОСТИ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Цель работы: определить роль бактериальной инфекции в развитии повторных обострений хронической обструктивной болезни легких и оценить адекватность антибактериальной терапии обострений ХОБЛ при однократных и повторных госпитализациях. **Материал и методы.** Анализ 423 медицинских карт больных, госпитализированных в терапевтическое отделение с обострением ХОБЛ за 4 года. 276 случаев — госпитализированы за год однократно (контрольная группа), 147 — повторно (основная группа). **Результаты.** 36,9% пациентов контрольной группы жаловались на кашель с гнойной мокротой, в основной — 25,2% ($p < 0,05$). 31,5% пациентов контрольной группы и 17% основной отмечали лихорадку ($p < 0,05$). Высокий уровень СРБ имели 62,8% пациентов контрольной группы, 49,1% основной ($p < 0,05$), повышенный уровень лейкоцитов в мокроте — 47,1% в контрольной группе и 28,6% в основной. В 90% случаев пациентам обеих групп назначалась антибиотикотерапия, в отдельных случаях один и тот же антибиотик во вторую и третью госпитализации подряд. Пациенты основной группы имели в 2 раза чаще крайне тяжелые обструктивные нарушения. Степень дыхательной недостаточности при повторных госпитализациях нарастала в 2 раза к третьей госпитализации. В основной группе чаще встречались артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность 2-й стадии. **Заключение.** Тяжесть обструкции, коморбидность и общее состояние пациентов могут оказывать более существенное влияние на рецидивы обострений, требующих повторных госпитализаций, чем бактериальная инфекция. Следовательно, необходима строгая дифференцированная ревизия показаний к инициальной антибиотикотерапии и учет особенностей бактериальной этиологии обострений на госпитальном этапе.

Ключевые слова: обострения хронической обструктивной болезни легких; повторные госпитализации; бактериальная инфекция; антибиотикотерапия; инфекционное обострение.

Для цитирования: Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):840–847.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-840-847>

Для корреспонденции: Зиннатуллина Айгуль Рустамовна — e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru

Aygul R. Zinnatullina, Rustem F. Khamitov**MARKERS OF BACTERIAL INFECTION AND FEATURES OF ANTIBIOTIC THERAPY IN CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Objective. To determine the role of bacterial infection in the development of recurrent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to assess the adequacy of antibiotic therapy for COPD exacerbations during initial and repeat hospitalizations. **Material and methods.** Analysis of 423 medical records of patients hospitalized in a therapeutic department due to COPD exacerbation over a period of 4 years. 276 cases were hospitalized once within a year (control group), while 147 were hospitalized repeatedly (main group). **Results.** 36.9% of patients in the control group complained of cough with purulent sputum, compared to 25.2% in the main group ($p < 0.05$). 31.5% of patients in the control group and 17% in the main group reported fever ($p < 0.05$). A high level of C-reactive protein (CRP) was found in 62.8% of the control group and 49.1% of the main group ($p < 0.05$), while an increased level of leukocytes in sputum was observed in 47.1% of the control group and 28.6% of the main group. In 90% of cases, patients in both groups received antibiotic therapy, with some patients receiving the same antibiotic during their second and third consecutive hospitalizations. Patients in the main group had extremely severe obstructive disorders twice as often. The degree of respiratory failure increased twofold by the third hospitalization. The main group also had a higher prevalence of arterial hypertension and stage II chronic heart failure. **Conclusion.** The severity of obstruction, comorbidity, and overall patient condition may have a more significant impact on the recurrence of exacerbations requiring repeated hospitalizations than bacterial infection. Therefore, a strict differentiated review of indications for initial antibiotic therapy and consideration of the peculiarities of bacterial etiology of exacerbations at the hospital stage is necessary.

Key words: exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; repeated hospitalizations; bacterial infection; antibiotic therapy; infectious exacerbation.

For citation: Zinnatullina A.R., Khamitov R.F. Markers of bacterial infection and features of antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):840–847. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-840-847>

For correspondence: Aygul R. Zinnatullina — e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.02.2024

Accepted 26.03.2024

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения в виду широкого распространения, ранней инвалидизации и высокой смертности населения от данной нозологии.

В терапии обострений ХОБЛ важное место занимают антибиотики, назначение которых происходит довольно часто даже при отсутствии признаков инфекции [1]. Конечно, по разным источникам литературы, 70–85% обострений обусловлены инфекционными агентами [2, 3].

Однако такие факторы, как тяжесть обструктивных нарушений, пол, курение, уровень эозинофилии крови и низкая комплаентность пациентов также могут играть значимую роль в развитии обострений ХОБЛ [4]. Кроме того, в настоящее время выделены особые причины неблагоприятного прогноза для жизни пациентов с ХОБЛ, к которым относятся индивидуальные факторы, поддающиеся модификации, в виде стойкой одышки и обострений [5]. Поэтому вопросы о корректной идентификации причин обострений, признаках бактериальной инфекции, назначении и выборе антибактериальных препаратов остаются остро обсуждаемыми.

Цель исследования

Определить роль бактериальной инфекции в развитии повторных обострений хронической обструктивной болезни легких и оценить адекватность антибактериальной терапии обострений ХОБЛ при однократных и повторных госпитализациях.

Материал и методы

Проведен ретроспективный сравнительный анализ 423 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в терапевтическое отделение многопрофильного стационара г. Казани с обострением хронической обструктивной болезни легких за 2015–2018 гг. 276 случаев — госпитализированные за год однократно (контрольная группа), 147 случаев — госпитализированные повторно (основная группа), из них 38 пациентов госпитализированы 2 раза за год, 17 пациентов — 3 раза за год, 5 пациентов — 4 раза за год.

Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы SPSS-26. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного

интервала (IQR), а также в виде средней арифметической ($M \pm \sigma$) и в виде частоты (для абсолютных величин). Для оценки достоверности различий использовали критерий Уилкоксона и t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В основной группе было 60 пациентов, в контрольной — 276. Средний возраст пациентов основной группы составил $70,86 \pm 0,75$ года, контрольной — $69,49 \pm 0,64$ года. Средняя продолжительность заболевания у пациентов основной группы была $11,34 \pm 1,33$ года, а в контрольной — $8,51 \pm 0,77$ года ($p < 0,05$).

Все госпитализации по поводу обострения ХОБЛ осуществлялись в экстренном порядке, причем 142 (51,5%) пациента контрольной группы были доставлены в стационар бригадами скорой помощи, 113 (41%) — направлены участковыми терапевтами, 21 (7,5%) — обратились в стационар самостоятельно. В основной группе также в большинстве случаев пациентов доставляли в стационар бригады скорой помощи (66,7%) ($p < 0,05$).

Пациенты контрольной группы в среднем были госпитализированы на $13,0 \pm 2,3$ дня с момента ухудшения состояния, а основной — на $9,0 \pm 2,6$ дня ($p > 0,05$).

Достоверно большая доля (63%) пациентов контрольной группы получала стационарное лечение в зимние и весенние месяцы, а в основной — частота госпитализаций была на одном уровне в течение года.

50,7% пациентов контрольной группы и 29,2% основной имели среднетяжелое течение ХОБЛ, 37,7% пациентов контрольной группы и 56,5% пациентов основной — тяжелое, 10,1 и 14,3% соответственно — крайне тяжелое течение. У 1,5% пациентов в контрольной группе было легкое течение. В основной группе пациентов с тяжелым

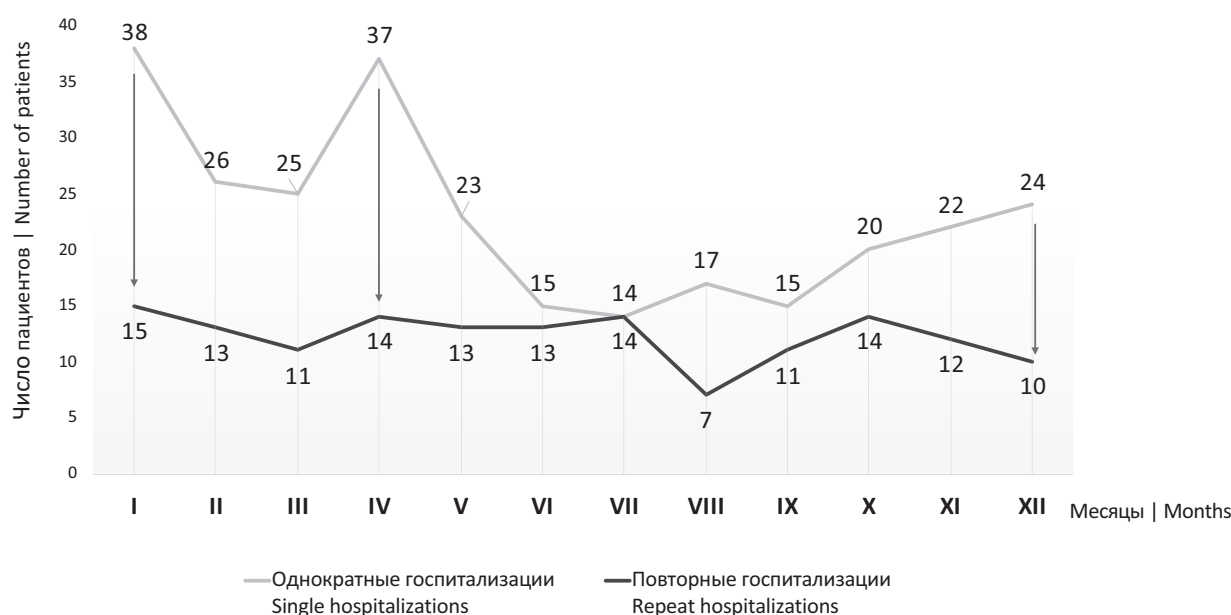


Рис. 1. Динамика госпитализаций по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких с 01.01.2015 по 31.12.2018 по месяцам

Fig. 1. Monthly rates of hospitalizations for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease from January 01, 2015 to December 31, 2018

и крайне тяжелым течением заболевания было в 1,5 раза больше ($p < 0,05$).

В соответствии с классификацией ХОБЛ GOLD1 имели 11 (10,4%) пациентов контрольной группы, GOLD2 — 32 (30,2%) и 9 (28,1%) пациентов контрольной и основной групп соответственно. GOLD3 — 43 (40,5%) и 12 (37,5%) пациентов соответственно, GOLD4 — 20 (18,9%) и 11 (34,4%). Таким образом, пациентов с крайне тяжелыми обструктивными нарушениями почти в 2 раза больше было в основной группе.

33 (12%) пациента контрольной группы и 16 (11%) основной получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ в контрольной группе составила $3,56 \pm 0,62$, основной — $4,38 \pm 1,39$ койко-дня ($p > 0,05$). Доля летальных случаев в контрольной группе составила 3,2%, в основной — 4,8% ($p > 0,05$).

При сравнении числа лиц с дыхательной недостаточностью 1, 2 и 3-й степени в группах значимых различий выявлено не было. Однако среди госпитализированных трижды доля лиц с $SpO_2 > 95\%$ в 1-ю госпитализацию была в 2,3 раза больше, чем при 3-й (23,6 и 10,5% ($p > 0,05$)) соответственно. Также имелась тенденция к увеличению числа лиц с SpO_2 90–94 % от 1-й к 3-й госпитализации (с 43,6 до 57,9%) и с SpO_2 75–89 % от 2-й к 3-й (с 30,9 до 60%).

Установлено, что пациенты контрольной группы имели в среднем $2,7 \pm 0,1$ коморбидных заболеваний, а в основной — $3,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Достоверно чаще у пациентов основной группы встречалась артериальная гипертензия (88,3 и 72,1%), хроническая сердечная недостаточность 2-й стадии (35 и 23,5%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (23,3 и 5,8%).

По данным анамнеза, при госпитализации 269 (97,5%) пациентов контрольной и 144 (98%) основной предъявляли жалобы на усиление одышки. 246 (89,1%) пациентов контрольной группы жаловались на продуктивный кашель, причем в более чем трети случаев отмечали наличие мокроты гнойного характера (36,9%). В основной группе наличие продуктивного кашля отмечал 131 (89,1%) пациент, из которых 33 (25,2%) — с гнойной мокротой ($p < 0,05$).

Гипертермия при госпитализации в стационар была у 43 (15,6%) пациентов контрольной группы (у 29 пациентов — субфебрильная температура тела, у 14 — фебрильная). Еще 44 (15,9%) пациента отмечали повышение температуры тела до обращения в стационар. В основной — в 7 (4,8%) случаях была выявлена гипертермия при госпитализации (у 3 пациентов — фебрильная, у 4 — субфебрильная) ($p < 0,05$). Еще 18 (12,2%) пациентов жаловались на наличие лихорадки до госпитализации. Таким образом, 77 (31,5%) пациентов контрольной группы и 25 (17%) пациентов основной отмечали наличие лихорадки при обострении ХОБЛ ($p < 0,05$).

82 (29,7%) пациентам контрольной группы при направлении в стационар врачами амбулаторного звена и скорой помощи выставался диагноз пневмония.

В предварительном диагнозе 62 пациентов диагноз пневмония сохранялся. После проведения рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) у 24 (8,7%) пациентов была описана инфильтрация, однако в окончательном диагнозе только 6 (2,2%) пациентам была выставлена пневмония. В основной группе 24 пациента были направлены в стационар с диагнозом пневмония, из них в 11 (7,4%) случаях по данным рентгенографии ОГК диагноз был подтвержден, а пяти (3,4%) — выставлен в окончательном диагнозе.

Было установлено, что в 1-ю госпитализацию инфильтрация на рентгенограмме ОГК была описана в пяти (8,3%) случаях, во 2-ю — в четырех (6,7%), в 3-ю и последующие — в двух (0,9%) случаях.

В выписной эпикриз диагноз пневмонии у пациентов основной группы в 1-ю госпитализацию был вынесен в трех (5%) случаях, во 2-ю — в двух (3,3%). Таким образом, диагноз пневмонии при выписке у пациентов основной группы встречался после 1-й госпитализации в 2,3 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

Были проанализированы данные лабораторных и инструментальных исследований с целью уточнения объективности критериев для назначения антибиотикотерапии.

Средний уровень лейкоцитов в контрольной группе составил $9,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, в основной — $10,8 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$ (в 1-ю госпитализацию — $10,8 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$, во 2-ю — $10,3 \pm 3,7 \times 10^9/\text{л}$, в 3-ю — $11,3 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$) ($p > 0,05$). Палочкоядерный сдвиг в контрольной группе $6,4 \pm 0,3\%$, в основной — $6,4 \pm 0,4\%$ (в первую госпитализацию $6,7 \pm 0,6\%$, во вторую — $6,3 \pm 0,6\%$, в третью — $6,1 \pm 0,9\%$) ($p > 0,05$).

При оценке уровня С-реактивного белка (СРБ) при поступлении было выявлено, что 140 (62,8%) пациентов контрольной группы имели повышенный уровень, при этом у 98 (43,9%) пациентов СРБ оказался выше 20 мг/л. Среди повторно госпитализированных пациентов 53 (49,1%) имели высокий уровень СРБ при госпитализации ($p < 0,05$), при этом у 40 (37%) из них СРБ был выше 20 мг/л ($p < 0,05$), а у 8 (7,4%) — более 100 мг/л.

Анализ уровня СРБ пациентов основной группы показал, что повышенный уровень СРБ в 1-ю госпитализацию имели 16 (36,4%) пациентов ($p < 0,05$), во 2-ю — 16 (34,8%) пациентов, в 3-ю — 8 (30%) пациентов ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие значимых различий по уровню СРБ в подгруппах, отмечается тенденция к снижению частоты повышенного уровня СРБ от 1-й госпитализации к 3-й в 1,2 раза, а уровня СРБ выше 100 мг/л — в 2,5 раза ($p < 0,05$).

У 32 (21,8%) повторно госпитализированных и у 37 (13,4%) однократно госпитализированных пациентов уровень СРБ за весь период госпитализации не определяли. При выписке из стационара уровень СРБ определяли у 108 (39,1%) пациентов контрольной группы (норма — 48 (44,4%) случаев, до 100 мг/л — 57 (52,8%), более 100 мг/л — 3 (2,8%)). 15 (5,4%) пациентам проводили анализ СРБ только при выписке из стационара, при

этом у одного из них СРБ оказался выше 100 мг/л, у 5 — до 100 мг/л. У 92 (33,3%) пациентов контрольной группы уровень СРБ был определен при поступлении в стационар и при выписке. Из них в 80 (87%) случаях отмечалось снижение уровня СРБ, а в 12 (13%) — повышение ($p < 0,001$).

В основной группе при выписке из стационара уровень СРБ определяли в 46 (31,3%) случаях, при этом в 18 (39,1%) из них уровень СРБ был выше нормы. Только при выписке из стационара уровень СРБ определяли в 4 (2,7%) случаях, в одном из которых уровень СРБ оказался выше нормы. У 40 (27,2%) пациентов основной группы уровень СРБ определяли при поступлении в стационар и при выписке. Из них в 29 (72,5%) случаях отмечалось снижение уровня СРБ, а в 11 (27,5%) случаях — повышение ($p = 0,001$).

При госпитализации в стационар пациенты контрольной группы имели в среднем уровень СРБ 17 [5,1; 44,2] мг/л, а в основной группе — 9,5 [4,1; 35,9] мг/л ($p = 0,01$). При этом в 1-ю госпитализацию средний уровень СРБ у пациентов основной группы составил 8,7 [3,7; 39] мг/л, во 2-ю — 7,3 [4; 31] мг/л, в 3-ю и последующие — 11,2 [4,4; 35] мг/л ($p > 0,05$).

В основной и контрольной группах у пациентов, получавших антибактериальную терапию в стационаре, отмечалось значимое снижение уровня СРБ к выписке из стационара. У пациентов контрольной группы, не получавших антибиотикотерапию, но имевших высокий уровень СРБ, при выписке не было значимого снижения данного показателя, а у половины таких же пациентов основной группы отмечалось повышение уровня СРБ в динамике. (табл. 1).

Повышенный уровень лейкоцитов в общем анализе мокроты был выявлен у 130 (47,1%) пациентов контрольной группы. При этом результат общего анализа мокроты был только в 223 картах стационарных больных (17 пациентам не назначали, 36 — не сдали). В основной группе результаты общего анализа мокроты были в 121 случае (10 пациентам не назначали, 16 — не сдали), из которых в 42 (28,6%) был обнаружен повышенный уровень лейкоцитов ($p < 0,05$).

Результаты бактериологического анализа мокроты были только у 25 пациентов контрольной группы: *Streptococcus pneumoniae* у 10 (40%) пациентов, *Klebsiella pneumoniae* — у 6 (24%), *Pseudomonas*

aeruginosa — у 3 (12%), *Haemophilus influenzae* — в 2 (8%), а также по 1 (4%) случаю *Burkholderia cepacia complex*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus equinus*. Также были выявлены микст-инфекции: по одному случаю *Pseudomonas aeruginosa* + *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* + *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* + *Escherichia coli*. При сопоставлении данных выявленной антибиотикорезистентности и проводимой в стационаре антибиотикотерапии было установлено, что в 3 (12%) из 25 случаев лечение проводилось заведомо неэффективными антибактериальными препаратами.

В основной группе результаты бактериологического исследования мокроты были получены в 13 случаях: *Streptococcus pneumoniae* у 5 (38,5%) пациентов, *Klebsiella pneumoniae* — у 3 (23%), *Pseudomonas aeruginosa* — у 2 (15,4%), а также по одному случаю (по 7,7%) *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Также были выявлены микст-инфекции: по одному случаю *Streptococcus pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae* + *Klebsiella aerogenes*.

Таким образом, в контрольной группе грамотрицательная флора была высеяна в 56% случаев, а в основной группе — в 66,8% случаев. При анализе результатов бактериологического анализа мокроты пациентов основной группы по госпитализациям было выявлено, что частота высева *Streptococcus pneumoniae* выросла от 1-й ко 2-й госпитализации в три раза.

Рентгенография ОГК была проведена 254 (92%) пациентам контрольной группы, и 126 (85,7%) пациентам основной группы. В 24 (9,4%) случаях однократно госпитализированных пациентов и в 11 (8,7%) случаях повторных госпитализаций на рентгенограмме ОГК была выявлена инфильтрация.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) ОГК была проведена 22 пациентам контрольной группы после получения результатов рентгенографии ОГК. Были выявлены такие изменения: новообразование легкого — 6, пневмофиброз — 2, буллезная эмфизема — 3, ателектаз — 2, интерстициальные изменения — 4, артериовенозная мальформация, осумкованный выпот, образование щитовидной железы, тромбоэмболия легочной артерии, релаксация купола диафрагмы. Четверым па-

Таблица 1. Уровень СРБ в исследуемых группах при госпитализации и при выписке
Table 1. The level of CRP in the study groups during hospitalization and discharge

Уровень СРБ, г/л CRP Level, g/L	Основная группа Main Group		Контрольная группа Control Group	
	АБТ ABT	Без АБТ Without ABT	АБТ ABT	Без АБТ Without ABT
При госпитализации Upon admission	35,5 [21,6; 62,3]	74,8 [15,5; 123,6]	41,8 [19,4; 90,5]	28 [24,5; 76,4]
При выписке Upon discharge	7,1 [4,6; 43,8] $p = 0,002^*$	22,3 [8,5; 48,6]	14,8 [5; 30,3] $p < 0,001^*$	14 [5,9; 15,3]

Примечание: * — различия уровней СРБ статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: * — The differences in CRP levels are statistically significant ($p < 0.05$).

циентам основной группы также проводили РКТ ОГК. Были выявлены ателектаз сегмента легкого, тракционные бронхоэктазы, образование переднего средостения, подтвержден абсцесс легкого.

По данным анамнеза 27 (9,8%) пациентов контрольной группы получали антибиотикотерапию на амбулаторном этапе: 10 пациентов — цефалоспорины, 10 — защищенные пенициллины, 4 — незащищенные аминопенициллины, 1 — левофлоксацин, 2 — азитромицин. 26 из них продолжали антибиотикотерапию в стационаре. Только в 2 (1,4%) случаях пациенты основной группы получали антибиотики амбулаторно: цефтриаксон продолжительностью 7 дней и 10 дней. Тот же цефтриаксон пациенты продолжали получать в стационаре еще 6 и 7 дней соответственно.

В период госпитализации 243 (88%) пациентам контрольной группы была назначена антибиотикотерапия: 157 (64,6%) пациентам — цефтриаксон, 17 (7,1%) — азитромицин, 13 (5,3%) — левофлоксацин, 5 (2,1%) — ципрофлоксацин, 3 (1,2%) — амоксициллин, 2 (0,8%) — амоксициллин/клавулановая кислота, 46 (18,9%) пациентам — комбинация цефтриаксона с азитромицином.

Пациентам основной группы антибиотикотерапия была назначена в 131 (89,1%) случае: 94 (71,6%) пациентам — цефтриаксон, 12 (9,1%) — левофлоксацин, 4 (3,2%) — азитромицин, 2 (1,6%) — амоксициллин/клавулановая кислота, 1 (0,8%) — амоксициллин, 1 (0,8%) — ципрофлоксацин. В 17 (12,9%) случаях пациентам назначали комбинированную антибактериальную терапию: в 15 (11,5%) случаях — цефтриаксон с азитромицином,

в одном случае — цефтриаксон с кларитромицином, в одном — ванкомицин с амикацином.

Пациентам основной группы в первую госпитализацию антибактериальная терапия была назначена в 55 (91,7%) случаях, во вторую — в 51 (85%) случае, в третью — 25 (92,6%).

33 (12%) пациентам контрольной группы в стационаре антибиотикотерапию не назначали. Из них 1 пациент амбулаторно получал амоксициллин/клавуланат по 1000 мг 2 раза в сутки 10 дней амбулаторно. С целью оценки адекватности терапии был проведен более подробный анализ данных пациентов, которым не назначали антибиотики в стационаре. В 21 случае из 33 по клинко-лабораторным данным показаний к назначению антибиотиков не было. Однако следует отметить, что в половине случаев пациентам не проводили анализ СРБ. В 2 случаях был получен положительный результат посева мокроты. У 4 пациентов отмечались жалобы на увеличение гнотности мокроты, лейкоцитоз с нейтрофилезом в общем анализе крови и лейкоцитоз мокроты. В 6 случаях кроме указанных критериев был выявлен повышенный уровень СРБ. Таким образом, 12 (36,3%) из пациентов, которые не получали антибиотики, могла быть назначена терапия антибактериальными препаратами.

Повторно госпитализированным пациентам антибиотикотерапия в стационаре не назначалась в 16 (10,9%) случаях. В 13 случаях показаний к назначению антибиотиков выявлено не было, однако в 5 из этих случаев результат анализа СРБ отсутствует. В 1 случае был положительный результат посева мокроты, лейкоцитоз и нейтрофилез в общем анализе крови и повышенный уровень

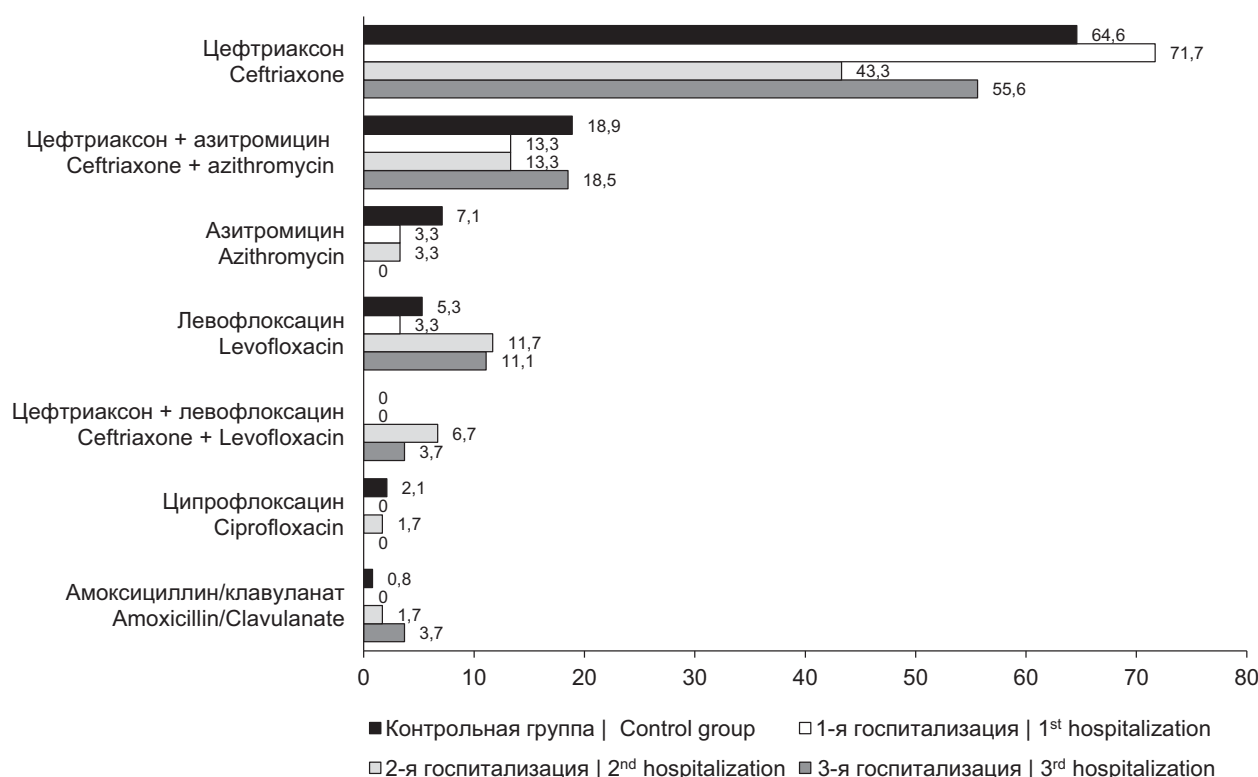


Рис. 2. Частота назначения антибиотиков пациентам с однократными и повторными госпитализациями

Fig. 2. The frequency of antibiotic prescribing in patients with single and repeated hospitalizations

СРБ, в 2 случаях отмечались лейкоцитоз с нейтрофилезом в ОАК и уровень СРБ более 100 мг/л. Таким образом, как минимум в 3 (18,8%) случаях пациентам требовалось назначение антибиотикотерапии.

В 25 случаях пациентам контрольной группы производили замену антибиотика. У 3 из этих пациентов рентгенологически была выявлена инфильтрация, в одном случае — повышение температуры до 38,3 °С, в остальных случаях замена антибиотика происходила без обоснований в стационарной карте пациента. В 6 случаях цефтриаксон меняли на азитромицин, в 12 случаях — цефтриаксон на левофлоксацин, в одном случае — цефтриаксон на доксициклин, в 2 случаях — азитромицин на цефтриаксон, в одном случае — цефтриаксон на амоксициллин, в 3 случаях — цефтриаксон на ципрофлоксацин, в одном случае — цефтриаксон на метронидазол.

Пациентам основной группы антибиотик за время госпитализации меняли 11 случаях: в 5 случаях — цефтриаксон на азитромицин, в 5 случаях — цефтриаксон на левофлоксацин, в одном — комбинацию цефтриаксона с азитромицином на левофлоксацин.

Отдельно был проведен сравнительный анализ антибиотикотерапии у пациентов с повторными госпитализациями. В 15 (39,5%) из 38 случаев повторных (2 за год) госпитализаций пациенты получали один и тот же антибиотик при повторной госпитализации. Среди пациентов, госпитализированных трижды за год, в 8 (47,1%) из 17 случаев пациенты получали один и тот же антибиотик все три госпитализации, а в 3 случаях один и тот же антибиотик в двух последующих госпитализациях из трех. Среди пациентов, госпитализированных 4 раза за год, у 3 (60%) из 5 пациентов во все госпитализации был назначен один и тот же антибиотик.

При сравнении антибиотикотерапии, назначенной в стационаре, с данными антибиотикорезистентности, полученными при бактериологическом исследовании мокроты, было установлено, что в контрольной и основной группах в 2 случаях при выявлении этиологически значимого агента в мокроте, антибиотикотерапия пациентам не проводилась. Также в обеих группах в 2 случаях лечение проводилось антибиотиком, к которому была выявлена устойчивость микроорганизма. Таким образом, 2,7% пациентов основной группы и 1,4% пациентов контрольной группы в стационаре получали нерациональную противомикробную терапию.

Были изучены рекомендации по вакцинопрофилактике, данные пациентам при выписке из стационара. Сезонная вакцинация от гриппа была рекомендована 15,7% пациентов контрольной группы и 19,2% — в основной группе. Вакцинация от пневмококковой инфекции рекомендовалась только в 11,2% случаев контрольной группы и 15,7% случаев основной группы. К сожалению, данные о предыдущей вакцинации в медицинских картах указаны не были.

Обсуждение

Согласно современным международным и федеральным клиническим рекомендациям, обострение ХОБЛ —

это острое ухудшение состояния пациента, характеризующееся усилением одышки и кашля, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима базисной терапии [6].

По данным проведенного нами исследования, 18% пациентов нуждались в повторных госпитализациях по поводу обострения ХОБЛ в течение года. Одинаковая доля пациентов основной и контрольной групп предъявляла жалобы на усиление одышки и появление продуктивного кашля. Но при этом пациенты основной группы отмечали наличие гнойной мокроты в 1,5 раза реже. Лихорадку на момент обострения пациенты основной группы также отмечали почти в 2 раза реже.

Как пневмония является триггером развития обострения ХОБЛ, так и сама хроническая обструктивная болезнь легких может считаться фактором риска развития внебольничной пневмонии, ее более тяжелого течения и необходимости госпитализации пациентов в отделение реанимации [7]. Частота выявления инфильтративных изменений в легких у пациентов основной и контрольной групп почти не различалась. Но в первую госпитализацию у пациентов основной группы инфильтрация на рентгенограмме ОГК была выявлена в 2,3 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы, что могло послужить фактором риска повторного тяжелого обострения ХОБЛ в дальнейшем.

Определение уровня СРБ при госпитализации рекомендуется проводить всем пациентам с обострением ХОБЛ для выявления показаний к назначению антибиотикотерапии [8]. При оценке уровня СРБ было выявлено, что пациенты основной группы, по сравнению с контрольной, имели при госпитализации в стационар повышенный уровень СРБ реже как в первую, так и в последующие госпитализации. Обращает на себя внимание, что от первой к третьей и четвертой госпитализациям в основной группе снижалась доля пациентов с высоким уровнем СРБ и нейтрофилов периферической крови в 1,4 и 1,9 раз соответственно.

По данным многих исследований, основную роль в развитии обострений ХОБЛ и ее прогрессировании играют такие инфекционные агенты, как *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis* [1, 9, 10]. Частота высева бактериальных агентов из мокроты значимо не различалась в группах. Действительно, было выявлено увеличение частоты высева *Streptococcus pneumoniae* в 3 раза от 1-й ко 2-й госпитализации среди пациентов основной группы. Но также было отмечено и появление микст-инфекции *Streptococcus pneumoniae* с *Acinetobacter baumannii* и с *Klebsiella aerogenes* в период 2-й госпитализации. Полученные результаты подтверждают важность проведения вакцинопрофилактики от пневмококковой инфекции пациентам с ХОБЛ.

Согласно данным литературы, до трети обострений являются неинфекционными, а факторами риска их развития могут служить пол, история предыдущих обострений, тяжесть ХОБЛ и коморбидные состояния (чаще сердечно-сосудистая патология) [11, 12]. Пациенты основной

группы в 2 раза чаще имели крайне тяжелые обструктивные нарушения, в 1,5 раза чаще — тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, отсутствие сезонности обострений. 79% пациентов основной группы имели 3 и более коморбидных патологий, среди которых преобладала сердечно-сосудистая. Также отмечается увеличение числа лиц, требующих проведения длительной кислородотерапии от первой к последующим госпитализациям в основной группе. Несмотря на то, что у пациентов контрольной группы в 1,5–2 раза чаще отмечались усиление гнойности мокроты, лихорадка, более высокие значения СРБ и лейкоцитов в общем анализе мокроты, антибактериальная терапия в группах была почти идентичной. В основной группе частота назначения антибиотикотерапии в 1, 2-ю и последующие госпитализации также не отличалась, несмотря на выявленную нами динамику снижения СРБ, нейтрофилии и инфильтративных изменений на рентгенограмме ОГК. Необходимо отметить, что пациентам основной группы при выписке из мокроты в 2 раза чаще, чем в группе контроля, не проводилась или проводилась заведомо неэффективная антибиотикотерапия. Особенно обращает на себя внимание назначение пациентам до 4 раз в год одного и того же антибактериального препарата, что на фоне снижения маркеров инфекции позволяет допускать неинфекционную природу обострения у данных пациентов.

Заключение

Таким образом, можно подтвердить, что инфекционные агенты способны провоцировать развитие обострения ХОБЛ. Однако при повторных госпитализациях пациентов в течение года наиболее важными причинами обострений следует считать тяжесть обструктивных нарушений, длительность ХОБЛ, тяжесть дыхательной недостаточности, а также выраженность и степень компенсации коморбидной патологии.

С целью исключения пневмонии, а также других причин усиления одышки (особенно декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний), необходимо проведение рентгенографии ОГК во всех случаях госпитализации пациентов с обострением ХОБЛ.

При ведении пациентов с такими факторами риска, как длительный стаж ХОБЛ, частыми обострениями в анамнезе, продолжением курения, тяжелыми обструктивными нарушениями и наличием значимой коморбидности, на амбулаторном этапе следует уделять внимание своевременному проведению противопневмококковой вакцинации, оптимизации режимов бронхолитической и противовоспалительной терапии, а также оценке показаний к назначению и своевременной инициации антибиотикотерапии. На госпитальном этапе важно учитывать особенности бактериальной инфекции и лекарственный анамнез пациента при подборе антибактериального препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Соблюдение прав человека и животных. Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО КГМУ 26.01.2022 г.

Respect for human and animal rights. The study was approved by the LEK KSMU 26.01.2022.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hoult G., Gillespie D., Wilkinson T.M.A., Thomas M., Francis N.A. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2022;22(1):194. DOI: 10.1186/s12890-022-01958-4
- Amina A.N., Cornelisonb Sh., Woodsc J.A., Hanania N.A.. Managing hospitalized patients with a COPD exacerbation: the role of hospitalists and the multidisciplinary team. *Postgraduate medicine.* 2022;134(2):152–159. DOI: 10.1080/00325481.2021.2018257
- Бродская О.Н., Бобков Е.В. Обострение хронической обструктивной болезни легких: причины и симптомы, тяжесть и лечение. *Астма и аллергия.* 2022;2:8–15. [Brodskaya O.N., Bobkov E.V. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: causes and symptoms, severity and treatment. *Astma i allergiya.* 2022;2:8–15. (In Russian)]. DOI: 10.24412/2308-3190-2022-12901
- Singh D., Hurst J.R., Martinez F.J., Rabe K.F., Bafadhel M., Jenkins M., Salazar D., Dorinsky P., Darken P. Predictive modeling of COPD exacerbation rates using baseline risk factors. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022;16:17534666221107314. DOI: 10.1177/17534666221107314
- Фатеева О.В., Прозорова Г.Г., Кожевникова С.А., Трибунцева Л.В. Применение прогностической модели риска обострений хронической обструктивной болезни легких при разработке персонализированных реабилитационных программ. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2023;92:97–104. [Fateeva O.V., Prozorova G.G., Kozhevnikova S.A., Tribunceva L.V. Application of a prognostic model of the risk of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the development of personalized rehabilitation programs. *Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ya.* 2023;92:97–104. (In Russian)]. DOI: 10.18499/1990-472x-2023-24-2-97-104
- Федеральные клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». [Federal clinical guidelines «Chronic obstructive pulmonary disease». (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf
- Урясьев О.М., Панфилов Ю.А., Гринькова Я.Н., Гранаткин М.А., Пыко А.А. Внебольничная пневмония у пациентов с ХОБЛ: временная коморбидность или фактор риска летального исхода? *Актуальные проблемы медицины.* 2020;43(1):28–37. [Uryas'ev O.M., Panfilov YU.A., Grin'kova YA.N., Granatkin M.A., Pyko A.A. Community-acquired pneumonia in patients with COPD: temporary comorbidity or risk factor for mortality? *Aktual'nye problemy mediciny.* 2020;43(1):28–37. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <http://journal-medicine.ru/journal/issue/1-43-2020/>
- Андреева Е.А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19. *Русский медицинский журнал.* 2021;6:14–17. [Andreeva E.A. C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2021;6:14–17. (Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/S-reaktivnyy_belok_v_ocenke_pacientov_s_respiratornymi_simpptomami_do_i_v_period_pandemii_COVID-19/
- Романовских А.Г., Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Инфекционный фенотип хронической обструктивной болезни легких: особенности ведения пациентов. *Практическая пульмонология.* 2020;2:34–41. [Romanovskikh A.G., Sinopal'nikov A.I., Belocerkovskaya YU.G., Smirnov I.P. Infectious phenotype of chronic obstructive pulmonary disease: features of patient management. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020;2:34–41. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44521827>
- Левина Т.М., Киреева Е.М., Романов М.Д. Микробный спектр возбудителей внебольничной пневмонии при коморбидной патологии с ХОБЛ. *Научное обозрение.* 2017;6:40–44. [Levina T.M., Kireeva E.M., Romanov M.D. Microbial spectrum of pathogens causing community-acquired pneumonia in comorbid pathology with COPD. *Nauchnoe obozrenie.* 2017;6:40–44. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1046>

11. Hongna Dong, Yuqiu Hao, Dapeng Li, Zhenzhong Su, Wei Li, Bingqing Shi, and Peng Gao. Risk factors for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in industrial regions of china: a multicenter cross-sectional study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:2249–2256. DOI: 10.2147/COPD.S270729
12. Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация. *Пульмонология.* 2021;31(4):446–455. [Zinnatullina A.R., Hamitov R.F. Chronic obstructive pulmonary disease: importance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization. *Pul'monologiya.* 2021;31(4):446–455. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455

Поступила 05.02.2024
Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Зиннатуллина Айгуль Рустамовна — ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>

Хамитов Рустэм Фидагиевич — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>

Information about the authors

Aygul R. Zinnatullina — Assistant at the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>

Rustem F. Khamitov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>

© ПРИБЫЛОВ В.С., МАЛЬ Г.С., 2024

Прибылов В.С. Маль Г.С.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ, ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ

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

В статье представлены результаты исследования, целью которого было изучить взаимосвязь между показателями артериальной ригидности (АР), легочной гипертензии (ЛГ) и толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) при ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Материал и методы.** В исследование включено 68 больных с ИБС, АГ, бронхитическим фенотипом ХОБЛ (1-я группа) и 55 с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (2-я группа); 22 пациента ИБС, АГ без ХОБЛ (3-я группа). **Результаты.** Исследование позволило выявить более высокие показатели АР (скорости пульсовой волны, индекса аугментации, центрального систолического и центрального пульсового артериального давления) с ростом ЛГ и ТЭЖ, диастолической дисфункции сердца у пациентов с ИБС, АГ и бронхитическим вариантом ХОБЛ и определить основные направления этиопатогенетической терапии этих больных с частой коморбидной патологией. **Заключение.** В сложных случаях в клинической практике при коморбидной патологии ИБС, АГ следует уточнить фенотип ХОБЛ для назначения этиопатогенетической терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; бронхитический и эмфизематозный фенотип; артериальная ригидность; легочная гипертензия; толщина эпикардиального жира; диастолическая дисфункция сердца; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия.

Для цитирования: Прибылов В.С. Маль Г.С. Прогностическая оценка артериальной ригидности, легочной гипертензии и толщины эпикардиального жира у коморбидных больных. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):848–853.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-848-853>

Для корреспонденции: Прибылов Владислав Сергеевич — e-mail: pribylov.vlad@mail.ru

Vladislav S. Pribylov, Galina S. Mal

PROGNOSTIC ESTIMATION OF ARTERIAL STIFFNESS, PULMONARY HYPERTENSION AND EPICARDIAL FAT THICKNESS IN COMORBID PATIENTS

Kursk State Medical University of the Ministry Healthcare of Russia, Kursk, Russia

The article presents the results of a study aimed at examining the relationship between arterial stiffness (AS), pulmonary hypertension (PH), and epicardial fat thickness (EFT) in patients with ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (AH) combined with emphysematous and bronchitic phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Material and methods.** The study included 68 patients with IHD, AH, and bronchitic phenotype of COPD (Group 1) and 55 patients with emphysematous phenotype of COPD (Group 2); 22 patients with IHD and AH without COPD (Group 3). **Results.** The study revealed higher AS indicators (pulse wave velocity, augmentation index, central systolic and central pulse arterial pressure) associated with increased PH and EFT, as well as diastolic heart dysfunction in patients with IHD, AH, and bronchitic variant of COPD. It also identified key directions for etiopathogenetic therapy for these patients with frequent comorbid conditions. **Conclusion.** In complex cases of comorbid pathology involving IHD and AH, it is important to clarify the COPD phenotype to prescribe appropriate etiopathogenetic therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; bronchitic and emphysematous phenotype; arterial stiffness; pulmonary hypertension; epicardial fat thickness; diastolic heart dysfunction; ischemic heart disease; arterial hypertension.

For citation: Pribylov V.S. Mal G.S. Prognostic estimation of arterial stiffness, pulmonary hypertension and epicardial fat thickness in comorbid patients. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):848–853. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-848-853>

For correspondence: Vladislav S. Pribilov — e-mail: pribylov.vlad@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.04.2024

Accepted 18.06.2024

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенное, сложное и гетерогенное клиническое состояние. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания часто сосуществуют из-за высокой распространенности каждого из этих патологических состояний в отдельности, а также общих факторов риска (в частности, курения) и влияния системного воспаления. Кроме того, снижение легочной функции при ХОБЛ тесно связано с повышенным риском застойных

сердечно-сосудистых заболеваний. Один из важнейших патофизиологических маркеров ХОБЛ — гиперинфляция легких — играет значительную роль в появлении функциональных ограничений насосной функции сердца, создавая неблагоприятные условия путем оказания компрессионного воздействия на сердечную мышцу. Последнее подтверждается достоверной корреляцией между тяжестью ХОБЛ по классификации GOLD и основными размерами камер сердца [1].

В последние годы ХОБЛ является глобальной проблемой и занимает третье место среди причин смертности и пятое место среди причин стойкой утраты трудоспособности во всем мире [2]. Проблема частой коморбидной патологии, особенно при сочетании ХОБЛ, легочной гипертензии (ЛГ) с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), является предметом особого обсуждения. Нарушение функции внешнего дыхания приводит к ремоделированию не только правого, но и левого желудочка сердца. Часто ХОБЛ маскирует клинику ИБС и ее обострение, что обуславливает несвоевременную диагностику ИБС у пациентов с ХОБЛ [3, 4]. Клинически определяемые симптомы, такие как нарастание одышки, дискомфорт в грудной клетке, снижение толерантности к физической нагрузке, являются общими для ХОБЛ и ИБС, и их интерпретация может быть сложной для точной и своевременной диагностики [5, 6]. Выбор правильного диагностического алгоритма для анализа показателей артериальной ригидности, ЛГ, диастолической дисфункции сердца, эндотелиальной дисфункции очень важен для дальнейшей тактики ведения таких больных. Частое сочетание ИБС, АГ, ХОБЛ и ЛГ — социально значимых заболеваний — особенно у трудоспособных больных, диктует необходимость изучения наиболее частых фенотипов ХОБЛ (эмфизематозного и бронхитического) у пациентов с ИБС и АГ, что обуславливает актуальность проведения данного исследования [7]. Пока не ясны точные причины воспаления при этих самых распространенных фенотипах ХОБЛ в сочетании с ИБС. Предполагают, что важную роль могут играть аутоиммунная реакция, курение, бактериальная инфекция [8, 9]. Системное воспаление с участием С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, лейкоцитов, провоспалительных цитокинов, интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, курение, сигаретный дым приводят к ремоделированию бронхиол и разрастанию паренхимы легких (эмфиземе) [10, 11]. Одна сигарета содержит около 2800 ксенобиотиков и 10 видов свободных радикалов, которые повреждают эндотелий сосудов легких [12, 13].

Цель. Сравнить параметры сосудистой жесткости, артериальной и легочной гипертензии (АГ/ЛГ) и толщины эпикардального жира (ТЭЖ) при ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии в сочетании с эмфизематозным и бронхитическими фенотипами хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы

В соответствии с целью работы были проведены сравнительные исследования у 68 пациентов с ИБС, АГ 1–3-й степени и ХОБЛ с бронхитическим фенотипом (1-я группа); 55 больных ИБС, АГ 1–3-й степени, ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом (2-я группа); 22 пациента с ИБС, АГ 1–3-й степени без ХОБЛ (3-я группа — контрольная), в возрасте от 48 до 60 лет, с преобладанием мужчин (86%), при этом курильщики составляли 93%. Критериями верификации ИБС были перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда ($n = 52$), нестабильная стенокардия ($n = 71$), положительный стресс-тест по поводу

коронарной недостаточности ($n = 123$), результаты коронарографии (КАГ) ($n = 145$). ХОБЛ 1–3-й степени диагностирована за 10–15 лет до госпитализации по данным кашлевого анамнеза, рентгенологических исследований, показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Сосудистую жесткость анализировали аппаратом VS-1500 Fukuda Denshi (Япония) по показателям: скорость пульсовой волны (СПВ), сердечно-лодыжечный плечевой индекс СЛСИ (CAVI), индекс аугментации (AI), центральное систолическое артериальное давление (цСАД), центральное пульсовое артериальное давление (цПАД). Диастолическую функцию и гемодинамику левого и правого желудочка (ЛЖ/ПЖ) сердца, легочную гипертензию (систолическое давление в легочной артерии — СДЛА) оценивали методом двухмерной ЭхоКГ по клиническим рекомендациям 2020 г. Толщину эпикардального жира определяли с помощью ЭхоКГ в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка.

У всех больных проводилось исследование липидов крови: общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), Апо-В липопротеидов на автоанализаторе Numastar 600. Измерялись индекс массы тела, объем талии, соотношение толщины абдоминальной висцеральной жировой ткани к толщине абдоминальной жировой клетчатки. Изучались показатели функции внешнего дыхания. Анализ и обработка данных проводился по программному комплексу Statistica 10.

Результаты

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика у пациентов с ИБС, АГ и ХОБЛ (бронхитический и эмфизематозный фенотип). Нами установлено, что в 1-й группе больных ИБС, АГ, ХОБЛ (бронхитический фенотип) статистически значимое преобладание индекса массы тела $33,2 \pm 3,4$ кг/м²; окружности талии $108,9 \pm 6,5$ см; индекса массы миокарда ЛЖ $97,0 \pm 8,2$ г/м² и эпикардального ожирения с увеличением ТЭЖ до $6,9 \pm 0,3$ мм, с преобладанием эхо-признаков диастолической дисфункции 58,4%. Дислипидемия зарегистрирована у 98,8% пациентов 1-й группы, во 2-й группе — у 58,9%. Констатируется увеличение среднесуточного САД и ДАД ($158,4 \pm 5,6$; $82,3 \pm 2,4$ мм рт. ст.) по сравнению со 2-й группой больных.

Проанализировав показатели липидов крови в табл. 2, можно отметить максимальное увеличение ОХС — $6,8 \pm 1,2$ ммоль/л, ЛПНП — $4,9 \pm 0,61$ ммоль/л, особенно Апо-В липопротеидов — до $149 \pm 2,4$ мг/дл при бронхитическом фенотипе.

Прогностический интерес представляет сравнительный анализ показателей сосудистой жесткости: максимальный показатель СПВ $12,12 \pm 0,13$ м/с у пациентов с бронхитическим фенотипом, при эмфизематозном фенотипе — $9,3 \pm 0,11$ м/с, минимальный показатель $8,2 \pm 0,10$ м/с у пациентов без ХОБЛ. Зарегистрировано также увеличение индекса AI $1,57 \pm 0,14$ в 1-й группе, во 2-й группе — $1,25 \pm 0,11$, в контрольной группе — $1,12 \pm 0,11$. Максимальным было увеличение

Таблица 1. Сравнительная характеристика исходных параметров у пациентов с ИБС, АГ и ХОБЛ (эмфизематозный и бронхитический фенотип)**Table 1. Comparative characteristics of baseline parameters in patients with IHD, hypertension, and COPD (emphysematous and bronchitic phenotypes)**

Исходный параметр Baseline parameter	Группа 1 (бронхитический фенотип ХОБЛ), $n = 68$ Group 1 (bronchitic phenotype of COPD)	Группа 2 (эмфизематозный фенотип ХОБЛ), $n = 55$ Group 2 (emphysematous phenotype of COPD)
Возраст, лет Age, years	$53,8 \pm 5,2$	$55,2 \pm 4,8$
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	$33,2 \pm 3,4$	$20,4 \pm 2,2^{***}$
Окружность талии, см Waist circumference, cm	$108,9 \pm 6,5$	$94,4 \pm 2,4^{***}$
Среднесуточное САД, мм рт. ст. Average daily SBP (systolic blood pressure), mmHg	$158,4 \pm 5,6$	$148,2 \pm 2,2^{***}$
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст. Average daily DBP (diastolic blood pressure), mmHg	$82,3 \pm 2,4$	$74,4 \pm 2,3^{***}$
Дислипидемия, % Dyslipidemia	98,8	58,9**
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² Left ventricular myocardial mass index, g/m ²	$97,0 \pm 8,2$	$76,3 \pm 5,3^{***}$
Объем левого предсердия, мл Left atrial volume, ml	$48,2 \pm 3,8$	$46,1 \pm 2,3^*$
Эхо-признаки ДД ЛЖ, % Echo signs of left ventricular diastolic dysfunction	58,4	41,8*
ТЭЖ, мм Epicardial fat thickness, mm	$6,9 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,2^{**}$
ТАВЖТ/ТАПЖК Abdominal visceral fat thickness/Abdominal subcutaneous fat thickness	$2,9 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,5^{***}$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; АГ — артериальная гипертензия, ВО — висцеральное ожирение, ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ТАВЖТ — толщина абдоминальной висцеральной жировой ткани, ТАПЖК — толщина абдоминальной подкожно-жировой клетчатки, ТЭЖ — толщина эпикардального жира.

Note: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; IHD — ischemic heart disease, Hypertension — arterial hypertension, Visceral obesity — visceral obesity, Diastolic dysfunction — diastolic dysfunction, LV — left ventricle, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, VAT thickness — thickness of abdominal visceral fat tissue, SAT thickness — thickness of abdominal subcutaneous fat tissue, Epicardial fat thickness — thickness of epicardial fat.

цСАД ($172 \pm 18,2$ мм рт. ст.), цПАД ($49 \pm 4,3$ мм рт. ст.) в группе пациентов с бронхитическим фенотипом. Такая же динамика показателей СЛСИ: (R-CAVI) $9,94 \pm 0,42$; (L-CAVI) $9,92 \pm 0,28$ — в 1-й группе, во 2-й группе — (R-CAVI) $9,38 \pm 0,46$; (L-CAVI) $9,47 \pm 0,52$. Однако при эмфизематозном типе установлены самые высокие показатели СДЛА ($47,5 \pm 3,12$ мм рт. ст.) по сравнению с бронхитическим ($41,4 \pm 3,8$ мм рт. ст.) и без ХОБЛ ($25,4 \pm 2,1$ мм рт. ст.).

Показатель ЛП был максимальным при эмфизематозном фенотипе ($3,98 \pm 0,15$ см). Патогномонично для эмфизематозного типа резкое уменьшение ТЭЖ до $0,41 \pm 0,02$ см по сравнению с контрольной группой — $0,58 \pm 0,02$ см и бронхитическим фенотипом — $0,69 \pm 0,03$ см.

Обсуждение

Наши исследования показали необходимость изучения и внедрения в практику методов верификации эпикардальной жировой ткани, которая способствует формированию у больных ИБС в сочетании с бронхитическим фенотипом ХОБЛ более быстрого развития АГ с высоким значением индекса массы миокарда (ИММ) и объема талии (ОТ). Мы задокументировали, что маркеры эктопического, эпикардального, абдоминального,

висцерального ожирения, ТЭЖ по ЭхоКГ, а также определение соотношения толщины висцеральной жировой ткани (ВЖТ) к толщине подкожной жировой клетчатки — это критерии висцерального ожирения, которые можно использовать для прогнозирования вероятности прогрессирования АГ у исходно нормотензивных больных с абдоминальным ожирением. Полученные нами результаты согласуются с данными, которые показали, что ТЭЖ всегда ассоциируется с более неблагоприятным развитием АГ [14, 15].

Документировано более выраженное эпикардальное и абдоминальное висцеральное ожирение с увеличением ТЭЖ у больных ИБС, АГ и ХОБЛ бронхитическим фенотипом по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом. Максимальные значения САД и ДАД выявлены у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. В целом эта группа пациентов характеризовалась более высоким значением ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ИММ ЛЖ, ТЭЖ. У всех пациентов с висцеральным эпикардальным и абдоминальным ожирением были диагностированы более высокие показатели САД и ДАД.

Курение является обратимым фактором риска преждевременного атеросклероза и развития ИБС. Гиперинфляция, хроническая гипоксия, оксидативный стресс приводят к повреждению эндотелия сосудов, что может

Таблица 2. Показатели артериальной ригидности, гемодинамики, липидов крови и толщины эпикардального жира у пациентов ИБС, АГ 1–3-й степени, ХОБЛ (эмфизематозный и бронхитический фенотип)

Table 2. Indicators of arterial stiffness, hemodynamics, blood lipids, and epicardial fat thickness in patients with IHD, hypertension stages I-III, and COPD (emphysematous and bronchitic phenotypes)

Показатели Indicators	Контрольная группа, <i>n</i> = 22 Control group	1-я группа (бронхитический фенотип ХОБЛ), <i>n</i> = 68 Group 1 (bronchitic phenotype of COPD)	2-я группа (эмфизематозный фенотип ХОБЛ), <i>n</i> = 55 Group 2 (emphysematous phenotype of COPD)
СПВ, м/с PWV, m/s	8,2 ± 0,10	12,12 ± 0,13 ^{*/**}	9,3 ± 0,11 [*]
AI	1,12 ± 0,11	1,57 ± 0,14 ^{*/**}	1,25 ± 0,11 [*]
R-CAVI	8,62 ± 0,25	9,94 ± 0,42 [*]	9,38 ± 0,46 [*]
L-CAVI	8,71 ± 0,22	9,92 ± 0,28 ^{*/**}	9,47 ± 0,52 [*]
цСАД, мм рт. ст. cSBP, mm Hg	134 ± 8,6	172 ± 18,2 ^{*/**}	154 ± 8,4 [*]
цПАД, мм рт. ст. cDBP, mm Hg	38 ± 6,8	49 ± 4,3 ^{*/**}	46 ± 8,2 [*]
Диаметр ЛА, см Diameter of PA, cm	2,27 ± 0,2	2,48 ± 0,14 ^{*/**}	2,82 ± 0,2 [*]
ЛП, см LV, cm	3,25 ± 0,22	3,39 ± 0,16 ^{*/**}	3,98 ± 0,15 [*]
КСРПЖ, см RVESD, cm	2,24 ± 0,11	2,40 ± 0,12 ^{*/**}	2,96 ± 0,21 [*]
КДРПЖ, см RVEDD, cm	2,44 ± 0,14	2,48 ± 0,12 ^{*/**}	3,28 ± 0,12 [*]
СДЛА, мм рт. ст. DBP, mm Hg	25,4 ± 2,1	41,4 ± 3,8 [*]	47,5 ± 3,12 [*]
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	23,6 ± 1,8	33,2 ± 2,4 ^{*/**}	20,4 ± 2,2 [*]
ОХС, ммоль/л TC, mmol/L	6,7 ± 0,8	6,8 ± 1,2 ^{*/**}	5,3 ± 1,6 [*]
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	3,8 ± 0,14	4,9 ± 0,61 ^{*/**}	3,6 ± 0,12
Апо-В липопротеиды, мг/дл Apo-B lipoproteins, mg/dL	123 ± 5,2	149 ± 2,4 ^{*/**}	125 ± 6,2
ТЭЖ, см TAW, cm	0,58 ± 0,02	0,69 ± 0,03 ^{*/**}	0,41 ± 0,02 [*]

Примечание: * — $p < 0,01$, степень достоверности изменений по сравнению с контрольной группой ИБС, ** — $p < 0,01$, степень достоверности изменений при сравнении группы ИБС, АГ и ХОБЛ эмфизематозный и бронхитический вариант, СПВ — скорость пульсовой волны, AI — индекс аугментации в аорте, цСАД — центральное систолическое давление в аорте, цПАД — центральное пульсовое давление в аорте, ОХС — общий холестерин в сыворотке крови, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, КСРПЖ — конечный систолический размер правого желудочка, КДРПЖ — конечный диастолический размер правого желудочка.

Note: * — $p < 0.01$, significance of changes compared to the control group with IHD; ** — $p < 0.01$, significance of changes when comparing the group with IHD, hypertension, and COPD (emphysematous and bronchitic variants). PWV — pulse wave velocity, AI — augmentation index in the aorta, cSBP — central systolic blood pressure in the aorta, cDBP — central diastolic blood pressure in the aorta, TC — total cholesterol in serum, LDL — low-density lipoproteins, RVESD — end-systolic size of the right ventricle, RVEDD — end-diastolic size of the right ventricle.

способствовать развитию атеросклероза, АГ [16]. Легочная гипертензия у пациентов ХОБЛ 1–3-й степени может привести к правожелудочковой сердечной недостаточности, а при ИБС в сочетании с левожелудочковой сердечной недостаточностью в условиях гипоксемии увеличивается риск желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Легочная гипертензия при ХОБЛ характеризуется повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (СДЛА) с развитием правожелудочковой недостаточности и преждевременной гибелью пациента. Диагностическим критерием ЛГ по последним рекомендациям 2023 г. является повышение среднего давления в легочной артерии более 20 мм рт. ст. (ранее — 25 мм рт. ст.).

Представляется актуальным проанализировать прогностическую значимость сочетания АР при АГ и ИБС с ролью эпикардального жира, который вносит свой вклад в становление стабильной АГ и жесткости сосудистой стенки [17].

У больных ИБС в сочетании с АГ и бронхитическим фенотипом ХОБЛ ТЭЖ прямо коррелирует с ИМТ ($r = 0,63$, $p = 0,01$), индексом ОТ/ОБ ($r = 0,75$, $p = 0,01$),

показателями атерогенной дислипидемии (увеличение ОХС, ЛПНП и Апо-В липопротеидов), что не исключает их участия в нарастании массы эпикардального жира, что полностью согласуется с выводами работы О.М. Драпкиной и соавт. Они выявили также корреляционные связи между ТЭЖ, массой тела, окружностью талии, отношением окружности талии к окружности бедер, индексом массы тела. Высокая метаболическая активность эпикардального жира влияет на формирование и прогрессирование основных кардиоваскулярных осложнений (рецидивов острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий, тромбозов, нарушения мозгового кровообращения) [18]. В проведенном нами исследовании больные ИБС в сочетании с бронхитическим фенотипом ХОБЛ имели стабильное течение АГ в 72,5% случаев, что позволяет расценить ТЭЖ у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ как маркер метаболически активной жировой ткани, которая вносит свой вклад в стабилизацию АГ с формированием диастолической дисфункции миокарда. Между ТЭЖ и уровнем САД и цСАД получена прямая высокая

корреляция ($r = 0,72$, $p = 0,001$), а с ДАД — обратная, средней силы связь ($r = -0,53$, $p = 0,01$). Следовательно, у больных, особенно с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, формируется систолическая АГ, чаще всего в пожилом возрасте, параллельно снижению ДАД, а рост пульсового давления рассматривается как один из ведущих факторов риска развития ранних сердечно-сосудистых осложнений [19].

В группе больных эмфизематозным фенотипом ХОБЛ на фоне ИБС были установлены гораздо менее выраженные корреляционные связи конечного систолического размера ЛЖ ($r = 0,42$, $p < 0,01$), СРП ($r = 0,46$, $p < 0,01$), цСАД ($r = 0,61$, $p < 0,001$). В группе этих больных быстро формируется дыхательная недостаточность с высокой АГ, легочным сердцем, гипоксемией, которая отражает неблагоприятное влияние ХОБЛ на канальцевый аппарат почек. Возможно использование ингибиторов карбоангидразы, антагонистов альдостерона только в случае сочетания ХОБЛ с ИБС и застойной сердечной недостаточностью, оправданным считается использование петлевых диуретиков и с осторожностью — сердечных гликозидов. Однако до сих пор актуальным считается анализ каждой ситуации у коморбидных больных таких показателей как АР, ЛГ, диастолическая дисфункция сердца и ТЭЖ [20].

При отечном синдроме у больных ХОБЛ по мнению многих авторов диуретики следует назначать с осторожностью из-за угрозы развития гипохлоремического метаболического алкалоза с гиперкапнией.

Целесообразность назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у коморбидных больных ИБС, АГ, ХОБЛ нуждается в уточнении. В предыдущих работах мы показали преимущество комбинированных гипотензивных препаратов (иАПФ, антагонистов кальция), особенно при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ, когда после длительной терапии одновременно снижаются АГ и ЛГ. Напротив, у больных ИБС, АГ и бронхитическим фенотипом ХОБЛ следует использовать комбинированные препараты с диуретиком, которые способствуют уменьшению АР, АГ и помогают лечению сердечной недостаточности [21].

Таким образом, в клинической практике в сложных случаях при коморбидной патологии (ИБС, АГ) следует уточнять фенотип ХОБЛ.

Заключение

Ультразвуковые показатели выраженности эпикардиальной и абдоминальной висцеральной жировой ткани могут стать основой для прогнозирования вероятности развития и прогрессирования АГ у больных ИБС при ожирении и бронхитическом ХОБЛ.

Сочетание ИБС, АГ с ХОБЛ чаще встречается у мужчин, в 86 % случаев от общей выборки за 2021–2022 гг.

Наиболее часто регистрируется эмфизематозный фенотип с частыми обострениями (28%), бронхитический фенотип составляет 22%, 16% больных имели эмфизематозный фенотип с редкими обострениями, 15% больных — бронхитический фенотип с редкими обострения-

ми, доля смешанного фенотипа ХОБЛ (эмфизематозного и бронхитического) составляла 15%.

У коморбидных больных с бронхитическим фенотипом зарегистрированы более высокие показатели АР, АГ, ДД сердца и толщины эпикардиального жира.

Доля пациентов ХОБЛ с АГ составила 82%, а с сопутствующей ЛГ — 58%.

Выявление фенотипа ХОБЛ при сочетании с ИБС, АГ и ЛГ является актуальной задачей современной клинической медицины для разработки рациональной персонализированной терапии пациентов с этой частой коморбидной патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Агабабян И.Р., Исмаилов Ж.А., Турдибеков Х.И., Шодиева Г.Р., Рузиева А.А. Изучение состояния кардиоваскулярной системы при ХОБЛ. Достижения науки и образования. 2019;10(51). [Agababyan I.R., Ismailov J.A., Turdibekov H.I., Shodieva G.R., Ruzieva A.A. Study of the state of the cardiovascular system in COPD. *Science and Education Achievements*. 2019;10(51). (In Russian)].
- Абдурахманов З.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(4):612–618. [Abdurakhmanov Z.M., Umarov B.Y., Abdurakhmanov M.M. Modern biomarkers of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2021;17(4):612–618. (In Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-08
- Гатаова З.М., Мерзоева М.В., Мерзоева М.В. Сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: коррекция эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности. Актуальные вопросы медицины. 2022;129–132. [Gataova Z.M., Merzhoeva M.V., Merzhoeva M.V. Vascular aging in patients with arterial hypertension and coronary heart disease: correction of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Actual issues of medicine*. 2022;129–132. (In Russian)].
- Безверхов А.А., Ищенко О.Ю. Динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за период 2015–2019 гг. Норвежский журнал развития международной науки. 2021;54(2):35–38. [Bezverkhov A.A., Ischenko O.Yu. Dynamics of mortality from cardiovascular diseases for the period 2015–2019. *Norwegian Journal of International Science Development*. 2021;54(2):35–38. (In Russian)]. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-54-2-35-38
- Калашник Д.Н., Корольчук И.С. Коморбидный больной хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: возможности ранней диагностики легочной гипертензии в амбулаторных условиях. Медицинский Совет. 2021;12:146–153. [Kalashnik D.N., Korolchuk I.S. Comorbid patient with chronic obstructive pulmonary disease and ischaemic heart disease: possibilities of early diagnosis of pulmonary hypertension in outpatient settings. *Medical Council*. 2021;12:146–153. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-146-153
- Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Выжигин Д.А. Артериальная ригидность и коморбидная патология. Терапия. 2020;6(2):123–130. [Maychuk E. Yu, Voevodina I. V., Vyzhigin D. A. Arterial stiffness and comorbid pathology. *Terapiya*. 2020;6(2):123–130. (In Russian)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.2.123-130
- Прозоровская Ю.И., Костюшок Н.Я., Голубцова Г.А., Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р. Особенности метаболических сдвигов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких различного фенотипа. Международный научно-исследовательский журнал. 2021;8(110). Часть 2. [Prozorovskaya Yu.I., Kostyushok N.Y., Golubtsova G.A., Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R. Features of metabolic shifts in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different phenotype. *International Research Journal*. 2021;8(110). Part 2. (In Russian)]. DOI: 10.23670/IRJ.2021.110.8.060

8. Собко Е.А., Чубарова С.В., Демко И.В., Локтионова М.М., Ищенко О.П., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. ACOS-синдром: клинико-функциональные особенности. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):68–75. [Sobko E.A., Chubarova S.V., Demko I.V., Loktionova M.M., Ischenko O.P., Solovieva I.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. ACOS-syndrome: clinical and functional features. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):68–75. (In Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh2017891268-75]
9. Nakayama S., Chubachi S., Sakurai K. et al. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension assessed by echocardiography in a three-year observational cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:487–499. DOI: 10.2147/COPD.S230952
10. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение. *Клиническая практика*. 2020;11(1):112–121. [Chaulin A.M., Grigorieva Y.V., Dupliakov D.V. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: common factors, pathophysiological mechanisms and clinical significance. *Clinical Practice*. 2020;11(1):112–121. DOI: 10.17816/clinpract21218]
11. Чучалин А.Г. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. [Chuchalin A.G. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: federal clinical recommendations for diagnosis and treatment. *Pulmonology*. 2022;32(3):356–392. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
12. Blanco I., Tura-Ceide O., Peinado VI, Barberà JA. Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:1315–1324. DOI: 10.2147/COPD.S211841.
13. Boutouyrie P. et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. *Circulation research*. 2021;128(7):864–886. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061
14. Duan R.R., Hao K., Yang T. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic diseases and translational medicine*. 2020;6(4):260–269. DOI: 10.1016/j.cdtm.2020.05.004
15. Elia D., Caminati A., Zompatori M., Cassandro R., Lonati C., Luisi F., Pelosi G., Provencher S., Harari S. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed? *Eur. Respir. Rev.* 2019;28(153):190065. DOI: 10.1183/16000617.0065-2019
16. MacLeod M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532–551. DOI: 10.1111/resp.14041
17. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Толщина эпикардального жира — «визитная карточка» метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(2):29–34. [Drapkina O.M., Shepel R.N., Deeva T.A. Epicardial fat thickness — a ‘visiting card’ of the metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(2):29–34. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet9295
18. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Molina J., Almagro P., Quintano J.A., Trigueros J.A., Cosío B.G., Casanova C., Antonio Riesco J., Simonet P., Rigau D., Soriano J.B., Ancochea J. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch. Bronconeumol.* 2017;53(6):324–335. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.03.018
19. Tsai J.P., Hsu B.G. Arterial stiffness: A brief review. *Tzu-Chi Medical Journal*. 2021;33(2):115. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_44_20
20. Stolz D. et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *The Lancet*. 2022;400(10356):921–972. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01273-9
21. Ritchie A.I., Wedzicha J.A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clinics in chest medicine*. 2020;41(3):421–438. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007

Поступила 09.04.2024

Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

Прибылов Владислав Сергеевич — клинический ординатор ФГБОУ ВО КГМУ, <https://orcid.org/0000-0002-4545-9339>

Маль Галина Сергеевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ, <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>

Information about the authors

Vladislav S. Pribilov — a clinical resident, Kursk State Medical University of the Ministry Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4545-9339>

Galina S. Mal — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University of the Ministry Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>

Ермаков В.С.¹, Кравчук В.Н.^{1,2}, Порембская О.Я.¹

РЕСПИРАТОРНЫЕ ИСХОДЫ И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

Цель. Изучить респираторные исходы и выявить предикторы развития дыхательной недостаточности при хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов, перенесших COVID-19. **Материал и методы.** В исследовании проанализированы клинические данные 121 пациента, перенесших плановую хирургическую реваскуляризацию миокарда в период с 2018 по 2022 г. В первую группу отнесены 52 пациента, перенесшие COVID-19 перед операцией в среднем за $3,3 \pm 2,3$ мес., во вторую группу — 69 пациентов без COVID-19 в анамнезе. Изучались показатели искусственной вентиляции легких и газового состава артериальной крови в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах, частота развития дыхательной недостаточности (ДН) и выявлялись предикторы ее развития. **Результаты.** Пациенты, перенесшие COVID-19 в сравнении с больными, не переносившими инфекцию, отличаются значимо низким индексом оксигенации как в интраоперационном периоде — 258 [184,6; 301] и 384,4 [335; 435] соответственно ($p = 0,0002$), так в раннем послеоперационном периоде — 228 [174,6; 303,5] и 407,5 [351,4; 462,5] соответственно ($p = 0,0019$) при коронарном шунтировании на работающем сердце. У пациентов с COVID-19 в анамнезе в 6,6 раз чаще развивается ДН — 23,1% против 4,3%; ОШ 6,6; 95% ДИ 1,76–24,82; $p = 0,0038$. Предикторами развития ДН являются: тяжесть перенесенного COVID-19 ($p = 0,0016$), поражение легких во время COVID-19 ($p = 0,0083$), ДН во время COVID-19 ($p = 0,0061$), длительность пребывания в ОРИТ во время COVID-19 ($p = 0,0002$). Зафиксирован один (0,02%) летальный исход на следующие сутки после операции пациента с COVID-19 вследствие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). **Выводы.** Пациенты, перенесшие COVID-19, имеют респираторные нарушения и высокий риск развития дыхательной недостаточности при хирургической реваскуляризации миокарда на работающем сердце. Предикторы развития ДН ассоциированы с клиническим течением COVID-19. Недиагностированный COVID-19 может способствовать развитию ОРДС в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; пост-COVID-19; коронарное шунтирование; искусственная вентиляция легких; дыхательная недостаточность.

Для цитирования: Ермаков В.С., Кравчук В.Н., Порембская О.Я. Респираторные исходы и предикторы развития дыхательной недостаточности при хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов, перенесших COVID-19. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):854–861. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-854-861>

Для корреспонденции: Ермаков Валерий Сергеевич — e-mail: evs10031994@gmail.com

Valeriy S. Ermakov¹, Vyacheslav N. Kravchuk^{1,2}, Olga Ya. Porembskaya¹

RESPIRATORY OUTCOMES AND PREDICTORS OF RESPIRATORY FAILURE DEVELOPMENT IN PATIENTS WHO UNDERWENT SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION AFTER COVID-19

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg, Russia

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

Objective. To study respiratory outcomes and identify predictors of respiratory failure development in patients undergoing surgical myocardial revascularization after COVID-19. **Material and methods.** The study analyzed clinical data from 121 patients who underwent elective surgical myocardial revascularization from 2018 to 2022. The first group included 52 patients who had COVID-19 prior to surgery, on average 3.3 ± 2.3 months before the operation, while the second group consisted of 69 patients without a history of COVID-19. Indicators of mechanical ventilation and gas composition of arterial blood were studied during the intraoperative and early postoperative periods, the frequency of respiratory failure (RF) was assessed, and predictors of its development were identified. **Results.** Patients who had COVID-19 showed significantly lower oxygenation index compared to those without the infection, both in the intraoperative period — 258 [184.6; 301] vs. 384.4 [335; 435] respectively ($p = 0.0002$), and in the early postoperative period — 228 [174.6; 303.5] vs. 407.5 [351.4; 462.5] respectively ($p = 0.0019$) during coronary artery bypass grafting on a beating heart. Patients with a history of COVID-19 developed RF 6.6 times more often — 23.1% vs. 4.3%; Odds Ratio (OR) 6.6; 95% Confidence Interval (CI) 1.76–24.82; $p = 0.0038$. Predictors of RF development included: severity of COVID-19 ($p = 0.0016$), lung involvement during COVID-19 ($p = 0.0083$), RF during COVID-19 ($p = 0.0061$), and duration of stay in the Intensive Care Unit (ICU) during COVID-19 ($p = 0.0002$). One (0.02%) fatal outcome was recorded the day after surgery in a patient with COVID-19 due to acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Conclusions.** Patients who have had COVID-19 exhibit respiratory impairments and a high risk of developing respiratory failure during surgical myocardial revascularization on a beating heart. Predictors of RF development are associated with the clinical course of COVID-19. Undiagnosed COVID-19 may contribute to the development of ARDS in the early postoperative period.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; post-COVID-19; coronary artery bypass grafting; mechanical ventilation; respiratory failure.

For citation: Ermakov V.S., Kravchuk V.N., Porembskaya O.Y. Respiratory outcomes and predictors of respiratory failure development during surgical myocardial revascularisation in patients who underwent COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12): 854–861. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-854-861>

For correspondence: Valerii S. Ermakov — e-mail: evs10031994@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03.09.2024
Accepted 17.09.2024

После первых сообщений о случаях острого респираторного синдрома неизвестной этиологии в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай) 31 декабря 2019 г. в Китае выявили новый коронавирус — SARS-CoV-2, который является возбудителем новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вспышка вируса быстро распространилась, значительно затронув все континенты, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 глобальной пандемией [1].

Основное патологическое воздействие COVID-19 оказывает на дыхательную систему. Приблизительно у 80% пациентов инфекция протекает в легкой или бессимптомной формах, у 15% развивается тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания с гипоксемией, одышкой, а у 5% больных прогрессирует до критического, жизнеугрожающего состояния с выраженной дыхательной недостаточностью (ДН), острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью [2]. У 85% пациентов с COVID-19 при компьютерной томографии грудной клетки (КТ) регистрируются характерные изменения в легочной ткани [3], а большинству пациентов с тяжелым течением инфекции требуется неинвазивная или инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [4]. Воспалительное поражение легких и ОРДС являются серьезными осложнениями COVID-19, которые могут негативно повлиять на результаты хирургического лечения пациентов с данной инфекцией, так как оперативное вмешательство в условиях ИВЛ дополняет негативное инфекционное воздействие на легкие. Исходы у пациентов с COVID-19, перенесших торакальные и абдоминальные хирургические вмешательства, сопряжены с высоким риском осложненного течения и неблагоприятного исхода [5–7]. COVIDSurg Collaborative провел многоцентровое когортное исследование, включающее 1128 пациентов из 235 больниц, которое продемонстрировало, что периоперационная инфекция COVID-19 была связана с общей смертностью у 24% и послеоперационными легочными осложнениями у 50% [8]. В клиническом исследовании пациентов с COVID-19 TCIR (The Cardiothoracic Interdisciplinary Research Network and COVIDSurg Collaborative) сообщалось о крайне плохих результатах кардиохирургических операций у пациентов с сопутствующей инфекцией COVID-19. Показатели смертности увеличились до 24%, а основными осложнениями на фоне инфекции были ДН (56%) и тяжелый ОРДС (11,6%) [9]. Исследование, проведенное К. Barkhordari и соавт. (2020) в Иране, продемонстрировало похожие результаты кардиохирургических операций: у пациентов с COVID-19 требовалась более длительная ИВЛ и наблюдалась высокая частота ОРДС с летальными исходами [10].

Таким образом, следует отметить, что результаты кардиохирургических операций у пациентов с COVID-19 в периоперационном периоде крайне неудовлетворительны. Медицинские учреждения должны следовать протоколам, направленным на профилактику внутрибольничного распространения COVID-19, чтобы свести к минимуму дополнительные жизнеугрожающие респираторные осложнения.

В то же время у 30% пациентов, перенесших COVID-19, могут наблюдаться симптомы, которые сохраняются после острой фазы и длятся в течение недель, месяцев или даже лет после выздоровления [11]. В 2021 г. ВОЗ провела многопрофильный процесс консенсуса экспертов и приняла термин «пост-COVID-19», который они определили как «состояние, которое возникает у лиц с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца с момента начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом» [12, 13].

Доказательства длительных легочных проявлений после новой коронавирусной инфекции повышают вероятность существенного глобального бремени долгосрочного фиброза после инфекции SARS-CoV-2 [14]. COVID-19 связан с высоким уровнем альвеолярного повреждения, которое может сохраняться неопределенно долго и вызвано прямым вирусным повреждением или иммуноопосредованным повреждением альвеолярных клеток [15, 16]. Стойкие рентгенологические отклонения через 1 год после пневмонии, вызванной COVID-19, могут варьировать от локальных затемнений до более обширных, а также тракционных бронхоэктазов и сотового легкого, что встречается у 55% таких больных в течение нескольких месяцев после выздоровления [17]. Повреждение эндотелия в форме воспаления или некроза часто регистрируется электронной микроскопией при аутопсии пациентов с COVID-19, а нарушения альвеолярного газообмена при МРТ были выявлены у пациентов с хроническими респираторными симптомами и нормальными результатами КТ спустя несколько месяцев после острой инфекции [18–20].

Таким образом, последствия COVID-19 имеют затяжной характер, а воздействие на дыхательную систему стало важным объектом в изучении этой инфекции. Конкретные респираторные последствия COVID-19 требуют тщательного анализа. На сегодняшний день имеются крайне ограниченные данные о респираторных особенностях и исходах при плановых хирургических вмешательствах, в том числе кардиохирургических, у пациентов, перенесших COVID-19, что стало предпосылкой к проведению настоящего клинического исследования.

Цель исследования — изучить респираторные исходы и выявить предикторы развития дыхательной недо-

статочности при хирургической реваскуляризации миокарда на работающем сердце у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое одноцентровое нерандомизированное ретроспективное исследование.

В исследовании проанализированы клинические данные 121 пациента, которым проведена плановая хирургическая реваскуляризация миокарда в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России в период с 2018 по 2022 г. Были сформированы две группы пациентов: 1) первая (исследуемая) — 52 пациента, перенесшие COVID-19 в среднем за $3,3 \pm 2,3$ мес. перед вмешательством и оперированные в период с сентября 2020 г. по декабрь 2022 г.; 2) вторая (контрольная) — 69 больных, оперированных в допандемийные 2018–2019 гг. Достоверность перенесенного COVID-19 и ее клиническое течение во время острой фазы устанавливались на основании представленной медицинской документации.

В исследование включались больные ИБС, которым выполнено первичное плановое коронарное шунтирование (КШ) на работающем сердце.

Критерии включения пациентов в исследование: хроническая сердечная недостаточность III стадии по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко; осложненные формы ИБС (аневризмы левого желудочка, требующие хирургической коррекции); необходимость одномоментной хирургической коррекции клапанных пороков сердца; острый коронарный синдром (ОКС) в предоперационном периоде; операции КШ одномоментно с другими сосудистыми операциями; кардиохирургические операции в анамнезе; операции КШ на работающем сердце с интраоперационным экстренным подключением аппарата искусственного кровообращения (ИК).

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнена хирургическая реваскуляризация миокарда (коронарное шунтирование) на работающем сердце. Оперативное вмешательство выполнялось по стандартной методике, доступ к сердцу осуществлялся через срединную стернотомию. В качестве шунтов использовались левая и правая внутренние грудные артерии (ВГА), левая лучевая артерия (ЛА) и большая подкожная вена (БПВ). Типы кондуитов определялись с учетом предпочтений оперирующего хирурга.

Интраоперационная ИВЛ проводилась на наркозно-дыхательном аппарате Aisys CS2 (General Electric Healthcare, США). Каждые 45–60 минут выполнялся лабораторный контроль газового состава артериальной крови, при необходимости проводилась корректировка параметров ИВЛ.

После операции пациенты переводились в ОРИТ, где ИВЛ проводилась при помощи аппарата ENGSTROM CARESTATION (General Electric Healthcare, США). Осуществлялся лабораторный контроль газового состава артериальной крови, при необходимости — корректировка параметров ИВЛ.

Для оценки респираторных исходов анализировались параметры ИВЛ и газового состава артериальной крови в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах, изучалась длительность ИВЛ после операции и частота развития ДН, которая устанавливалась при парциальном напряжении кислорода в артериальной крови (pO_2) меньше 60 мм рт. ст. и/или парциальном напряжении углекислого газа (pCO_2) больше 45 мм рт. ст., индексе оксигенации (pO_2/FiO_2) меньше 300, а также невозможности отлучить пациента от ИВЛ. На основании полученных результатов выявлены предикторы развития ДН.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 10.0. Непрерывные переменные представлены как среднее значение $\pm$ SD (стандартное отклонение) или медиана с межквартильным размахом (Me [25%; 75%]). Категориальные переменные выражены как частоты и проценты. Количественные переменные сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни, категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера. Все значения p были двусторонними и при значениях меньше 0,05 считалось статистически значимым. Для выявления предикторов развития ДН проводился регрессионный анализ с расчетом отношения шансов и 95% доверительного интервала.

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ 07.05.2024 (протокол № 5).

Результаты

Обе группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим характеристикам, таким как возраст, пол и индекс массы тела (табл. 1). Медиана возраста в первой и второй группах составила 64 года, а индекса массы тела — $29,6 \text{ кг/м}^2$ и $28,9 \text{ кг/м}^2$ соответственно. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола.

На основании представленной медицинской документации проанализировано клиническое течение COVID-19 у пациентов из первой группы (табл. 2). У большинства пациентов инфекция характеризовалась среднетяжелым и тяжелым течением — 18 (34,6%) и 16 (30,8%) пациентов соответственно. В 65,4% (34 пациента) COVID-19 осложнилась пневмонией, а у 19 (36,5%) пациентов развилась ДН, что потребовало неинвазивной ИВЛ. Площадь поражения легочной ткани соответствовала КТ-1-стадии у 4 (65,4%) пациентов, КТ-2-стадии — у 16 (47,1%) пациентов и КТ-3-стадии — у 14 (41,2%), а средняя площадь поражения легких составила $31,1 \pm 28,1\%$. 28 (53,8%) пациентов нуждались в наблюдении и лечении в ОРИТ, средний срок составил $1,8 \pm 2,4$ сут.

При анализе хирургического этапа коронарного шунтирования на работающем сердце (табл. 3) обе группы пациентов статистически значимо не различались по таким параметрам, как длительность анестезии и операции, среднее количество шунтов и типы используемых кондуитов ($p > 0,05$).

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов
Table 1. Demographic characteristics of patients

Показатель Indicator	1-я группа (пост-COVID 19) Group 1 (Post-COVID-19) n = 52	2-я группа (не-COVID-19) Group 2(non-COVID-19) n = 69	p
Возраст, годы Age, years	64 [56; 70]	64 [60; 68]	0,6483
Индекс массы тела, кг/м² Body mass index, kg/m²	29,6 [26,5; 33,9]	28,9 [27,1; 30,8]	0,4215
Мужской пол, n (%) Male gender	41 (78,8)	52 (75,3)	0,8279
Женский пол, n (%) Female gender	11 (21,2)	17 (24,7)	

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона — Me [25%; 75%]; качественные показатели оформлены в виде n (%), где n — количество пациентов.
Note: quantitative data are presented as median and interquartile range — Me [25%; 75%]; qualitative indicators are presented as n (%), where n is the number of patients.

Таблица 2. Клиническое течение COVID-19 у исследуемых пациентов
Table 2. Clinical course of COVID-19 in the studied patients

Показатель Indicator	1-я группа (пост-COVID-19) n = 52 Group 1 (Post-COVID-19)
Бессимптомное течение COVID-19, n (%) Asymptomatic course of COVID-19	4 (7,7)
Легкое течение COVID-19, n (%) Mild course of COVID-19	14 (26,9)
Среднетяжелое течение COVID-19, n (%) Moderate course of COVID-19	18 (34,6)
Тяжелое течение COVID-19, n (%) Severe course of COVID-19	16 (30,8)
Пневмония на фоне COVID-19, n (%) Pneumonia against the background of COVID-19	34 (65,4)
Дыхательная недостаточность, n (%) Respiratory failure	19 (36,5)
Поражение легких, соответствующее КТ-1 стадии, n (%) Lung involvement corresponding to CT stage 1	4 (65,4)
Поражение легких, соответствующее КТ-2 стадии, n (%) Lung involvement corresponding to CT stage 2	16 (47,1)
Поражение легких, соответствующее КТ-3 стадии, n (%) Lung involvement corresponding to CT stage 3	14 (41,2)
Пребывание в ОРИТ во время COVID-19, n (%) Stay in ICU during COVID-19	28 (53,8)
Потребность в неинвазивной ИВЛ, n (%) Need for non-invasive ventilation	19 (36,5)
Средняя площадь поражение легких при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, % Average lung involvement area in pneumonia associated with COVID-19	31,1 ± 28,1
Средняя длительность пребывания в ОРИТ при COVID-19, сут. Average duration of stay in ICU during COVID-19, days	1,8 ± 2,4
Средняя давность перенесенной COVID-19 перед оперативным вмешательством, мес. Average time since COVID-19 before surgical intervention, months	3,3 ± 2,3

Примечание: количественные данные представлены как среднее значение ± SD (стандартное отклонение); качественные показатели оформлены в виде n (%), где n — количество пациентов.
Note: Quantitative data are presented as mean ± SD (standard deviation); qualitative indicators are presented as n (%), where n is the number of patients.

Анализ интраоперационных параметров ИВЛ и лабораторных показателей газового состава артериальной крови (табл. 4) показал, что пациенты из исследуемой группы в сравнении с группой контроля нуждались в более высокой фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂) — 50 [44; 60]% и 45 [40; 50]% соответственно (p = 0,0024), при этом парциальное давление кислорода в артериальной крови (pO₂) было значимо ниже у пост-COVID-19 пациентов в сравнении с неCOVID-19 пациентами — 124 [110; 143] и 172 [152; 209] мм. рт. ст. соответственно (p = 0,0004). В результате индекс оксигенации был в 1,5 раза ниже у пациентов из первой группы по сравнению с данными показателями у па-

циентов из группы контроля — 258 [184,6; 301] и 384,4 [335; 435] соответственно (p = 0,0002).
В табл. 5 представлена характеристика ИВЛ, лабораторные показатели газового состава артериальной крови и частота развития ДН в раннем послеоперационном периоде в ОРИТ. Пациенты из исследуемой группы нуждались в более длительном пребывании в ОРИТ (p = 0,0092) в связи с потребностью в продленной ИВЛ в сравнении с пациентами из группы контроля (p = 0,0108). Аналогично интраоперационным параметрам ИВЛ и лабораторным показателям газового состава артериальной крови, пост-COVID-19 пациенты после операции характеризовались меньшим (в 1,8 раза) индексом оксигена-

Таблица 3. Характеристика хирургического этапа

Table 3. Characteristics of the surgical stage

Показатель Indicator	1-я группа (пост-COVID 19) <i>n</i> = 51 Group 1 (Post-COVID-19)	2-я группа (не-COVID-19) <i>n</i> = 69 Group 2 (Non-COVID-19)	<i>p</i>
Длительность анестезии, мин Duration of anesthesia, min	310 [300; 342,5]	325 [300; 360,5]	0,6209
Длительность операции, мин Duration of surgery, min	265 [240; 295]	280 [255; 310]	0,1826
Среднее количество шунтов Average number of grafts	2,84 ± 0,08	3,03 ± 0,06	0,3486
Левая ВГА, <i>n</i> (%) Left internal mammary artery (IMA)	52 (100,0)	69 (100,0)	1,0000
Правая ВГА, <i>n</i> (%) Right internal mammary artery	8 (15,4)	9 (13,1)	0,4557
Левая ЛА, <i>n</i> (%) Left radial artery	9 (17,3)	13 (18,8)	0,5115
БПВ, <i>n</i> (%) Great saphenous vein (GSV)	47 (90,4)	62 (89,8)	0,5874

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона — Ме [25%; 75%] и как среднее значение ± SD (стандартное отклонение); качественные показатели оформлены в виде *n* (%), где *n* — количество пациентов.

Note: Quantitative data are presented as median and interquartile range — Median [25%; 75%] and as mean ± SD (standard deviation); qualitative indicators are presented as *n* (%), where *n* is the number of patients; RA – radial artery; IMA – internal mammary artery; GSV – great saphenous vein.

Таблица 4. Параметры ИВЛ и показатели газового состава артериальной крови

Table 4. Mechanical ventilation parameters and arterial blood gas parameters

Показатель Indicator	1-я группа (пост-COVID-19) Group 1 (post-COVID-19) <i>n</i> = 52	2-я группа (не-COVID-19) Group 2 (non-COVID-19) <i>n</i> = 69	<i>p</i>
	Ме [25%; 75%]	Ме [25%; 75%]	
Дыхательный объем, мл Tidal volume, ml	600 [540; 675]	600 [542,5; 680]	0,6258
Минутный объем дыхания, мл/мин Minute respiratory volume, ml/min	5 [3,8; 5,6]	5 [3,9; 5,7]	0,0721
Положительное давление конца выдоха, см вод. ст. Positive end-expiratory pressure, cm H ₂ O	5 [4;5]	5 [4;5]	0,5839
P _{insp} , см вод. ст.	10 [8,8; 13,3]	11 [9; 14]	0,3076
FiO ₂ , %	50 [44; 60]	45 [40; 50]	0,0024
pH, мм рт. ст. mm Hg	7,38 [7,35; 7,4]	7,38 [7,35; 7,4]	0,8993
pO ₂ , мм рт. ст. mm Hg	124 [110; 143]	172 [152; 209]	0,0004
pCO ₂ , мм рт. ст. mm Hg	38 [36,5; 40,3]	37 [34; 41]	0,4244
SpO ₂ , %	98 [97; 99]	99 [98; 99]	0,0164
Индекс оксигенации (pO ₂ /FiO ₂)	258 [184,6; 301]	384,4 [335; 435]	0,0002

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона — Ме [25%; 75%].

Note: quantitative data are presented as median and interquartile range - Ме [25%; 75%].

ции в сравнении с неCOVID-19 пациентами ($p = 0,0019$). В группе пост-COVID-19 у пациентов в 6,6 раз чаще развивалась ДН, требующая продленной инвазивной ИВЛ (ОШ 6,6; 95% ДИ 1,76–24,82; $p = 0,0038$). Доля пациентов, у которых развилась ДН, составила 23,1% (12 пациентов) в исследуемой группе и 4,3% (3 пациента) в группе контроля.

На основании полученных результатов был проведен регрессионный анализ для выявления предикторов развития ДН в раннем послеоперационном периоде при коронарном шунтировании на работающем сердце у пациентов, перенесших COVID-19 (табл. 6). Риск развития ДН у пост-COVID-19 пациентов напрямую зависел от клинического течения инфекции в острой фазе.

Вместе с тем, в первой группе пациентов зафиксировано два (3,8%) летальных случая, во второй группе смертельных исходов не было. Один из пациентов скончался вследствие быстро прогрессирующего ОРДС на фоне COVID-19 и кратко будет представлен как клинический пример.

Клинический пример

В кардиохирургическое отделение ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России в 2022 г. поступил пациент 65 лет мужского пола с ИБС, многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий (ствол ЛКА — стеноз 50% в дистальной части;

Таблица 5. Параметры ИВЛ, показатели газового состава артериальной крови и частота развития ДН в раннем послеоперационном периоде

Table 5. Mechanical ventilation parameters, arterial blood gas parameters and the incidence of respiratory failure in the early postoperative period

Показатель Indicator	1-я группа (пост-COVID-19) Group 1 (post-COVID-19) n = 52	2-я группа (не-COVID-19) Group 2 (non-COVID-19) n = 69	p
Длительность пребывания в ОРИТ, сут Length of stay in intensive care unit, days	1,5 [1; 3,3]	1 [1; 1]	0,0092
Длительность ИВЛ, ч Duration of artificial ventilation, h	7 [4,8; 14,3]	5 [4; 6,5]	0,0108
FiO ₂ , %	50 [48; 60]	40 [40; 50]	0,0093
pO ₂ , мм рт. ст. mm Hg	125 [101; 140,3]	172 [161;190]	0,0006
pCO ₂ , мм рт. ст. mm Hg	40,5 [37,9; 42]	38 [34; 41]	0,0051
SpO ₂ , %	98 [97;98]	99 [98; 99]	0,0317
Индекс оксигенации Oxygenation index (pO ₂ / FiO ₂)	228 [174,6; 303,5]	407,5 [351,4; 462,5]	0,0019
Дыхательная недостаточность Respiratory failure n (%)	12 (23,1)	3 (4,3)	0,0038

Пр и м е ч а н и е: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона — Me [25%; 75%]; качественные показатели оформлены в виде n (%), где n — количество пациентов.
N o t e : quantitative data are presented as median and interquartile range — Me [25%; 75%]; qualitative indicators are presented as n (%), where n is the number of patients.

Таблица 6. Предикторы развития ДН в раннем послеоперационном периоде

Table 6. Predictors of the development of respiratory failure in the early postoperative period

Фактор/ Factor	ОШ/OR	95% ДИ 95%CI	p
Тяжесть перенесенного COVID-19 (за каждую степень) Severity of COVID-19 (for each degree)	2,15	1,94–3,95	0,0016
Поражение легких во время COVID-19 (за каждую стадию) Lung damage during COVID-19 (per stage)	1,43	0,01–0,07	0,0083
ДН во время COVID-19 Respiratory failure during COVID-19	4,81	1,54–15,30	0,0061
Длительность пребывания в ОРИТ во время COVID-19 (за каждые сутки) Length of stay in ICU during COVID-19 (per day)	2,27	1,46–3,53	0,0002

ПМЖВ ЛКА — стеноз устья 75%, стеноз 80% на границе проксимальной и средней третей; огибающая ветвь ЛКА — стеноз 70% устья и окклюзия в средней трети; правая коронарная артерия — окклюзия в средней трети) для плановой хирургической реваскуляризации миокарда. В период пандемии COVID-19 для профилактики внутрибольничного распространения инфекции все пациенты предоставляли отрицательный результат ПЦР-теста на выявление РНК SARS-CoV-2, который считался действительным в течение 48 ч от момента сдачи. Кроме того, пациенты предоставляли результаты анализа крови на антитела IgG и IgM к вирусу. У данного пациента при госпитализации был действительный отрицательный результат ПЦР-теста и не было антител в крови. Абсолютных противопоказаний к операции выявлено не было, риск операции по шкале EuroSCORE II — 0,9%. В предоперационном периоде пациент активно жалоб не предъявлял, температура тела в пределах нормы.

Пациенту выполнено коронарное шунтирование на работающем сердце (три шунта: левая ВГА и два аутовенозных шунта из БПВ), интраоперационный период без особенностей, переведен в ОРИТ. Экстубирован через 4 ч после операции, до утра следующего дня состоя-

ние оставалось стабильным, сознание ясным, по газовому составу артериальной крови был компенсирован, без катехоламиновой поддержки. Однако на утро, на фоне мнимого благополучия, произошла резкая десатурация до 25% с последующим падением гемодинамики и остановкой кровообращения. Начат комплекс реанимационных мероприятий. При проведении непрямого массажа сердца обращало на себя внимание отсутствие сердечного выброса по кривой инвазивного мониторинга АД, а центральное венозное давление увеличивалось с каждой компрессией. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными и констатирована биологическая смерть пациента.

При аутопсии все шунты без признаков тромбоза. Обратила на себя макроскопическая картина легких, которые были «опеченными», полностью безвоздушными и резко полнокровными (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки).

Гистологически обнаружен массивный тромбоз сосудистого русла легких различного диаметра (рис. 2, а, см. 3-ю стр. обложки). При проведении иммуногистохимического исследования были обнаружены антитела к S-белку SARS-CoV-2 (рис. 2, б, см. 3-ю стр. обложки).

Заключительным этапом стало проведение ПЦР-исследования легочной ткани пациента, при котором был обнаружен генетический материал — РНК SARS-CoV-2. В свою очередь это указывало на активное течение COVID-19, что могло привести к развитию ОРДС в раннем послеоперационном периоде.

Обсуждение

Имеющаяся литература относительно респираторных особенностей и осложнений при хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов, перенесших COVID-19, ограничена. В настоящем ретроспективном исследовании проанализированы данные 121 пациента, 52 из которых имели анамнез COVID-19 с различным клиническим течением. Для более объективной оценки респираторных исходов в исследование включены пациенты, которым КШ выполнялось только на работающем сердце. Это обусловлено тем, что искусственное кровообращение (ИК) может приводить к повреждению эндотелия в легких и нарушениям газообменной функции легких, а также ИК является фактором риска развития ОРДС в послеоперационном периоде [21, 22]. В ходе исследования установлено, что в пост-COVID-19 пациенты имеют респираторные нарушения, высокую частоту развития ДН в раннем послеоперационном периоде (23,1%) и нуждаются в более длительной ИВЛ в сравнении с пациентами без COVID-19 в анамнезе. Это может быть обусловлено сохраняющимися функциональными и структурными нарушениями легких. В ретроспективном исследовании изучалось влияние COVID-19 на функцию легких в раннем периоде выздоровления [23]. Через 30 дней после выписки у 54,3% были аномалии в легочной ткани по результатам КТ, а у 75,4% была резко нарушена функция легких. По сравнению с нетяжелыми случаями, в случаях тяжелой инфекции было выявлено нарушение диффузионной способности легких (75,6% против 42,5%). Сообщили, что более чем у 50% пациентов с COVID-19 наблюдалось нарушение диффузионной способности, снижение мышечной силы и аномалии в легочной ткани [23]. Другое исследование, проведенное через 3 мес. после выписки пациентов с COVID-19, также показало, что у 55% пациентов наблюдалось нарушение функции легких, проявляющееся в рестрикции, 65% пациентов сообщили о 6-минутной дистанции ходьбы ниже 80%. Исследование также показало обструктивное апноэ во сне как предиктор фиброза по результатам КТ грудной клетки через 3 мес. [24]. Многоцентровое клиническое исследование (обследование, лабораторные анализы, оценка функции легких и КТ грудной клетки) включало 145 пациентов с COVID-19 через 60 и 100 дней после постановки диагноза. Установлено, что 36% пациентов сообщили о диспноэ, 21% сообщили о сниженной диффузионной способности и 41% пациентов имели симптомы через 100 дней после выздоровления COVID-19. Патологии легких у 63% пациентов были подтверждены на КТ, у большинства пациентов были двусторонние ретикуляции в нижних долях легких [25]. Таким образом, легочный фиброз после перенесенного COVID-19 и функ-

циональные нарушения легких могут обуславливать респираторные нарушения, высокую частоту развития ДН при коронарном шунтировании на работающем сердце и зависят от тяжести перенесенной инфекции, а ИВЛ дополняет негативное воздействие на функцию легких. И такие пациенты будут встречаться в хирургической практике неопределенно долго, так как РНК SARS-CoV-2 может интегрироваться в геном инфицированных клеток человека и там сохраняться, влияя на экспрессию генов, а также активно реэкспрессироваться спустя месяцы или годы, последствия чего пока совершенно непредсказуемы [26]. Ограничением настоящего клинического исследования является отсутствие данных КТ легких и функции внешнего дыхания в предоперационном периоде, так как оно ретроспективное. Возможно, имея результаты данных исследований перед операцией, можно будет разработать индивидуальный подход к предоперационной подготовке пациентов, перенесших COVID-19, тем самым снизив риск респираторных осложнений при КШ на работающем сердце.

В нашем исследовании был зафиксирован один летальный исход в первые сутки после операции в следствии быстро прогрессирующего ОРДС на фоне недиагностированного COVID-19. Это соответствует литературным данным, в которых сообщается о высокой частоте развития ОРДС при различных хирургических вмешательствах у инфицированных пациентов, которые могут привести к неблагоприятному исходу [8–10].

Выводы

Пациенты, перенесшие COVID-19, имеют респираторные нарушения и высокую частоту развития дыхательной недостаточности, требующей продленной искусственной вентиляции легких при хирургической реваскуляризации миокарда на работающем сердце. Риск развития дыхательной недостаточности напрямую связан с тяжестью и клиническим течением перенесенной инфекции. Недиагностированный COVID-19 при КШ на работающем сердце может способствовать развитию быстро прогрессирующего ОРДС с микрососудистым тромбозом легких.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ahn D.G., Shin H.J., Kim M.H., Lee S., Kim H.S., Myoung J. et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of microbiology and biotechnology*. 2020;30(3):313–324. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 Cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
3. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

4. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
5. Lei S., Jiang F., Su W., Chen C., Chen J., Mei W. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *eClinicalMedicine*. 2020;21. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100331
6. Li Y.K., Peng S., Li L.Q., Wang Q., Ping W., Zhang N. et al. Clinical and Transmission Characteristics of Covid-19 — A Retrospective Study of 25 Cases from a Single Thoracic Surgery Department. *Current medical science*. 2020;40(2):295–300. DOI: 10.1007/s11596-020-2176-2
7. Cai Y., Hao Z., Gao Y., Ping W., Wang Q., Peng S. et al. Coronavirus disease 2019 in the perioperative period of lung resection: a brief report from a single thoracic surgery department in wuhan, people's Republic of China. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(6):1065–1072. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.003
8. Nepogodiev D., Bhangu A., Glasbey J.C., Li E., Omar O.M., Simoes J.F. et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet*. 2020;396(10243):27–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31182-X
9. Akowuah E., Benson R., Caruana E., Chetty G., Edwards J., Forlani S. et al. Early outcomes and complications following cardiac surgery in patients testing positive for coronavirus disease 2019: An international cohort study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2021;162(2):355–372. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.091
10. Barkhordari K., Khajavi M.R., Bagheri J., Nikkhah S., Shirzad M., Barkhordari S. et al. Early respiratory outcomes following cardiac surgery in patients with COVID-19. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020;35(10):2479–2485. DOI: 10.1111/jocs.14915
11. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2021;398(10302):747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
12. Munblit D., Nicholson T., Akrami A., Apfelbacher C., Chen J., De Groote W. et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *The Lancet*. 2022;10(7):715–724. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2
13. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet*. 2022;22(4):102–107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
14. Mehta P., Rosas I.O., Singer M. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive care medicine*. 2022;48(12):1803–1806. DOI: 10.1007/s00134-022-06877-w
15. Shao H., Qin Z., Geng B., Wu J., Zhang L., Zhang Q. et al. Impaired lung regeneration after SARS-CoV-2 infection. *Cell Proliferation*. 2020;53(12):12927. DOI: 10.1111/cpr.12927
16. Schurink B., Roos E., Radonic T., Barbe E., Bouman C.S., de Boer H.H. et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(7):290–299. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30144-0
17. Luger A.K., Sonnweber T., Gruber L., Schwabl C., Cima K., Tymoszek P. et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: The CovILD Study. *Radiology*. 2022;304(2):462–470. DOI: 10.1148/radiol.211670
18. Borczuk A.C., Salvatore S.P., Seshan S.V., Patel S.S., Bussell J.B., Mostyka M. et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Modern pathology*. 2020;33(11):2156–2168. DOI: 10.1038/s41379-020-00661-1
19. Prieto-Pérez L., Fortes J., Soto C., Vidal-González Á., Alonso-Riaño M., Lafarga M. et al. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection. *Modern pathology*. 2020;33(11):2139–2146. DOI: 10.1038/s41379-020-0613-1
20. Grist J.T., Collier G.J., Walters H., Kim M., Chen M., Abu Eid G. et al. Lung abnormalities detected with hyperpolarized ¹²⁹Xe MRI in patients with long COVID. *Radiology*. 2022;305(3):709–717. DOI: 10.1148/radiol.220069
21. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(3):818–824. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
22. Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiac surgery*. 2010;25(1):47–55. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x
23. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respiratory research*. 2020;21(163):1–10. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6
24. Truffaut L., Demey L., Bruyneel A. V., Roman A., Alard S., De Vos N. et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respiratory research*. 2021;22(1):1–6. DOI: 10.1186/s12931-021-01625-y
25. Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A., Luger A., Schwabl C., Sonnweber B. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *European Respiratory Journal*. 2021;57(4):2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020
26. Zhang L., Richards A., Barrasa M.I., Hughes S.H., Young R.A., Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(21):2105968118. DOI: 10.1073/pnas.2105968118

Поступила 03.09.2024

Принята в печать 17.09.2024

Информация об авторах

Ермаков Валерий Сергеевич — врач-сердечно-сосудистый хирург, 2-е кардиохирургическое отделение, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3008-5124>

Кравчук Вячеслав Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, профессор первой кафедры хирургии (усовершенствования врачей) им. П.А. Куприянова ВМед-а им. С.М. Кирова Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-6337-104X>

Порембская Ольга Ярославна — канд. мед. наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3537-7409>

Information about the authors

Valerii S. Ermakov — cardiovascular surgeon, 2nd Cardiac Surgery Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3008-5124>

Vyacheslav N. Kravchuk — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of Russia, Professor of the First Department of Surgery (Advanced Medical Training) named after P.A. Kupriyanov at the S.M. Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6337-104X>

Olga Ya. Porembskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3537-7409>

Бобылева Т.А.^{1,2}, Ткаченко С.Б.¹**ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ**¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия²Филиал ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в г. Москве Минобороны России, Москва, Россия

В статье представлен анализ изменений тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий на фоне приема прямых пероральных антикоагулянтов. Данная группа препаратов используется для профилактики ишемического инсульта и других системных тромбозов. Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, было в пределах нормы, однако имеется тенденция к повышению активных форм тромбоцитов у данных пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердия; пероральные антикоагулянты; внутрисосудистая активность тромбоцитов.

Для цитирования: Бобылева Т.А., Ткаченко С.Б. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема прямых антикоагулянтов. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):862–867.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-862-867>

Для корреспонденции: Бобылева Татьяна Александровна — e-mail: medicina51@mail.ru

Tatyana A. Bobyleva^{1,2}, Sergey B. Tkachenko¹**INTRAVASCULAR PLATELET ACTIVITY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION WHILE TAKING DIRECT ANTICOAGULANTS**¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia²Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

The article presents an analysis of changes in the platelet component of the hemostatic system in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation while taking direct oral anticoagulants. This group of medications is used for the prevention of ischemic stroke and other systemic thromboembolic events. The number of platelets involved in aggregates was within normal limits; however, there is a tendency toward an increase in active forms of platelets in these patients.

Key words: atrial fibrillation; oral anticoagulants; intravascular platelet activity.

For citation: Bobyleva T.A., Tkachenko S.B. Intravascular platelet activity in patients with atrial fibrillation while taking direct anticoagulants. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):862–867. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-862-867>

For correspondence: Tatyana A. Bobyleva — e-mail: medicina51@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 22.04.2024
Accepted 18.06.2024

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) являются во всем мире важнейшей медико-социальной проблемой [1, 2]. Показано, что ФП ассоциирована с двукратным увеличением риска смерти [3–5], снижением толерантности к нагрузке, ухудшением качества жизни [6, 7]. Из клинической практики известно, что многие люди, имеющие данную аритмию, не обращаются за медицинской помощью, пока не столкнутся с ее осложнениями, которые зачастую приводят к тяжелой инвалидизации [8, 9]. Количество пациентов с данной патологией с каждым годом увеличивается [10].

Основной причиной возникновения ФП в начале двадцатого столетия было принято считать наличие стеноза митрального клапана ревматической этиологии, что сейчас практически не встречается в клинической практике. В настоящее время наиболее часто данная аритмия возникает у пациентов с артериальной гипертензией,

ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, патологией щитовидной железы. В последние десятилетия к факторам риска развития ФП относятся избыточное употребление алкоголя, повышение пульсового АД, гиподинамия, ожирение, наследственная предрасположенность [11–16]. Однако иногда причину данной аритмии установить невозможно и появился новый термин «изолированная», или «идиопатическая» форма ФП.

В соответствии с рекомендациями Европейского и Российского кардиологических обществ 2021 г. различают следующие типы ФП в зависимости от длительности приступа:

- впервые выявленная;
- пароксизмальная — длительность до 7 дней, обычно самопроизвольно купируется в течение первых 48 ч;

- персистирующая — длительность более 7 дней, самопроизвольное купирование не регистрируется;
- длительно персистирующая — длится более года, проводится врачебная стратегия контроля ритма;
- постоянная;
- бессимптомная.

Для оценки тяжести симптомов и выбора терапии у пациентов с ФП используется модифицированная шкала EHRA (European Heart Rhythm Association). Выделяют четыре степени тяжести ФП:

- 1 — бессимптомная;
- 2а — симптомы выражены слабо, повседневная активность не нарушена;
- 2б — обычная повседневная активность не вызывает появление симптомов ФП, но пациентов беспокоит возможность их возникновения;
- 3 — обычная повседневная активность вызывает появление симптомов ФП;
- 4 — повседневная активность невозможна.

Несмотря на спорные вопросы в этиологии, патогенезе, выборе тактики лечения, основной проблемой ФП является профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Установлено, что у больных ФП риск кардиоэмболического ишемического инсульта увеличен в 5–6 раз, а у пациентов с данной аритмией и митральным стенозом — в 18 раз. «Криптогенные» инсульты с невыясненной причиной нередко являются осложнением недиагностированной ранее ФП [10].

Для оценки риска тромбоэмболических осложнений с 2010 г. у пациентов с ФП применяется шкала CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category). Она используется для уточнения вероятности развития инсульта у больных с ФП и наличием факторов риска тромбоэмболических осложнений, а также для оценки показаний к назначению антикоагулянтной терапии [17].

Шкала CHA₂DS₂-VASc основана на учете основных факторов риска инсульта, каждый из которых оценивается в баллах. По одному баллу к общей сумме добавляется в случае наличия у пациента следующих признаков или симптомов:

- сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии;
- артериальное давление в покое более 140/90 мм рт. ст. при двух и более последующих измерениях или принимаемая пациентом терапия по поводу уже диагностированной АГ;
- уровень гликемии натощак более 7 ммоль/л либо уже назначенная терапия по поводу сахарного диабета пероральными сахароснижающими средствами и/или инсулином;
- в анамнезе инфаркт миокарда, атеросклероз аорты, заболевание периферических артерий;
- возраст 65–74 года;
- женский пол.

По 2 балла к общей сумме добавляется при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений:

- возраст 75 лет и более;
- инсульт в анамнезе, ишемическая транзиторная атака или тромбоэмболии в анамнезе.

Последние европейские рекомендации 2021 г. (European Heart Rhythm Association) указывают, что для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов мужского пола с ФП рекомендуется терапия оральными антикоагулянтами при оценке 1 балл и более по шкале CHA₂DS₂-VASc, а у женщин — 2 балла и более [18].

Было показано, что при постоянной форме ФП в 51% случаев у пациентов с ФП имеется высокий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc, при персистирующей — в 9,5% наблюдений, а при пароксизмальной — у 39,4% пациентов [8]. В другом наблюдении отмечено, что риск по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 балла и более имели 88,8% пациентов с ФП, 1 балл — 10,4% пациентов, 0 баллов — только 1 больной. Средняя оценка по этой шкале обследованных пациентов составила 3,9 балла [19]. Таким образом уже на первом приеме врач обязан назначить антикоагулянтную терапию (АКТ) с учетом сопутствующей патологии и оценки риска кровотечения.

Перед назначением антикоагулянтной терапии необходимо оценить риск кровотечения у данной группы пациентов. Наиболее практическое значение получила шкала HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) (табл. 1). Высокий риск кровотечений и противопоказание для назначения антикоагулянтов при сумме баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 .

Для профилактики ТЭО применяется группа пероральных антикоагулянтов: непрямой антикоагулянт варфарин и прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК).

Показанием для назначения варфарина является ФП на фоне митрального стеноза (умеренной или тяжелой степени) или наличие протезированного клапана сердца. После установки биопротеза длительность терапии варфарином у пациентов с ФП без ревматического поражения сердца составляет 3 мес., после чего допустимо назначение прямых пероральных антикоагулянтов. При этом терапевтический диапазон международного нормализованного отношения (МНО) должен составить 2,0–3,0, а у пациентов с механическим протезом клапана сердца целевое МНО определяется позицией и типом протеза [20].

К ПОАК относятся ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (ингибиторы Ха-фактора свертывания крови) и прямой ингибитор тромбина дабигатран. Все препараты обладают быстрым антикоагулянтным эффектом без контроля МНО. Они не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики ТЭО [21].

Однако несмотря на назначение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП сохраняется высокий риск инсульта и других тромбоэмболических осложнений [22].

В развитии тромбообразования важную роль играют тромбоциты. Образование тромба связано с активацией тромбоцитов, их адгезией и агрегацией. В настоящее

Таблица 1. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED
Table 1. HAS-BLEED Bleeding Risk Assessment Scale

Клиническая характеристика Clinical characteristics	Баллы Score
Артериальная гипертония (систолическое АД более 160 мм рт. ст.) Arterial hypertension (systolic blood pressure over 160 mmHg)	1
Нарушение функции почек (диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л) Impaired renal function (dialysis, kidney transplantation or serum creatinine ≥ 200 mmol/l)	1
Нарушение функции печени (заболевание печени или повышение уровня билирубина в 2 раза в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза) Impaired liver function (liver disease or a 2-fold increase in bilirubin levels in combination with an increase in the activity of AAT/ALAT/ALP by 3 times and over)	1
Инсульт в анамнезе With past history of stroke	1
Кровотечение в анамнезе With past history of bleeding	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, < 60% времени) Labile INR (unstable/high INR or insufficient INR retention period in the target range (for example, < 60% of the time)	1
Возраст (> 65 лет) Age (> 65 years old)	1
Лекарства (антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные средства) Medications (antiplatelet drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs)	1
Алкоголь Alcohol	1

время недостаточно сведений о состоянии тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК.

Цель работы: изучение показателей внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных с фибрилляцией предсердий на фоне приема прямых антикоагулянтов.

Материал и методы

В исследование было включено 50 мужчин с ФП, находившихся на стационарном лечении в ЦВКГ им. П.В. Мандрыка. В исследование не включали больных с сахарным диабетом, гипотиреозом, гипертиреозом, миокардитом, стенокардией и инфарктом миокарда, пороками сердца, ожирением, онкологическими заболеваниями, болезнями системы крови. У 60% пациентов была выполнена коронарная ангиография, по результатам которой не выявлено значимого стеноза коронарных артерий.

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 25 пациентов с пароксизмальной формой ФП, вторую группу — 25 больных с персистирующей формой ФП.

Медикаментозное лечение в обеих группах включало в себя антиаритмическую, гиполипидемическую терапию и прием таблетированных прямых антикоагулянтов. При оценке тромбоцитарного звена системы гемостаза терапию пероральными антикоагулянтами не меняли.

Оценивали морфофункциональную внутрисосудистую активность тромбоцитов (ВАТ) по методу А.С. Шитиковой (1996) визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [23].

Определяли интактный тромбоцит — дискоцит (Д) — который имеет вид ярко блестящей сигареты или веретена с четкими темными контурами, без отростков, отношение ширины к длине от 0,3 до 0,5.

Выявляли активированные клетки:

- дискоэхиноцит (ДЭ) — отличается от (Д) наличием единичных и коротких отростков, которые появляются после активации в течение первой секунды в результате давления изнутри на плазматическую мембрану быстро образующихся активных филаментов;
- сфероцит (С) — поздняя стадия изменения формы тромбоцита, это клетки с четкими контурами, при любом их положении характеризуются зеленоватым, достаточно ярким блеском и отношением ширины к длине 0,6–1,0;
- сфероэхиноцит (СЭ) — поздняя стадия изменения формы тромбоцита, который становится более сферичным с большим количеством преимущественно длинных отростков.

Сумма активных форм тромбоцитов (САФТ) определялась путем сложения ДЭ, С, СЭ.

В этом же препарате подсчитывали число агрегатов разного размера (т.е. содержащих по 2, 3, 4, 5 и т.д. кровяных пластинок), приходящихся на 500 свободных тромбоцитов. Результат оценивали по распределению агрегатов разного размера, приходящихся на 100 свободных тромбоцитов. Анализ полученных результатов агрегатогаммы суммированы в виде двух величин: числа агрегатов малого размера, содержащих по 2–3 тромбоцита, и числа агрегатов среднего и большого размера, содержащих по 4 и более тромбоцитов.

Оценка степени агрегации осуществлялась также и по относительному числу всех тромбоцитов, вовлеченных в агрегационную реакцию.

В качестве группы контроля для сопоставления результатов исследования было обследовано 15 здоровых мужчин в возрасте от 35 до 50 лет (средний возраст $44,4 \pm 3,8$ года).

Для статистической обработки полученных данных использовали программы Excel и Statistica.

Результаты и обсуждение

При оценке таких показателей, как возраст и давность заболевания, было выявлено, что группы с пароксизмальной и персистирующей формами ФП были сопоставимы между собой (табл. 2).
По данным литературы пароксизмальная форма ФП переходит в персистирующую и имеет более длительное течение [4, 12]. Однако в нашей работе такая закономерность не выявлена.

Большинство обследуемых больных имели традиционные факторы риска развития ФП, которые представлены в табл. 3.
Достоверных различий по факторам риска в группах пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП выявлено не было. Однако необходимо отметить, что важным фактором риска ФП является гипертоническая болезнь. Также отмечалось, что пациенты с пароксизмальной формой ФП имели склонность к гиперхолестеринемии, связанную, по нашему мнению, с отсутствием приема гиполипидемических препаратов.
При определении степени тяжести и клинических проявления по шкале EHRA было выявлено, что пациенты с персистирующей формой ФП имеют более высокую степень ограничения повседневной активности, однако различия не достоверны ($p < 0,05$) (рис. 1).

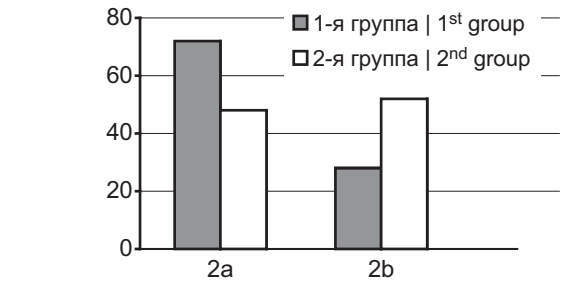


Рис. 1. Распределение пациентов по шкале EHRA (%)
Fig. 1. Distribution of patients on the EHRA scale (%)

Перед принятием решения о необходимости профилактики ТЭО у каждого пациента проведена оценка риска развития данного осложнения по Шкале CHA2DS2-VASc (табл. 4).
Однако было выявлено достоверно, что пациенты с персистирующей формой ФП имеют более высокий риск ТЭО по сравнению с пациентами 1-й группы. Всем обследуемым была показана ПОАК, которая была назначена. Апиксабан принимали 85% обследуемых и 15% — ривароксабан. На момент обследования группы были сопоставимы по длительности приема ПОАК ($10,2 \pm 2,3$ и $11,1 \pm 2,3$ мес., $p < 0,05$).
Для оценки риска кровотечения пациенты оценивались по шкале HAS-BLED (рис. 2). У обследованных пациентов риск кровотечения по шкале HAS-BLED не пре-

Таблица 2. Основные характеристики групп обследованных
Table 2. Main characteristics of the examined groups

Показатели Indicators	1-я группа (пароксизмальная форма ФП) 1st group (paroxysmal form of atrial fibrillation)	2-я группа (персистирующая форма ФП) 2nd group (persistent form of atrial fibrillation)
Мужчины, n Men, n	25	25
Средний возраст на момент обследования, годы Average age at the time of examination, years	60,4 ± 1,8	64,7 ± 2,1
Давность фибрилляции предсердий на момент обследования, годы Duration of atrial fibrillation at the time of examination, years	6,32 ± 0,76	5,76 ± 0,90

Примечание: достоверных различий не выявлено.
Note : No significant differences were found.

Таблица 3. Факторы риска развития ФП
Table 3. Risk factors for the development of AF

Признак Sign	1-я группа (пароксизмальная форма ФП) 1st group (paroxysmal form of atrial fibrillation)	2-я группа (персистирующая форма ФП) 2nd group (persistent form of atrial fibrillation)
Курение Smoking	16	12
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	36	20
Гипертоническая болезнь Hypertension	100	100
Отягощенная наследственность по ФП Burdened heredity by AF	20	24
ИМТ > 29 кг/м² BMI > 29 kg/m²	20	16

Примечание: достоверных различий не выявлено.
Note : No significant differences were found

Таблица 4. Распределение баллов по Шкале CHA2DS2-VASc у обследованных пациентов

Table 4. Distribution of CHA2DS2-VASc points in the examined patients

Баллы Points	1-я группа (пароксизмальная форма ФП), %	2-я группа (персистирующая форма ФП), %
1	68*	32
2	24**	64
3	4	4
4	4	0

Примечание: * — разница между группами $p < 0,02$, ** — разница между группами $p < 0,01$.
Note: * — difference between groups $p < 0.02$, ** — difference between groups $p < 0.01$.

Таблица 5. Оценка внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных с фибрилляцией предсердий на фоне приема пероральных антикоагулянтов

Table 5. Assessment of intravascular platelet activation in patients with atrial fibrillation while taking oral anticoagulants

Показатель Indicator	1-я группа (пароксизмальная форма ФП)	2-я группа (персистирующая форма ФП)	Здоровые лица Healthy individuals
Дискоциты, % Discocytes, %	82,6 ± 4,8	81,2 ± 2,5	87,4 ± 6,0
Дискоэхиноциты, % Discocochinocytes, %	17,3 ± 3,6	18,4 ± 4,3	10,2 ± 3,2
Сумма активных форм тромбоцитов, % The sum of the active forms of platelets	18,7 ± 3,7	19,1 ± 5,5	13,2 ± 4,0
Количество тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты The number of platelets involved in aggregates	7,4 ± 0,8	7,2 ± 1,2	7,0 ± 0,5
Количество малых агрегатов (по 2–3 тромбоцита) The number of small aggregates (2-3 platelets)	3,6 ± 0,34	3,4 ± 0,80	3,4 ± 0,42
Число средних и больших агрегатов The number of medium and large aggregates	0,12 ± 0,08	0,09 ± 0,06	0,10 ± 0,10

Примечание: достоверных различий в группах не выявлено.
Note: No significant differences were found in groups.

вышал 3 баллов. За время наблюдения в течение года геморрагических осложнений не зарегистрировано.

Изменение внутрисосудистой активности тромбоцитов у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК представлено в табл. 5.

На фоне приема ПОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий сохраняется склонность к повышению показателя активных форм тромбоцитов по сравнению со здоровыми, однако различия были не достоверны. Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, количество малых и больших агрегатов были в пределах нормы.

В настоящей работе проводилось изучение и сравнительный анализ факторов риска развития ФП и изменение тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

Результаты исследования показали, что все обследуемые пациенты имели сопутствующую ГБ. Было выявлено, что на фоне приема пероральных антикоагулянтов во всех обследуемых группах количество тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, были в пределах нормы. Однако имеется тенденция к повышению активных форм тромбоцитов, что является риском тромбообразования.

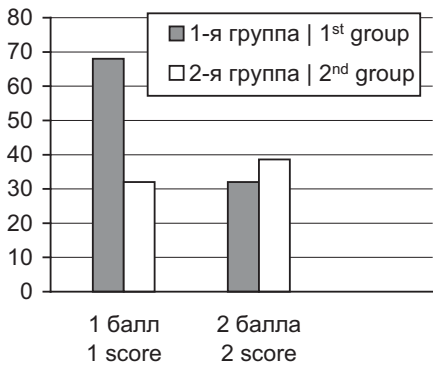


Рис. 2. Распределение баллов по шкале HAS-BLED у обследованных пациентов (%)
Fig. 2. Distribution of points on the HAS-BLED scale in the examined patients (%)

Заключение

На фоне приема пероральных антикоагулянтов прямого действия показатели количества тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, у обследуемых пациентов с фибрилляцией предсердий были в пределах нормы. Однако склонность к повышению активных форм тромбоцитов у данных пациентов может повысить риск тромбообразования при отмене препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аракелян М.И., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. [Arakelyan M.G., Bocheria L.A., Vasilieva E.Yu., et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *In Russian journal of cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594

2. Ревিশвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации. Москва; 2017:201. [Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: clinical recommendations. Moscow; 2017:201. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL:

- http://www.infarkt.ru/d38025/d/2017_diagnostics_i_lecheniye_fibrillyatsii_predserdiy.pdf?ysclid=lvp36je8ib607480453
3. Kirchhof P., Lip G.Y., Van Gelder I.C. et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options — a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012;14(1):8–27. DOI: 10.1093/eurpace/eur241
 4. Ozcan C., Strom J.B., Newell J.B. et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation and its impact on long-term survival in patients with supraventricular arrhythmias. *Europace*. 2014;16(10):1508–14. DOI: 10.1093/eurpace/euu129
 5. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. et al. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew Paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516–21. DOI: 10.1136/heart.86.5.516
 6. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012;9(2):5–13. [Filatov A.G., Tarashvili E.G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Annals of arrhythmology*. 2012;9(2):5–13. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://arrhythmology.pro/files/pdf/AA_02_2012_005-013.pdf
 7. Колбин А.С., Мосикян Б.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018;(92):42–48. [Kolbin A.S., Mosikyan B.A., Tatarsky B.A. Socio-economic burden of atrial fibrillation in Russia: dynamics over 7 years (2010–2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):42–48. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/109>
 8. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М. и др. Динамика применения антиагрегационных препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. *Клиническая медицина*. 2017; 23(3):116–126. [Melekhov A.V., Gendlin G.E., Alekseeva E.M. et al. Dynamics of the use of antiplatelet drugs in patients with atrial fibrillation: own data and a review of the edematous registers. *Clinical Medicine (Russian journal)*. 2017; 23(3):116–126. (In Russian)] [Electronic resource]. URL: <https://medjrf.com/0869-2106/article/download/38375/25659>
 9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. The Task Force for the 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 Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
 10. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘research perspectives in AF’. *Eur. Heart J.* 2009;30(24):2969–77c. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp235
 11. Abed H.S., Samuel C.S., Lau D.H. et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):90–100. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.08.043
 12. Bapat A., Anderson C.D., Ellinor P.T. et al. Genomic basis of atrial fibrillation. *Heart*. 2018;104(3):201–206. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-311027
 13. Gallagher C., Hendriks J.M.L., Elliott A.D. et al. Alcohol and incident atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017;246:46–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.133
 14. Huxley R.R., Misialek J.R., Agarwal S.K. et al. Physical Activity, Obesity, Weight Change, and Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014;7(4):620–5. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001244
 15. Liu T., Korantzopoulos P., Xu G. et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2011;13(3):346–54. DOI: 10.1093/eurpace/euq407
 16. Mitchell G.F., Vasan R.S., Keyes M.J. et al. Pulse Pressure and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2007;297(7):709–715. DOI: 10.1001/jama.297.7.709
 17. Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L. et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.590257
 18. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанное совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4701. [2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701
 19. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Федорова Д.Н. Когнитивная дисфункция на фоне фибрилляции предсердий: клинико-патогенетические ассоциации, диагностика и профилактика, аспекты применения антикоагулянтной терапии. *Кардиология*. 2019;59(10):66–77. [Kobalava Z.D., Lazarev P.V., Fedorova D.N. Cognitive Dysfunction at the Background of Atrial Fibrillation: Clinical-Pathological Aspects, Diagnostics and Prevention, Issues of the Application of Anticoagulant Therapy. *Kardiologia*. 2019;59(10):66–77. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n612
 20. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm A.J. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2010;31(19):2369–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
 21. Renda G., Ricci F., Giugliano R.P. et al. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(11):1363–1371. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.038
 22. Sherman D.G., Kim S.G., Boop B.S. et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the atrial fibrillation follow-up investigation of sinus rhythm management (AFFIRM) study. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(10):1185–91. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1185
 23. Шитикова А.С. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активности тромбоцитов. 1996:17. [Shitikova A.S. Morphological assessment of increased intravascular platelet activity. 1996:17. (In Russian)].

Поступила 22.04.2024

Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

Бобылева Татьяна Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, доцент кафедры терапии неотложных состояний Филиала ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в г. Москве Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0002-7811-1371>

Ткаченко Сергей Борисович — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Information about the authors

Tatyana A. Bobyleva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia

Sergey B. Tkachenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, corresponding member of RAS, Chief of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia

Шилкина Н.П.¹, Юнонин И.Е.¹, Дряженкова И.В.¹, Бутусова С.В.², Ильин М.В.¹, Четвертакова Ж.Е.¹

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

²ГБКУЗ Ярославской области «Центральная городская больница», Ярославль, Россия

В настоящее время ревматические болезни относятся к группе иммуновоспалительных заболеваний, в патогенезе которых эндотелиальная дисфункция играет значительную роль. **Цель** исследования: представить гетерогенный патогенез развития иммунного воспаления, проследить звенья патогенеза и роль эндотелиальной дисфункции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. **Материал и методы.** Обследовано 144 больных: 80 больных ревматоидным артритом (РА) и 64 — системной красной волчанкой (СКВ). Проведено определение ревматоидного фактора (РФ) IgG, С-реактивного белка (СРБ), молекулы адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1), антигена фактора фон Виллебранда (АГ ФВ), эндотелина-1 (ЭТ-1), количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) путем подсчета в камере Горяева. **Результаты.** У больных РА и СКВ выявлены признаки дисфункции эндотелия, о чем свидетельствуют значительные различия среди показателей активации эндотелия по сравнению с контрольной группой. Содержание ЭТ-1 было ниже у больных РА — 2,54 [0,09; 3,51] фмоль/мл, в сравнении с данным показателем 5,96 [0,20; 9,54] фмоль/мл у больных СКВ, в контроле — 0,46 [0,34; 0,56] фмоль/мл, $p < 0,05$. Содержание sVCAM-1 при РА соответствовало 1929 [1297,6; 2739,6] нг/мл, в группе СКВ — 1497,3 [919,6; 2348,6] нг/мл, в группе контроля — 750 [250; 890] нг/мл, $p < 0,01$. Достоверно выше было количество ДЭ. Отмечено повышение уровня ИЛ-8 в группе РА до 414,2 [285; 541] пг/мл, в группе СКВ — 335,2 [280; 398,6] пг/мл, в группе контроля — 208 [206; 211] пг/мл, $p < 0,01$. Имело место повышение содержания СРБ при РА до 19,67 [4,2; 27] мг/л, при СКВ — до 16,5 [10; 22], что достоверно превышало этот показатель в группе контроля — 2,6 [2,2; 3,3], $p < 0,01$. У больных РА и СКВ маркеры активации эндотелия положительно коррелировали с уровнем ревматоидного фактора (РФ) IgG и показателями иммунного воспаления: с увеличением значений СРБ и СОЭ, нарастанием концентрации sVCAM-1, ФВ АГ и количества ДЭ, $p < 0,01$. **Заключение.** Эндотелиальная дисфункция играет значительную роль в патогенезе ревматических болезней, а ее коррекция позволяет осуществить разработку новых терапевтических мишеней и способствовать профилактике осложнений у этой категории больных.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания; эндотелиальная дисфункция; серологические маркеры; тромбовоспаление.

Для цитирования: Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Дряженкова И.В., Бутусова С.В., Ильин М.В., Четвертакова Ж.Е.

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний и коморбидных состояний. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):868–873. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-868-873>

Для корреспонденции: Шилкина Наталия Петровна — e-mail: shilkin39@mail.ru

Nataliya P. Shilkina¹, Igor E. Yunonin¹, Irina V. Dryazhenkova¹, Svetlana V. Butusova², Zhanna E. Chetvertakova¹

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATHOGENESIS OF IMMUNOINFLAMMATORY DISEASES AND COMORBIDITIES

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

²Central City Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

Currently, rheumatic diseases are classified as a group of immune-inflammatory disorders, in which endothelial dysfunction plays a significant role in their pathogenesis. The aim of the study was to present the heterogeneous pathogenesis of immune inflammation, to trace the links of pathogenesis, and to highlight the role of endothelial dysfunction in immune-inflammatory rheumatic diseases. **Material and methods.** A total of 144 patients were examined: 80 with rheumatoid arthritis (RA) and 64 with systemic lupus erythematosus (SLE). The study involved the determination of rheumatoid factor (RF) IgG, C-reactive protein (CRP), soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), von Willebrand factor antigen (vWF Ag), endothelin-1 (ET-1), and the number of desquamated endothelial cells (DEC) counted using a Goryaev chamber. **Results.** Signs of endothelial dysfunction were identified in patients with RA and SLE, as evidenced by significant differences in endothelial activation markers compared to the control group. The level of ET-1 was lower in patients with RA at 2.54 [0.09; 3.51] fmol/ml, compared to 5.96 [0.20; 9.54] fmol/ml in patients with SLE, and 0.46 [0.34; 0.56] fmol/ml in the control group, $p < 0.05$. The level of sVCAM-1 in RA was 1929 [1297.6; 2739.6] ng/ml, in the SLE group it was 1497.3 [919.6; 2348.6] ng/ml, and in the control group it was 750 [250; 890] ng/ml, $p < 0.01$. The number of DEC was significantly higher. An increase in IL-8 levels was noted in the RA group at 414.2 [285; 541] pg/ml, in the SLE group at 335.2 [280; 398.6] pg/ml, and in the control group at 208 [206; 211] pg/ml, $p < 0.01$. There was an increase in CRP levels in RA up to 19.67 [4.2; 27] mg/l, and in SLE up to 16.5 [10; 22], which significantly exceeded the control group value of 2.6 [2.2; 3.3], $p < 0.01$. In patients with RA and SLE, markers of endothelial activation positively correlated with the level of RF IgG and indicators of immune inflammation: with increasing values of CRP and ESR, rising concentrations of sVCAM-1, vWF Ag, and the number of DEC, $p < 0.01$. **Conclusion.** Endothelial dysfunction plays a significant role in the pathogenesis of rheumatic diseases, and its correction may lead to the development of new therapeutic targets and help prevent complications in this patient category.

Keywords: immune-inflammatory diseases; endothelial dysfunction; serological markers; thrombo-inflammation.

For citation: Shilkina N.P., Yunonin I.E., Dryazhenkova I.V., Butusova S.V., Ilyin M.V., Chetvertakova J.E. Endothelial dysfunction in pathogenesis of immunoinflammatory diseases and comorbidities. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):868–873.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-868-873>

For correspondence: Nataliya P. Shilkina — e-mail: shilkin39@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.03.2024
Accepted 23.04.2024

Ревматические заболевания являются своеобразной моделью для изучения взаимосвязи аутоиммунитета, атеросклероза и артериальной гипертензии [1, 2].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (Coronavirus disease, COVID-19) большое внимание привлекло сходство патогенетических звеньев, в частности, экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений этой вирусной инфекции и иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), что отражено прежде всего в работах академика Е.Л. Насонова [2, 3]. Наиболее тяжелым последствием дисрегуляции иммунитета при ИВРЗ и COVID-19 является развитие так называемого синдрома цитокинового шторма, который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром, а при ИВРЗ — синдром активации макрофагов [3].

Эндотелиальная дисфункция обычно определяется как дефектный синтез и высвобождение эндотелием оксида азота (NO), который способствует расширению кровеносных сосудов [4]. Поражение эндотелия характеризуется связыванием иммунных комплексов и аутоантител с эндотелием, что приводит к повышению антифибринолитической активности и свертываемости крови, сужению сосудов и развитию атеросклероза.

В процессе развития пандемии COVID-19 вскрылось большое число новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, среди которых важную позицию занимают ИВРЗ. В настоящее время установлено, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИВРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [2,3].

Цель исследования: представить гетерогенный патогенез развития иммунного воспаления, проследить звенья патогенеза и роль эндотелиальной дисфункции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.

Материал и методы

Исследование проведено с участием 144 больных. Из них — 80 пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА), в возрасте от 19 до 62 лет. Диагноз РА был поставлен в соответствии с диагностическими критериями ACR/EULAR, 2010. Степень активности РА определяли при помощи клинических и лабораторных критериев. У 47 (58,8%) больных зарегистрирована I степень активности заболевания, у 24 (30%) — II, у 9 (11,2%) — III степень активности. Все пациенты характеризовались медленно прогрессирующим течением, серопозитивными были 42 (52,5%) человека, серонегативными — 38 (47,5%). Все пациенты получали мето-

трекстат в средней дозе 15 мг в неделю и фолиевую кислоту 10 мг в неделю.

Диагноз системной красной волчанки (СКВ) устанавливали согласно диагностическим критериям Американской ревматологической ассоциации. Степень активности СКВ определяли с использованием индекса шкал SLAM и SLEDAI 2K. Общее количество больных СКВ — 64 человека, из них: 6 (9,4%) больных с III степенью активности, 24 (37,5%) пациента со II степенью активности, 34 (53,1%) человека с I степенью активности процесса. Пациенты получали терапию метилпреднизолоном в средней дозе 10 мг в сутки.

Группу контроля составили 28 практически здоровых лиц. Группы больных и контроля рандомизированы по полу и возрасту.

Иммуноферментный анализ использован для определения содержания С-реактивного белка (СРБ), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), антигена фактора фон Виллебранда (АГ ФВ), интерлейкина-8 (ИЛ-8), ревматоидного фактора (РФ) IgG, эндотелина-1 (ЭТ-1). Для подсчета десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) $\times 10^4/\text{л}$ использовали метод J. Hladovec (1978). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ Statistica 9.0 и Microsoft Excel. Данные исследований представлены в виде $\text{Mean} \pm \text{SD}$. При однофакторном анализе для протяженных величин применялся парный t-тест Стьюдента. Параметры, распределение вариационного ряда которых не подчиняется закону нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов. В случае ненормального распределения сравнивались протяженные переменные в двух группах с помощью теста Mann–Whitney. Для определения взаимосвязи явлений использовался коэффициент ранговой корреляции Spearman (R).

Результаты

В ходе исследования была выполнена оценка маркеров воспаления в исследуемых группах. Полученные результаты однозначно свидетельствуют, что у больных РА и СКВ содержание ИЛ-8, РФ и СРБ было достоверно выше, чем в группе контроля. Так, содержание ИЛ-8 в группе РА было 414,2 [285; 541] пг/мл, в группе СКВ 335,2 [280; 398,6] пг/мл, в группе контроля — 208 [206; 211] пг/мл, $p < 0,01$. Содержание СРБ в плазме крови при РА достигало 19,67 [4,2; 27] мг/л, при СКВ этот показатель был несколько ниже и составил 16,5 [10; 22] мг/л, что достоверно отличалось от группы контроля — 2,6 [2,2; 3,3] мг/л, $p < 0,01$. Уровень РФ IgG у пациентов с РА равнялся 39,2 [12,2; 87,7] МЕ/мл, у больных СКВ — 20,6 [10,8; 87,2] МЕ/мл,

в группе контроля значения РФ были 4 [2; 5] МЕ/мл, $p < 0,01$. Показатели СОЭ у пациентов основных групп превышали значения контроля. При СКВ значения составили 24 [21; 29] мм/ч, при РА — 25 [21; 34] мм/ч, в контроле — 6 [5; 6,5], $p < 0,01$.

При проведении анализа взаимосвязи между степенью активности воспалительного процесса у больных СКВ и РА, определяемой по клиническим шкалам, и лабораторными показателями получены достоверные положительные корреляции (табл. 1 и 2). Так, уровень СРБ у больных РА при 1-й степени активности составил 19 [18; 23] мг/мл, а при 3-й степени этот показатель возрос до 102 [94; 114] мг/мл. Аналогичная ситуация отмечалась и у больных СКВ.

У больных РА и СКВ выявлены признаки дисфункции эндотелия, о чем свидетельствуют значительные различия среди показателей активации эндотелия по сравнению с контрольной группой. Содержание ЭТ-1 было ниже у больных РА и составило 2,54 [0,09; 3,51] фмоль/мл, в сравнении с больными СКВ, у которых этот показатель был 5,96 [0,20; 9,54] фмоль/мл, в контроле — 0,46 [0,34; 0,56] фмоль/мл, $p < 0,05$. Содержание sVCAM-1 при РА равнялось 1929 нг/мл [1297,6; 2739,6], в группе СКВ — 1497,3 [919,6; 2348,6] нг/мл, в группе контроля — 750 нг/мл [250; 890], $p < 0,01$. Концентрация АГ ФВ в плазме крови у пациентов с СКВ была 1,4 [0,52; 2,3] МЕ/мл и не отличалась от больных РА, у которых составила 1,4 [0,83; 1,91] МЕ/мл, в контроле — 0,61 [0,31; 0,78] МЕ/мл (рис. 1, 2).

Количество ДЭ было достоверно выше у больных РА — $5 [2; 7] \times 10^4$ /л, у больных СКВ $6,0 [4,0; 9,0] \times 10^4$ /л, в группе контроля — $2,0 [1,0; 3,0] \times 10^4$ /л, $p = 0,003$. При проведении корреляционного анализа выявлено,

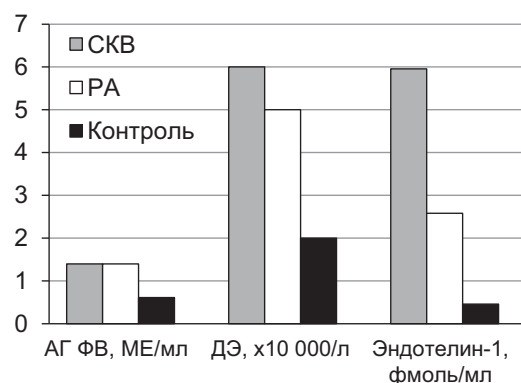


Рис. 1. Концентрация антигена фактора фон Виллебранда, эндотелина 1 и количество десквамированного эндотелия

Fig. 1. Concentration of von Willebrand factor antigen, endothelin 1, and the amount of desquamated endothelium

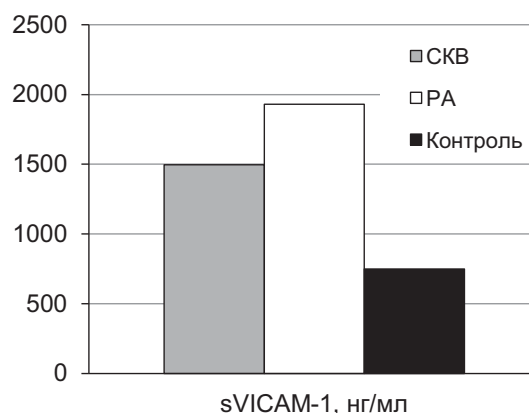


Рис. 2. Уровень сосудистой молекулы адгезии 1-го типа (sVCAM-1)

Fig. 2. Level of vascular adhesion molecule type 1 (sVCAM-1)

Таблица 1. Показатели воспалительного процесса в зависимости от степени активности СКВ, $n = 64$

Table 1. Indicators of the inflammatory process depending on the degree of activity of SLE, $n = 64$

Показатель Indicator	I степень активности, $n = 34$ Degree I activity, $n = 34$	II степень активности, $n = 24$ Degree II activity, $n = 24$	III степень активности, $n = 6$ Degree III activity, $n = 6$	p
СОЭ (мм/ч) ESR (mm/h)	18 [17; 18,5]	24, 5 [22; 25,5]	39 [35; 64]	0,002
СРБ (мг/мл) CRP (mg/ml)	10,2 [9,2; 12]	21 [17; 24]	43 [30,2; 65,8]	0,001
РФ IgG (МЕ/мл) RF IgG (IU/ml)	15,4 [5,8; 30,8]	49,8 [15,5; 112,4]	240 [201,2; 260]	0,05
ИЛ-8 (пг/мл) IL-8 (pg/ml)	352,5 [290; 375,9]	307,8 [273,9; 396,8]	344,2 [248,4; 466,0]	0,69
SLAM	5 [4; 5]	15 [14; 16]	22 [22; 23]	0,001
SLEDAI 2K	3 [3; 3]	11 [10; 12]	17 [16; 18]	0,001

Таблица 2. Показатели воспалительного процесса в зависимости от степени активности РА, $n = 80$

Table 2. Indicators of the inflammatory process depending on the degree of activity of RA, $n = 80$

Показатель Indicator	I степень активности, $n = 47$ I degree of activity, $n = 47$	II степень активности, $n = 24$ II degree of activity, $n = 24$	III степень активности, $n = 9$ III degree of activity, $n = 9$	p
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	21 [19; 23]	32 [27; 34]	52,5 [49; 56]	0,001
СРБ, мг/мл CRP, mg/ml	19 [18; 23]	45 [42; 46]	104 [95; 113]	0,001
РФ IgG, МЕ/мл RF IgG, IU/ml	14,2 [12,2; 15,5]	76,1 [39; 102,7]	135,4 [86,3; 246]	0,001
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/ml	392 [292; 543,6]	507,3 [363,3; 584,9]	537,4 [384; 547]	0,63
DAS28	2,4 [2,4; 2,4]	3,6 [3,4; 3,8]	5,4 [5,2; 5,4]	0,001

что у больных РА и СКВ маркеры активации эндотелия положительно коррелировали с уровнем ревматоидного фактора (РФ) IgG и показателями иммунного воспаления. С увеличением значений СРБ и СОЭ отмечался достоверный рост концентрации sVCAM-1, ФВ АГ и количества ДЭ.

Таким образом, у больных СКВ и РА присутствует дисфункция эндотелия. Уровни антигена фактора фон Виллебранда и количество десквамированных эндотелиоцитов достоверно не отличаются при данных заболеваниях. А концентрация молекулы sVCAM-1 и содержание ЭТ-1 в плазме крови показали существенные различия при данных заболеваниях.

Обсуждение

Нормально функционирующий эндотелий регулирует кровоток, позволяет транспортировать малые молекулы, реагирует на сигналы, связанные с воспалительным процессом [5]. Эндотелиальная активация обычно происходит в ответ на воспалительные раздражители и характеризуется повышением регуляции экспрессии внутриклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и Е-селектина в эндотелиальных клетках (ЕС) [6]. Сывороточные концентрации растворимого ICAM-1, VCAM-1 коррелируют с такими маркерами активности процесса, как скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок [7], а также с окислительным стрессом и воспалительными маркерами [8].

Показана роль эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), которые представляют собой гетерогенную популяцию клеток-предшественников, способных дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, участвующие в сосудистом гомеостазе, неоваскуляризации и восстановлении эндотелия. Интерстициальные поражения легких, неврологические расстройства, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания являются коморбидными состояниями РА [9].

Наиболее изучены изменения ЭПК при РА и СКВ. Получены данные, что РА связан со снижением ЭПК и модификацией их функции. Предполагается, что на взаимосвязь между ЭПК и РА могут влиять специфические характеристики РА, такие как длительность заболевания, статус активности и лечение. Уровни ЭПК, по-видимому, связаны также с внесуставными осложнениями и последствиями РА: атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и интерстициальными заболеваниями легких. Функциональная модификация ЭПК, вероятно, является биомаркером, связанным с патологическим прогрессированием РА, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, могут ли конкретные вмешательства, которые влияют на роль ЭПК в сохранении функции эндотелия при РА, служить новыми терапевтическими стратегиями.

Получены данные, что ЭПК участвуют в поддержании эндотелиальной целостности и постнатальной неоваскуляризации тканей взрослого организма. Эти клетки не только увеличивают неоваскуляризацию тканей

после травмы/повреждения, но и являются потенциальными кандидатами для терапевтического ангиогенеза [3, 10, 11]. Эндотелиальной дисфункции при РА способствуют и повышенные уровни TNFα [12].

Отмечено, что при РА гипертензия, эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление проявляются у пациентов как взаимно усиливающая триада, усугубляющая сердечно-сосудистый риск [13]. ЭПК, которые играют решающую роль в восстановлении сосудов, неоваскуляризации и поддержании функции эндотелия, количественно и функционально снижаются у пациентов с СКВ [14].

Повреждение эндотелиальных клеток при системных аутоиммунных ревматических болезнях может привести к развитию почечной дисфункции [15]. У пациентов с СКВ большинство клинических проявлений имеют общий сосудистый компонент, спровоцированный эндотелиальной дисфункцией. Активация эндотелиальных клеток происходит как в артериальной, так и в венозной системе, а высокая плотность сосудов почек объясняет неблагоприятные исходы СКВ при волчаночном нефрите. Повреждение почек в свою очередь оказывает отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему, усугубляя факторы риска таких сердечно-сосудистых проявлений, как гипертензия, инсульт и коронарный синдром [16].

Нарушения иммунной системы при СКВ, которые способствуют развитию гипертензии и сосудистой дисфункции, были подтверждены в эксперименте на пристановой модели волчанки [17].

Неконтролируемые гиперкоагуляция и воспаление («тромбовоспаление»), представляющие собой независимые, но тесно связанные патологические процессы, составляют основу патогенеза широкого спектра заболеваний и осложнений, в том числе при ИВРЗ, с развитием потенциально смертельных повреждений внутренних органов.

Существование тесной взаимосвязи между факторами внешней среды, генетическими дефектами свертывания крови и компонентов комплемента, воспалением и аутоиммунитетом в качестве патогенетических механизмов микротромбоза привлекает особое внимание к изучению тромботической микроангиопатии при ИВРЗ, в первую очередь при СКВ, антифосфолипидном синдроме и склеродермическом почечном кризе [2, 3, 18]. Следует отметить, что тромботический микроваскулит также является и самым типичным проявлением сосудистых поражений, вызванных COVID-19 [2, 18, 19]. Выявление эндотелиальной дисфункции у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями на ранних стадиях, направленное на разработку новых терапевтических мишеней, может способствовать профилактике сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных [13]. Наличие гипертрофического синдрома при COVID-19 служит показанием, хотя и незарегистрированным, для назначения новых противовоспалительных препаратов, которые в течение последних лет широко применялись для лечения ИВРЗ [1, 2].

В процессе развития пандемии COVID-19 вскрылось большое число новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, среди которых важную позицию занимают ИБПЗ. В настоящее время установлено, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, часть из которых характерны для ИБПЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека.

Таким образом, функциональная роль эндотелия разнообразна: барьерная, транспортная, функция восстановления сосудов, ангиогенеза, тромборегуляции, вазорегуляции, метаболическая и иммунная функция [19]. Эти исследования в перспективе могут иметь значение для расширения представлений о роли аутоиммунных механизмов патогенеза «критических» нарушений гемостаза при заболеваниях человека, разработки новых подходов к терапии не только у пациентов с орфанной патологией, но и широко распространенными заболеваниями человека [2].

Заключение

Иммунный ответ и хроническое воспаление, характерные для иммуновоспалительных ревматических заболеваний, могут индуцировать активацию эндотелия, его повреждение и дисфункцию. Интерстициальные поражения легких, неврологические расстройства, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания при ИБПЗ следует рассматривать как коморбидные состояния. Существование общих иммунопатологических механизмов и подходов к фармакотерапии при ИБПЗ и COVID-19 позволяет осуществить разработку новых терапевтических мишеней и способствовать профилактике осложнений у этой категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60–77. [Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology science and practice*. 2016;54(1):60–77. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
2. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4–14. [Nasonov E.L., Reshetniak T.M., Alekberova Z.S. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: a link between thrombosis and autoimmunity. *Therapeutic archive*. 2020;92(5):4–14. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000697
3. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):537–550. [Nasonov E.L. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):537–550. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200799
4. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J. Clin. Investig.* 1997;100:2153–2157. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77

5. Quick S., Moss J., Rajani R.M. et al. Vessel for change: endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease. *Trends Neurosci.* 2021;44:289–305.
6. Silverman M.D., Haas C.S., Rad A.M. et al. The role of vascular cell adhesion molecule 1/very late activation antigen 4 in endothelial progenitor cell recruitment to rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1817–1826.
7. Klimiuk P., Sierakowski S., Latosiewicz R. et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61:804–809.
8. Salem H.R., Zahran E.S. Vascular cell adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity, oxidative stress, and systemic inflammation. *Saudi Med. J.* 2021; 42(6):620–628. DOI: 10.15537/smj.2021.42.6.20200753
9. Maiuolo J., Muscoli C., Gliozzi M. et al. Endothelial dysfunction and extra-articular neurological manifestations in rheumatoid arthritis. *Biomolecules*. 2021;11:81.
10. Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Эндотелиальные прогениторные клетки и неоваскулогенез. *Успехи современной биологии*. 2012;132(1):69–76. [Poveshchenko O.V., Poveshchenko A.F., Kononkov V.I. Endothelial progenitor cells and neovaskulogenez. *Successes of contemporary biology*. 2012;132(1):69–76. (In Russian)].
11. Komici K., Perna A., Rocca A. et al. Endothelial progenitor cells and rheumatoid arthritis: response to endothelial dysfunction and clinical evidences. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(24):13675. DOI: 10.3390/ijms222413675
12. Akhmedov A., Crucet M., Simic B. et al. TNF α induces endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis via LOX-1 and arginase 2: reversal by monoclonal TNF α antibodies. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(1):254–266. DOI: 10.1093/cvr/cvab005
13. Anyfanti P., Gavrilaki E., Douma S. et al. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: the role of hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2020;22(8):56. DOI: 10.1007/s11906-020-01064-y
14. Anselm M., Jerry K., Yen Chan. Endothelial function and endothelial progenitor cells in systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022;18(5):286–300. DOI: 10.1038/s41584-022-00770-y
15. Yada N., Yoshimoto K., Kawashima H. et al. Plasma level of von Willebrand factor propeptide at diagnosis: a marker of subsequent renal dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020 Jan-Dec. DOI: 26:1076029620938874
16. Mancardi D., Arrigo E., Cozzi M. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk in lupus nephritis: New roles for old players? *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(2):e13441. DOI: 10.1111/eci.13441
17. McClung D.M., Kalusche W.J., Joneset K.E. et al. Hypertension and endothelial dysfunction in the pristane model of systemic lupus erythematosus. *Physiol. Rep.* 2021;9(3):e14734. DOI: 10.14814/phy2.14734
18. Хирманов В.Н. COVID-19 как системное заболевание. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(1):5–15. [Khirmanov V.N. COVID-19 as systemic disease. *Clinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2021;30(1):5–15. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
19. Becker R.C. Editorial. COVID19associated vasculitis and vasculopathy. *J. Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50:499–511. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15

Поступила 21.03.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторах

Шилкина Наталья Петровна — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3982-7588>

Юнонин Игорь Евгеньевич — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0515-4362>

Дряженкова Ирина Валентиновна — д-р мед. наук, доцент кафедры гигиены ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6263-7435>

Бутусова Светлана Васильевна — канд. мед. наук, заведующая поликлиникой №1 ГБУЗ ЯО КБ №1, <https://orcid.org/0009-0000-0962-8441>

Ильин Михаил Витальевич — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой терапии им. профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>

Четвертакова Жанна Евгеньевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0171-9482>

Information about the authors

Nataliya P. Shilkina — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3982-7588>

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

Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0515-4362>

Irina V. Dryazhenkova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hygiene, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6263-7435>

Svetlana V. Butusova — Candidate of Medical Sciences, Head of polyclinic No. 1, Central City Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-0962-8441>

Mikhail V. Ilyin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapy named after Professor E.N. Dormidontov, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>

Zhanna E. Chetvertakova — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0171-9482>

© ЩЕРБИНИНА Н.В., ШИРОКОВ Е.А., 2024

Щербинина Н.В.¹, Широков Е.А.²**ИНФЕКЦИОННЫЙ ФАКТОР В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**¹АНО ВО «Российский новый университет», Москва, Россия²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

В представленной работе, основанной на исследованиях академика РАН Г.П. Ступакова, показано значение персистенции патогенов вирусной, бактериальной и грибковой природы, вызывающих иммунодефицитные, иммунопатологические и аутоиммунные реакции в организме человека. Это приводит к хроническим воспалительным, деструктивным и иным изменениям в органах и системах, раскрывает причинность развития хронических заболеваний и обосновывает положение о том, что широкий спектр хронических заболеваний человека представляет собой органораспространенный полисистемный тропнофиксированный хронический инфекционный процесс. Для уточнения распространенности персистирующих вирусных инфекций обследовали 210 практически здоровых студентов колледжа и университета в возрасте от 15 до 23 лет (случайная выборка). Для диагностики использовали метод электронной органометрии (электропунктурная диагностика по методу Р. Фолля), представлены механизмы формирования патологических изменений при этиологическом и патогенетическом единстве и многоликости клинических проявлений, обосновано этиотропное лечение, направленное на элиминацию патогенов, нормализацию функции врожденного иммунитета с дополнительным применением патогенетического лечения.

Ключевые слова: хронические заболевания; персистенция патогенов; дисфункция регуляторных систем; воспаление; иммунитет.

Для цитирования: Щербинина Н.В., Широков Е.А. Инфекционный фактор в этиологии и патогенезе хронических заболеваний. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):874–879. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-874-879>

Для корреспонденции: Широков Евгений Алексеевич — e-mail: Evg-747747@yandex.ru

Nina V. Shcherbinina¹, Evgeny A. Shirokov²**INFECTIOUS FACTOR IN ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CHRONIC DISEASES**¹Russian New University, Moscow, Russia²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

In the presented work, based on the research of Academician of the Russian Academy of Sciences G.P. Stupakov, the significance of the persistence of pathogens of viral, bacterial, and fungal nature that cause immunodeficient, immunopathological, and autoimmune reactions in the human body is demonstrated. This leads to chronic inflammatory, destructive, and other changes in organs and systems, revealing the causality of chronic disease development and substantiating the position that a wide range of chronic diseases in humans represents an organ-distributed, polysystemic, tropically-fixed chronic infectious process. To clarify the prevalence of persistent viral infections, 210 practically healthy college and university students aged 15 to 23 years (random sampling) were examined. The method of electronic organometry (electropuncture diagnostics according to R. Foll's method) was used for diagnosis. The mechanisms of pathological changes formation are presented within the etiological and pathogenetic unity and multifaceted clinical manifestations, and etiotropic treatment aimed at pathogen elimination and normalization of innate immune function is justified, with the additional application of pathogenetic treatment.

Key words: chronic diseases; pathogen persistence; dysfunction of regulatory systems; inflammation; immunity.

For citation: Shcherbinina N.V., Shirokov E.A. Infectious factor in etiology and pathogenesis chronic diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):874–879. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-874-879>

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 24.04.2024
Accepted 21.05.2024

«От мирозерцания к миропониманию...»
Ступаков Г.П.

Вирусные инфекции ассоциируются с многочисленными хроническими заболеваниями, снижением продолжительности и качества жизни человека. Изучение хронических персистирующих инфекционных процессов (вирусной, бактериальной, грибковой природы) привело к созданию концепции хронических заболеваний человека и нового терапевтического направления в медицине [1, 2]. Пандемия COVID-19 и детальное изучение осо-

бенностей персистенции «новых» коронавирусов лишь подтвердили связь хронических соматических заболеваний с инфекционным фактором [3, 4]. Если для острого периода вирусной инфекции медицинскому сообществу удалось сформулировать сущность основных лечебных стратегий, то затянувшиеся на месяцы и годы хронические формы заболеваний, связанных с вирусной инфекцией, остаются за пределами клинических рекоменда-

ций и не получают объяснения в клинической практике [2, 3, 5].

Нет никаких оснований полагать, что экспансия «новых» вирусов скоро закончится, если многочисленные модификации вирусов отражают новые изменения в биосфере планеты [6]. Развитие хронических форм вирусных инфекций, нарушения реактивности организма человека, формирование аутоиммунных процессов, дисфункция регуляторных систем могут приводить к увеличению числа больных с астеническими, иммунодепрессивными, психоорганическими и другими синдромами, формирующими многочисленные фенотипы хронических заболеваний человека [7–11]. Известно, что поражения нервной системы после коронавирусной инфекции отмечаются почти у всех пациентов, а высокий титр антител к вирусам герпетической группы часто сопутствует картине хронических нейродегенеративных процессов [12, 13]. Не случайной представляется связь персистирующих патогенов с увеличением онкологических, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Еще в 1901–1915 гг. И.И. Мечников сформулировал предположение о связи хронических соматических болезней с микроорганизмами и предположил, что число таких болезней будет увеличиваться: «...со временем удастся открыть паразитов не только при болезнях инфекционного характера, но и при болезнях совершенного другого рода...» [14]. Исследования Г.П. Ступакова и его сотрудников показали, что широкий спектр хронических заболеваний человека представляет собой органораспространенный полисистемный тропнофиксированный хронический инфекционный процесс [15]. Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на этот процесс, играют роль ускорителей-синергистов развития патологических изменений в организме и формирования симптомов, которые принято определять как болезнь.

Инфекционные болезни с типичной клинической картиной острого инфекционного заболевания, известным возбудителем и относительно кратковременным течением не обсуждаются в данной статье.

Инфекционный фактор в этиологических классификациях болезней

Помимо принятых классификаций МКБ-10 и МКБ-11, исследователями предложено множество этиологических и патогенетических классификаций хронических заболеваний: В.М. Дильман, 1987; А.Д. Сперанский, 1935; И.В. Давыдовский, 1969; О.К. Хмельницкий, В.П. Петленко, 1973; И.Г. Беспалко, 1978; Д.С. Саркисов, 1993 [7–11].

Новые научные данные позволяют выделить несколько групп заболеваний, характер которых позволяет знать или предполагать инфекционную этиологию патологического процесса [5].

1. Заболевания с четко выраженной причинностью инфекционного фактора бактериальной, вирусной, грибковой и паразитарной природы (ревматическая лихорадка, инфекционный эндокардит, в том числе септический, миокардиты, миокардитический кардиосклероз, вос-

палительные заболевания системы дыхания, гепатиты, пиелонефриты, простатиты и др.).

2. Заболевания с генетической предрасположенностью и участием инфекционного фактора (хронические заболевания почек, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и др.).

3. Заболевания, предположительно связанные с инфекционным фактором: атеросклероз (рассматривается в своем генезе с нескольких позиций), кардиомиопатия дилатационная (рассматривается как возможная конечная стадия вирусного миокардита), артриты реактивные (связаны с хроническими инфекционными очагами без персистенции возбудителя в структурах суставов), ревматоидный артрит (имеются предположения о значении в заболевании вирусов, в частности, Эпштейна–Барр), антифосфолипидный синдром (предполагается значение инфекционного фактора), гигантоклеточный темпоральный (височный) артериит (предположительно связан с вирусами гриппа, гепатита), узелковый полиартериит (наблюдается при персистировании гепатита В), геморрагический васкулит — болезнь Шенлейна–Геноха (наблюдается при стрептококковых ангинах), волчанка красная системная (связывается с инфекционным фактором).

4. Заболевания сложной этиологии и патогенеза, в развитии которых идентифицирован инфекционный фактор (язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, при которых персистирует *Helicobacter pylori*, инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы и др.).

5. Заболевания неясной этиологии, в патогенезе которых может принимать участие инфекционный фактор (гломерулопатии, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, амилоидоз почек, деменция, почечнокаменная болезнь, остеоартроз и др.).

Таким образом, можно сформулировать основные критерии диагностики хронических соматических заболеваний с высокой вероятностью ассоциированных с инфекционным фактором:

1. В остром периоде заболевание очевидно связано с инфекцией.

2. Хроническое клиническое и субклиническое течение заболевания связано с известным возбудителем.

3. Существуют прямые доказательства присутствия возбудителя при хроническом, вялотекущем заболевании органа или системы (хронический гепатит, туберкулез, пиелонефрит, ревматизм и др.).

4. При воздействии на инфекционный агент отмечается клиническое улучшение или выздоровление.

Обоснование методики исследования

Принципиально важным условием использования любого метода является его достоверность. В данном случае речь идет о достоверности идентификации патогена в организме человека.

Перечень задач для доказательства достоверности работы выдвигает ряд требований к методикам обследования. К ним относятся:

- возможность идентификации этиологического фактора заболевания;
- определение распространенности патологических процессов в разных органах и системах;
- обеспечение достоверности результатов;
- оперативность обследования состояния организма.

Выбранный нами официально зарегистрированный метод электронной органометрии (электропунктурная диагностика по методу Р. Фолля) использовался авторами как вариант выбора по причине своей относительной простоты, высокой информативности и экономичности затрат. Он вовсе не исключает использование любых альтернативных методов, позволяющих решать приведенные выше задачи диагностики. Более детально метод Р. Фолля и его возможности описаны в монографиях и руководствах [16, 17]. Верификация метода электронной органометрии была осуществлена на 120 пациентах с параллельной идентификацией патогенов разными способами:

- выделением возбудителей из крови (плазмы, сыворотки) и других биологических жидкостей и/или посева мазка;
- определением антител к возбудителям реакцией связывания комплемента или иммуноферментным анализом;
- определением генетических компонентов возбудителей с использованием полимеразной цепной реакции [5].

Метод позволяет идентифицировать следующие стадии и формы патоморфологического процесса:

- норма;
- подострый воспалительный процесс;
- острый ограниченный воспалительный процесс;

- острый распространенный воспалительный процесс;
- начальная стадия дистрофического процесса, метаболические нарушения;
- прогрессирующий дистрофический процесс;
- иммунодефицитные и иммунопатологические состояния;
- аутоиммунные процессы.

Для уточнения распространенности персистирующих вирусных инфекций в популяции практически здоровых молодых людей была выполнена следующая работа: обследовали 210 студентов колледжа и университета в возрасте от 15 до 23 лет (случайная выборка). Никто из студентов не имел жалоб на состояние здоровья.

Обследование включало 2 этапа. На первом этапе регистрировались изменения внутренних органов, на втором — выявляли этиологическое начало этих изменений путем использования тест-систем для идентификации возбудителей вирусной (герпес симплекс, герпес зостер, аденовирусы, группа Коксаки-вирусов, вирусы гепатитов, Эпштейна–Барр, вирусы гриппа разных лет и др.) и бактериальной природы (стрептококки гемолитический и вирулентный, стафилококк, золотистый стафилококк, пневмококк, кишечная палочка, протейс, паратиф, сальмонелла, хламидия пневмонии, микобактерия туберкулеза и др.).

Идентификации патогенов методом электронной органометрии и указанными прямыми методами составила 95%, что соответствует равнозначной надежности использованных методов.

Результаты

В первой группе у 17% обследуемых ($n = 210$) патологических изменений органов и систем не зарегистри-

Частота патологических изменений систем, органов и тканей у студентов в возрасте 15–23 лет
Frequency of pathological changes in systems, organs, and tissues among students aged 15–23 years

№	Системы, органы, структуры Systems, organs, structures	Частота встречаемости, % Frequency of occurrence
1.	Физиологическая норма Physiological norm	17
2.	Центральная и вегетативная нервные системы (полушария, кора головного мозга, сегментарная и надсегментарная вегетативные системы), оболочки головного мозга Central and autonomic nervous systems (hemispheres, cerebral cortex, segmental and suprasegmental autonomic systems), membranes of the brain	31
3.	Сердечно-сосудистая система (миокард, эндокард, перикард, проводящая система сердца, стенки артерий, вен, тонус артерий) Cardiovascular system (myocardium, endocardium, pericardium, conduction system of the heart, walls of arteries, veins, arterial tone)	32
4.	Система пищеварения (пищеварительный тракт, печень, желчный пузырь, желчные протоки, поджелудочная железа) Digestive system (digestive tract, liver, gallbladder, bile ducts, pancreas)	39
5.	Система дыхания (правое и левое легкие, трахея, бронхи, бронхиолы, альвеолы) Respiratory system (right and left lungs, trachea, bronchi, bronchioles, alveoli)	19
6.	Мочеполовая система (почки, лоханки, мочеточники, мочевого пузырь, простата, придатки, матка) Urinary and reproductive system (kidneys, renal pelvises, ureters, bladder, prostate, appendages, uterus)	20
7.	ЛОП-органы ENT organs (Ear, Nose, Throat)	12
8.	Опорно-двигательный аппарат Musculoskeletal system	52

ровано. В 83% случаев у обследованных (вторая группа) выявлены воспалительные и дистрофические процессы в разных системах, органах и структурах: нервной системе, оболочках головного мозга, в стенках сосудов, сердца и его проводящей системе, миокарде, эндокарде, органах эндокринной системы, в разных отделах системы органов дыхания, пищеварения, выделения, половой сферы, ЛОР-органов (см. таблицу).

Необходимо отметить наиболее частые комбинации признаков патологических изменений разных органов и систем:

- надсегментарная вегетативная система, оболочки головного мозга, стенки артериальных сосудов, эндокард, проводящая система сердца, желудок, двенадцатиперстная кишка;
- оболочки головного мозга, стенки артериальных сосудов, почки, позвоночник, суставы;
- лимфоглоточное кольцо, гайморовы пазухи, бронхи, бронхиолы, позвоночник, солнечное сплетение, желудок, тонкий кишечник, почки.

На втором этапе при обследовании органов с использованием тест-систем бактериальной и вирусной принадлежности было установлено, что выявленные изменения чаще всего вызывались вирусом герпеса простого (40%), стрептококком гемолитическим (34%), кишечной палочкой (22%), стафилококками разных типов (10%). В единичных случаях регистрировались: хламидия, микобактерия туберкулеза, синегнойная палочка, вирус Коксаки В2, В4.

Очевидной специфической тропности для каждого возбудителя к конкретным органам и системам выявлено не было. Примерно в четверти случаев выявлялась комбинация из двух возбудителей (бактерия + бактерия, бактерия + вирус, вирус + вирус), действующих на организм как синергическое этиологическое начало.

Таким образом, установлено [Ступаков Г.П.]:

- во-первых, у подавляющего числа лиц молодого возраста развиваются патологические процессы, которые характеризуются органораспространенностью одновременно по нескольким системам организма;
- во-вторых, эти процессы являются тропнофиксированными (о чем свидетельствовали результаты повторных обследований) по отношению к различным тканевым структурам, связаны с их хроническими инфекционно-токсическими поражениями и проявляются воспалительными и дистрофическими изменениями со стертой или слабо выраженной клинической симптоматикой, выявляемой при детальном сборе анамнеза после проведения обследования.

Обсуждение

Исследование показало, что у подавляющего числа лиц молодого возраста можно обнаружить субклинические патологические процессы, которые характеризуются вовлечением нескольких органов и систем организма. Обнаруженные патологические изменения могут проявляться воспалительными, дистрофическими и дегенеративными процессами часто без клинических

проявлений. Комбинация персистирующих инфекционных агентов является характерным признаком хронизации патологического процесса. Вероятно, генетическое многообразие вирусных и бактериальных инфекций способствует формированию многочисленных вариантов вирулентных факторов, формирующих разные иммунологические ответы с развитием иммунодефицитных, иммунопатологических и аутоиммунных реакций [18–20].

В общем виде иммунодефициты можно рассматривать как нарушение процессов иммунологической регуляции. Ключевым моментом представляется способность вирусов размножаться в В-клетках, Т-хелперах, естественных киллерах и клетках системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Судьба зараженных иммунокомпетентных клеток неодинакова. В одних случаях происходит их элиминация за счет цитопатической активности вирусов или в результате разрушающего действия эффекторных механизмов иммунитета, распознающих такие клетки как чужие. В других случаях вирусы вызывают хронический процесс без морфологических изменений в иммунокомпетентных клетках, которые превращаются в резервуар патогена, не распознаваемый системой иммунологического надзора.

Вторичные иммунодефициты признаются важным элементом патогенеза вирусных инфекций. С ними связывают развитие присоединяющихся заболеваний, возбудителями которых являются патогены различных классов: бактерии, вирусы, грибы и паразиты. Нередко именно эти присоединившиеся инфекции определяют клиническую картину заключительной стадии основного заболевания, а также его исход. В свете сказанного становится очевидной большая опасность смешанных вирусных инфекций по сравнению с моноинфекциями [18, 21].

Развитие патологических процессов в организме определяется повреждающим действием патогенов и спецификой иммунологических процессов. Иммунный ответ обеспечивает элиминацию из организма возбудителей инфекции, в то же время вызывает повреждение незараженных клеток, тканей и органов хозяина за счет выработки иммунопатологических антител [18, 20].

Развитие вирусных инфекций человека всегда сопровождается формированием аутоиммунных реакций [19, 20]. Аутоиммунный ответ наблюдают при острых и бессимптомных инфекциях, при инфекциях, ограниченных во времени, и инфекциях, длящихся в течение нескольких месяцев или лет. Образующиеся в ответ на антигены возбудителя антитела реагируют с антигенами клеточных структур и соединительной ткани организма. Вирус-индуцированный аутоиммунный процесс играет значительную роль в формировании широкого спектра клинически выраженных синдромов и функциональных нарушений, определяющих в той или иной степени картину основного заболевания. Так, с действием аутоиммунных эффекторов связывают нейропатии и процессы демиелинизации, нарушения функции поджелудочной железы, развитие миокардитов, артритов, поражений печени, анемии, нейтропении и т.д. [22, 23]. Общеизвестно,

но значение аутоиммунного ответа в сформированных аутоиммунных комплексах и возникновении связанных с отложением этих комплексов патологий многих органов. По-видимому, правомерным будет заключение о том, что в основе любых возникающих при вирусных инфекциях и иммунологически опосредованных повреждающих реакциях может лежать активность аутоантител и аутоиммунных Т-лимфоцитов.

В целом можно заключить, что безобидных иммунных реакций не существует.

Выводы

Общие закономерности формирования хронических инфекций играют важную роль в развитии соматических заболеваний. Наши исследования в популяции практически здоровых лиц показали, что фенотип хронического соматического заболевания определяется наличием возбудителей и вовлечением в процесс (воспалительный, дистрофический, дегенеративный и др.) организма человека многочисленными полиморфными комбинациями патогенов.

Хронические воспалительные процессы, как правило, связаны с персистенцией вирусов и других инфекционных агентов и всегда сопровождаются иммунодефицитными и аутоиммунными (обязательный элемент патогенеза любой инфекции) реакциями. Иммунный ответ на вирусы имеет не только защитное, но и повреждающее (иммунопатологическое) действие, развитие которого обуславливается эффекторами как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Патогены имеют механизмы ухода от иммунного ответа организма, результатом чего может являться развитие скрытого, вялотекущего инфекционного процесса.

В процессе патогенеза вирусных инфекций могут присоединяться вторичные иммунодефициты, т.е. заболевания, возбудителями которых являются патогены разных классов: бактерии, вирусы, грибы, паразиты. Из этого очевидна большая опасность смешанных инфекций по сравнению с моноинфекциями. В комбинации два и более возбудителей могут взаимно усиливать патогенность, либо играть роль антагонистов.

В любом случае для разрешения хронического инфекционного процесса необходима элиминация патогенов из организма.

Стратегия ведения больных с хронической соматической и инфекционной патологией должна быть комплексной и учитывать возможность воздействия на инфекционный фактор путем использования специфических лекарственных средств (если это возможно), активацию врожденного иммунитета для распознавания и элиминацию возбудителя.

Таким образом, представленный материал отражает зависимость развития хронических заболеваний от инфекционного фактора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ступаков Г.П. Концепция здоровья человека. М. ГИНФО. 1999:48. [Stupakov G.P. Human health concept. M. GINFO. 1999:48. (In Russian)].
2. Ступаков Г.П. Новый принцип лечения хронических заболеваний. *Клиническая медицина*. 2011;1:61–63. [Stupakov G.P. New principle of treatment of chronic diseases. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2011;1:61–63. (In Russian)].
3. Cody B Jackson, Michael Farzan, Bing Chen, Hyeryun Choe Berth SH, Leopold PL, Morfini GN. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. *Review Nat. Rev. Cell. Biol.* 2022;23(1):3–20. DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x. Epub 2021 Oct 5. Front Biosci. 2009;14:5239–5259.
4. Thye A.Y.-K., Law J.W.-F., Pusparajah P., Letchumanan V., Chan K.-G., Lee L.-H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs): An impending global crisis. *Biomedicine*. 2021;9:1303. DOI: 10.3390/biomedicine9101303
5. Ступаков Г.П., Семенов Б.Ф., Шербинина Н.В., Ролик И.С. Закономерности развития хронических заболеваний и новый принцип их лечения: монография. М.: Редакционно-издательский дом Российского нового университета. 2021:231. [Stupakov G.P., Semenov B.F., Shcherbinina N.V., Rolik I.S. Patterns of development of chronic diseases and a new principle of their treatment: monograph. Moscow: Editorial and Publishing House of the Russian New University. 2021:231. (In Russian)].
6. Shirokov E. The Relationship of Changes in the Planet's Biosphere with the COVID-19 Pandemic and the Foundations of the Physical Theory of Virus Expansion. *International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2021;7(4):74–80.
7. Справочник практикующего врача. Под ред. А.И.Воробьева. М. Изд-во Эксмо. 2005:1200. [Handbook of a practicing physician. Ed. A.I. Vorobyov. Moscow: Eksmo Publishing House. 2005:1200. (In Russian)].
8. Шулуто Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 3-е изд. – СПб. «Элби-СПб». 2005:800. [Shulutko B.I., Makarenko S.V. Standards for diagnosis and treatment of internal diseases. 3rd ed. St. Petersburg. Elbi-SPb. 2005:800. (In Russian)].
9. Окорок А.П. Диагностика болезней внутренних органов. т.1. Диагностика болезней органов пищеварения. М. Мед. лит., 2005:560. [Okorokov A.P. Diagnosis of diseases of internal organs. v.1. Diagnosis of diseases of the digestive system. Moscow: Med. lit. 2005:560. (In Russian)].
10. Окорок А.П. Диагностика болезней внутренних органов. т.2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний. М. Мед. лит. 2005:376. [Okorokov A.P. Diagnosis of diseases of internal organs. v.2. Diagnosis of rheumatic and systemic connective tissue diseases. Diagnosis of endocrine diseases: Moscow: Med. lit. 2005:376. (In Russian)].
11. Окорок А.П. Диагностика болезней внутренних органов. т.1. Диагностика болезней органов дыхания. М. Мед. лит. 2005:464. [Okorokov A.P. Diagnosis of diseases of internal organs. v.1. Diagnosis of respiratory diseases. Moscow: Med. lit. 2005:464. (In Russian)].
12. Maria Epifania V. Collantes, Adrian I. Espiritu, Marie Charmaine C. Sy, Veeda Michelle M. Anlacan and Roland Dominic G. Jamora Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can. J. Neurol Sci.* 2021;48(1):66–76.
13. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013; 13:379–393. DOI: 10.1016/j.chom.2013.03.010
14. Мечников И.И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях Государственное издательство медицинской литературы. М. 1947. [Mechnikov I.I. Immunity in infectious diseases State publishing house of medical literature. Moscow: 1947. (In Russian)].
15. Ступаков Г.П., Семенов Б.Ф., Шербинина Н.В., Ролик И.С. Закономерность развития хронических заболеваний органов и систем человека. Научное открытие № 352 за 2008 год. Сборник кратких описаний научных открытий, научных идей, научных гипотез. М. РАЕН, Международная академия авторов научных открытий и изобретений (МААНО), 2008:26–29. [Stupakov G.P., Semenov B.F., Shcherbinina N.V. Video by I.S. Patterns of development of chronic diseases of human organs and systems. Scientific discovery No. 352 for 2008. Collection of brief descriptions of scientific discoveries, scientific ideas, scientific hypotheses. Moscow: RANS, International Academy of Authors of

- Scientific Discoveries and Inventions (IAANO). 2008:26–29. (In Russian)].
16. Великов В.Н. Руководство по практическому применению метода Р. Фолля электропунктурной диагностики и гомеотерапии. Ростов-на-Дону. ООО «Тера»; НПК «Гефест», 2000:408. [Velikov V.N. Guide to the practical application of R. Voll's method of electropuncture diagnostics and homeotherapy. Rostov-on-Don. Tera LLC; NPK Hephaestus, 2000:408. (In Russian)].
 17. Ролик И.С., Фурсов С.Е. Метод Р. Фолля в диагностике и терапии хронических заболеваний и интоксикаций. Учебное пособие. М. Изд-во ГЭ. 1993:112. [Rolik I.S., Fursov S.E. R. Voll's method in the diagnosis and treatment of chronic diseases and intoxications. *Tutorial*. Moscow: Publishing house GE. 1993:112. (In Russian)].
 18. Семенов Б.Ф., Варген В.В. Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинация. Итоги науки и техники. М. 1988;17:161. Semenov B.F., Vargen V.V. Immunomodulation for viral infections and vaccination. *Results of science and technology*. Moscow: 1988;17:161.
 19. Семенов Б.Ф., Харинский В.В. Аутоиммунитет при вирусных инфекциях. Итоги науки и техники. М. 1993;26:152. [Semenov B.F., Kharinsky V.V. Autoimmunity in viral infections. *Results of science and technology*. Moscow: 1993;26:152. (In Russian)].
 20. Vojdani A., Vojdani E., Saidara E., Maes M. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID. *Viruses*. 2023;15(2):400. DOI: 10.3390/v15020400. PMID: 36851614; PMCID: PMC9967513.
 21. Goodrum F., Caviness K., Zagallo P. Human cytomegalovirus persistence. *Cell Microbiol.* 2012;14(5):644–55. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2012.01774.x. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22329758; PMCID: PMC3330195.
 22. Yassine Yachou, Abdeslem El Idrissi, Vladimir Belapasov, Said Ait Benali Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Review Neurol. Sci.* 2020;41(10):2657–2669. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3
 23. Berth S.H., Leopold P.L., Morfini G.N. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. *Front Biosci.* 2009;14:5239–5259.
- Поступила 24.04.2024
Принята в печать 21.05.2024
- Информация об авторах**
Широков Евгений Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, РМАНПО Минздрава России
Щербинина Нина Владимировна — канд. мед. наук, АНО ВО «Российский новый университет»
- Information about the authors**
Evgeny A. Shirokov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia
Nina V. Shcherbinina — Candidate of Medical Sciences, Russian New University

Хазова Е.В., Булашова О.В.

ТРАЕКТОРИИ ОТДАЛЕННОГО ИСХОДА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Воспаление неразрывно связано с атеросклеротическим заболеванием, в том числе у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) играет ключевую роль, прогнозируя тяжесть и исход. **Цель:** изучить потенциал сывороточного вчСРБ для прогнозирования исходов ХСН ишемического генеза при наличии хронической болезни почек (ХБП). **Материал и методы.** Изучены клинические признаки и пятилетние исходы пациентов с ХСН ($n = 517$), в том числе в сочетании с ХБП ($n = 207$). **Результаты и выводы.** Фенотип ХСН в сочетании с ХБП характеризовался женским полом, старшим возрастом, большей распространенностью артериальной гипертензии, сахарным диабетом, перенесенными в прошлом инфарктом миокарда и коронарным вмешательством, меньшей кардиореспираторной выносливостью, большим уровнем вчСРБ ($p = 0,005$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($p = 0,021$), холестерина, не относящегося к липопротеинам высокой плотности ($p = 0,015$). У пациентов с ХСН с вчСРБ > 3 мг/л выше пятилетний риск смерти от любой причины, сердечно-сосудистой смерти, достижения комбинированной конечной точки (ККТ). Повышение вчСРБ на каждый 1 мг/л при ХСН увеличивает риск смерти от всех причин ($HR = 1,1$; 95% ДИ 0,99–1,21), кардиоваскулярной смерти ($HR = 1,11$; 95% ДИ 1,01–1,23). Смерть от любой причины и сердечно-сосудистой смерти при ХСН, в том числе при наличии ХБП, прогнозировалась при вчСРБ $> 3,07$ мг/л. Достижение ККТ прогнозировалось у пациентов с ХСН при вчСРБ $> 2,69$ мг/л, при сочетании ХСН и ХБП — при вчСРБ $> 2,5$ мг/л.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек; высокочувствительный С-реактивный белок; прогноз.

Для цитирования: Хазова Е.В., Булашова О.В. Траектории отдаленного исхода сердечной недостаточности при сопутствующей хронической болезни почек: значение высокочувствительного С-реактивного белка. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12): 880–887. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-880-887>

Для корреспонденции: Хазова Елена Владимировна — e-mail: hazova_elena@mail.ru

Elena V. Khazova, Olga V. Boulashova**TRAJECTORIES OF LONG-TERM OUTCOME OF HEART FAILURE WITH CONCOMITANT CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE SIGNIFICANCE OF HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN**

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Inflammation is intimately associated with atherosclerotic disease, including in patients with chronic heart failure (CHF), and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels play a key role in determining severity and outcome. **Objective:** to study the potential of serum hsCRP for predicting the outcome of ischemic heart failure in the presence of chronic kidney disease (CKD). **Material and methods.** Clinical signs and 5-year outcomes of patients with CHF ($n = 517$), including those in combination with CKD ($n = 207$), were studied. **Results and conclusions.** The phenotype of CHF in combination with CKD was characterized by female gender, older age, a higher prevalence of arterial hypertension, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and coronary intervention, lower cardiorespiratory endurance, higher levels of hsCRP ($p = 0.005$), low-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.021$), non-high-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.015$). Patients with CHF with hsCRP > 3 mg/L have a higher 5-year risk of death from any cause, cardiovascular death, and achieving the composite endpoint (CCT). An increase in hsCRP for every 1 mg/l in CHF increases the risk of death from all causes ($HR = 1.1$; 95% CI 0.99–1.21), cardiovascular death ($HR = 1.11$; 95% CI 1.01–1.23). Death from any cause and cardiovascular death with CHF, incl. in the presence of CKD, hsCRP > 3.07 mg/l was predicted. Achieving CCT was predicted in patients with CHF with hsCRP > 2.69 mg/l, in patients with a combination of CHF and CKD — with hsCRP > 2.5 mg/l.

Key words: chronic heart failure; chronic kidney disease; high-sensitivity C-reactive protein; prognosis.

For citation: Khazova E.V., Bulashova O.V. Trajectories of long-term outcome of heart failure with concomitant chronic kidney disease: the significance of high-sensitivity C-reactive protein. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):880–887. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-880-887>

For correspondence: Elena V. Khazova — e-mail: hazova_elena@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.06.2024

Accepted 17.09.2024

Приоритизация профилактики и лечения хронических заболеваний обозначена Всемирной организацией здравоохранения как проект второго десятилетия XXI в., направленный на улучшение качества жизни человека. Внимание исследователей концентрируется на анализе

клинико-эпидемиологических данных ландшафта заболеваний человека. У пациентов старших возрастных групп нередко диагностируется хроническая сердечная недостаточность (ХСН), зачастую в сочетании с двумя и более хроническими заболеваниями, формирующая

неблагоприятный клинический и прогностический профиль пациента. Частые спутники ХСН с вариабельной выраженностью клинической симптоматики: хроническая болезнь почек (ХБП) (30%), хроническая обструктивная болезнь легких (12%), цереброваскулярные заболевания (6%) [1]. Е.В. Ефремова и А.М. Шутов (2014), обследовав пациентов с ХСН ($n = 203$), сообщают о коморбидности с ХБП у 43,8%, с деменцией — у 22,7%, с сахарным диабетом 2-го типа — у 16,7%, с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения — у 10,8% пациентов [2]. По данным российского регистра ХСН (2016) ($n = 6465$, средний возраст 64 ± 7 лет, 42% женщины) структура часто сопутствующих заболеваний представлена следующим образом: ХБП — 48%, сахарный диабет — 18%, анемия — 15%, фибрилляция предсердий — 10%, хроническая обструктивная болезнь легких — 9% и перенесенный в анамнезе инсульт — 8% [3]. Таким образом, распространенность ХБП при ХСН достигает 60%, предопределяя необходимость пациенто-ориентированного подхода к диагностике, выбора первоочередной стратегии лечения, тактики ведения, а также профилактики осложнений сочетанных заболеваний.

Патогенетически обоснованным связующим звеном ХСН и хронических неинфекционных заболеваний (в т.ч. ХБП) признается воспалительный компонент, неспецифическим маркером которого является С-реактивный белок (СРБ) [4, 5]. Так, Е. Jankowska и соавт. констатировали закономерность: увеличение сывороточного высокочувствительного СРБ (вчСРБ) с увеличением функционального класса (ФК) ХСН (I ФК — 1,54 [1,19; 4,02] мг/л, II — 2,15 [1,3; 5,63] мг/л, III — 4,89 [1,41; 9,05] мг/л и IV — 7,84 [1,24; 15] мг/л, $p = 0,001$) [6]. О повышении концентрации СРБ по мере прогрессирования ХБП сообщается в работе С. Liu и Н. Li (2019): при ХБП I–II стадии — $2,9 \pm 0,2$ мг/л, III–IV стадии — $6,4 \pm 0,6$ мг/л ($p < 0,05$), V стадии — $20,3 \pm 2,0$ мг/л ($p < 0,05$) [7]. А.А. Насыбуллина с соавт. (2016) установили превышение уровня вчСРБ у пациентов с ХСН при сопутствующей ХБП ($12,3 \pm 2,3$ мг/л) в сравнении с ХСН без патологии почек ($4,6 \pm 1,3$ мг/л, $p = 0,002$). При ХСН в коморбидности с ХБП уровень вчСРБ коррелировал прямо с ФК ХСН ($r = 0,35$; $p = 0,001$), баллом шкалы оценки клинического состояния ($r = 0,32$; $p = 0,05$), величиной суточной экскреции белка с мочой ($r = 0,42$; $p < 0,001$), обратно — со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по СКД-ЕРІ ($r = -0,50$; $p = 0,001$), расстоянием по данным 6-минутного теста ходьбы ($r = -0,30$; $p = 0,001$), у пациентов с ХСН без ХБП данные связи не выявлены [8].

В ряде работ изучалось прогностическое значение медиаторов хронического воспаления у пациентов с ХСН и ХБП [9, 10]. Р. Pellicori и соавт. (2020), сравнив исходы пациентов с ХСН ($n = 3756$) в течение 53 (28–93) мес. сообщают, что высокий уровень вчСРБ в плазме связан с большей смертностью независимо от возраста, тяжести симптомов, уровня креатинина и NT-proBNP. При уровне вчСРБ ≥ 10 мг/л в сравнении с вчСРБ < 2 мг/л отношение рисков для смерти от всех причин составило 2,49 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,19–2,84; $p < 0,001$),

для смерти от сердечно-сосудистого события — 2,26 (95% ДИ 1,91–2,68; $p < 0,001$), для несердечно-сосудистой смерти — 2,96 (95% ДИ 2,40–3,65; $p < 0,001$) [11].

Целью настоящей работы было изучить потенциал сывороточного вчСРБ для прогнозирования исходов ХСН ишемического генеза при наличии ХБП.

Материал и методы

Проведение научной работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол №5 от 23.05.2023 г.). ХСН диагностировалась согласно Российским рекомендациям [12].

Группа исследования сформирована из 517 пациентов с ХСН в возрасте $66,4 \pm 10,4$ г., в т.ч. 207 — с сопутствующей ХБП, находившихся на стационарном лечении в терапевтических и кардиологических отделениях ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани (2014–2016 гг.). Критерии включения: возраст старше 18 лет, диагностированная ишемическая болезнь сердца и ХСН стабильного течения. В исследование не включались пациенты, перенесшие менее 3 мес. до включения в исследование инфаркт миокарда, коронарное вмешательство, мозговой инсульт, с декомпенсацией ХСН, гемодинамически значимыми врожденными или приобретенными пороками сердца, а также с алкогольной/наркотической зависимостью, с выраженными когнитивными нарушениями, с ожидаемой продолжительностью жизни менее 12 мес., беременные и женщины в период лактации.

В соответствии с рутинной клинической практикой ГАУЗ ГКБ № 7 г. Казани у пациентов группы исследования определяли в крови уровень гемоглобина, глюкозы натощак; липидный профиль (в ммоль/л), включающий холестерин липопротеидов низкой плотности, рассчитанный по формуле Фридвальда, в случае концентрации триглицеридов $\geq 2,3$ ммоль/л вычисляли холестерин, не содержащий липопротеины высокой плотности [13]; креатинин крови с расчетом СКФ по СКД-ЕРІ. Наличие ХБП подтверждали согласно национальным рекомендациям «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции» 2013 г. [14]. Величину СРБ определили высокочувствительным методом (норма 0–5,0 мг/л). Пациенты ранжировались по выраженности относительного воспалительного риска возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных событий: низкий (вчСРБ < 1 мг/л), средний (1–3 мг/л) и высокий (> 3 мг/л) [15].

В соответствии с дизайном работы оценивалась кардиореспираторная выносливость по данным 6-минутного теста ходьбы, заполнялась шкала оценки клинического состояния [12], проводились электрокардиография, эхокардиоскопия с расчетом массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) по формуле R.B. Devereux [16]. При фракции выброса ЛЖ, по данным эхокардиоскопии, $\geq 50\%$ диагностировалась сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), при 40–49% — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией вы-

броса (СНУ/сФВ), при $< 40\%$ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [12].

Информация об исходах пациентов в течение 5 лет собрана методом телефонного опроса по конечным точкам: смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые события сформировали комбинированную конечную точку (ККТ). При отсутствии событий в течение 5 лет констатировалась бессобытийная выживаемость.

Для анализа и визуализации первичных данных использовали лицензионные программы Jamovi (version 2.3.16) [Computer Software], R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Непрерывные переменные указаны как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$) либо медиана и межквартильный диапазон ($Me [25;75\%]$). Категориальные переменные приведены в виде абсолютного значения и процента. Межгрупповые различия количественных переменных оценивали тестом Стьюдента, либо Манна–Уитни, категориальных — критерием Пирсона χ^2 . Сравнительный анализ в отношении времени до наступления события проводился методом Каплана–Мейера и лог-рангового теста, моделей пропорциональных рисков Кокса для оценки отношения рисков и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ). Для выявления ассоциации уровня вЧСРБ с отдаленным исходом был проведен ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC). Пороговую величину количественной переменной определяли в точке *cut-off* по наибольшему индексу Юдена. Значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Фенотипические особенности пациентов с ХСН и ХБП определялись по совокупности симптомов/признаков обеих патологий. У всех исследуемых этиологией сердечной недостаточности была ишемическая болезнь сердца, при этом у 94,2% пациентов с ХСН и ХБП, у 89% при ХСН без ХБП — в сочетании с артериальной гипертензией ($p = 0,043$). Среди причин ХБП, помимо ХСН и артериальной гипертензии, у 18,7% пациентов диагностирован поликистоз почек, у 17,9% — хронический пиелонефрит, у 10,7% — мочекаменная болезнь. Пациенты с ХСН при наличии ХБП в сравнении с лицами с ХБП без патологии почек были чаще женского пола (60,9 и 38,9%; $p < 0,001$), старшего возраста ($69,2 \pm 10,1$ и $64,4 \pm 10,2$ года; $p < 0,001$), преимущественно за счет большей доли лиц старше 75 лет (28,5 и 14,8%; $p = 0,0001$) (табл. 1).

Пациенты с ХСН с сопутствующей ХБП и без нее не различались по частоте отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям анамнеза, табакокурения, фибрилляции предсердий, перенесенного в прошлом мозгового инсульта. До включения в исследование пациенты с ХСН и сопутствующей ХБП чаще переносили инфаркт миокарда ($\chi^2 = 8,51$, $p = 0,004$), коронарное вмешательство ($\chi^2 = 3,96$, $p = 0,047$), имели сопутствующий сахарный диабет ($\chi^2 = 6,62$, $p = 0,01$). Сердечная недостаточность III–IV ФК чаще характеризовала паци-

ентов с ХСН в сочетании с ХБП, чем без дисфункции почек (68,1 и 54,2%; $p = 0,001$), что подтверждалось меньшей дистанцией по данным 6-минутного теста ходьбы (242 ± 111 и 271 ± 108 м, $p = 0,003$) и большим значением шкалы оценки клинического состояния (6,0 [4;7] баллов и 4,0 [3;6] баллов; $p < 0,001$). Оценка пациентов с ХСН по тяжести ХБП свидетельствует о преобладании С3а и С2 стадии — 45,8 и 28,6%, реже С3б — 20%, С4–С5 — 5,5%. У 30,4% пациентов с ХСН при наличии ХБП степень альбуминурии А1, у 49,1% — А2, у 20,5% — А3.

Показатели систолического и диастолического артериального давления пациентов с ХСН и ХБП превышали таковые пациентов с ХСН без ХБП ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Пациенты с ХСН при сопутствующей ХБП в сравнении с пациентами ХСН без ХБП чаще жаловались на перебои в работе сердца (71,3 и 53,3%; $p = 0,001$), отмечали периферические отеки (86,8 и 69%; $p = 0,001$), выявлялись положение в постели с приподнятым головным концом (55,7 и 44,6%; $p = 0,028$), увеличение печени (46,7 и 31,5%; $p = 0,007$) и ритм галопа (26,3 и 12,1%; $p = 0,001$).

Биохимические параметры крови пациентов ХСН в сочетании с ХБП существенно не отличались от пациентов с сохранной функцией почек, за исключением меньшего уровня гемоглобина ($133 \pm 21,5$ и $138 \pm 21,0$ г/л, $p = 0,003$), большего — мочевого кислоты (426 ± 137 и 375 ± 113 мкмоль/л, $p = 0,001$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($3,43 \pm 1,34$ и $3,07 \pm 1,18$ ммоль/л, $p = 0,021$), холестерина, не содержащего липопротеины высокой плотности ($4,33 \pm 1,4$ и $3,95 \pm 1,32$ ммоль/л, $p = 0,015$), вЧСРБ ($3,22 [2,09;7,07]$ и $2,29 [1,13;4,94]$ мг/л, $p = 0,005$).

Исследование маркеров повреждения почек подтвердило у пациентов с ХСН при наличии ХБП меньшую СКФ СКД EPI ($54,6 \pm 16,6$ и $81,2 \pm 13,4$ мл/мин/1,73²; $p < 0,001$), больший уровень креатинина ($104,0 [92,0;127,0]$ и $84,0 [74,3; 93,5]$ мкмоль/л; $p < 0,001$) и мочевины крови ($7,7 [7,3;10,0]$ и $5,9 [4,6;7,3]$ ммоль/л; $p < 0,001$). Анализ лабораторных индикаторов ХБП в моче демонстрирует превышение показателей при ХСН в сочетании с ХБП в сравнении с пациентами с ХСН без ХБП — соотношения альбумин/креатинин (30 [30;100] и 29 [28;30] мг/г, $p < 0,001$), суточной экскреция белка (171 [110;324] и 23 [0;75,5] мг/сут.; $p < 0,001$), соотношения общий белок/креатинин (200 [80;200] и 63 [0;200] мг/г; $p = 0,003$).

Пациенты с ХБП и без ХБП были сопоставимы по систолической функции ЛЖ: СНсФВ (67,3 и 64,7%), СНУ/сФВ (21,1 и 18,1%), СНнФВ (11,7 и 17,2%). Сравнение основных показателей структурно-функционального состояния миокарда определило в когорте пациентов с ХСН в сочетании с ХБП меньшие в сравнении с пациентами с ХСН без ХБП: конечный систолический размер ЛЖ ($3,67 \pm 0,75$ и $3,83 \pm 0,89$ см; $p = 0,038$), конечный диастолический размер ЛЖ ($5,06 \pm 0,7$ и $5,25 \pm 0,82$ см; $p = 0,008$), размер правого желудочка ($2,73 \pm 0,40$ и $2,83 \pm 0,49$ см; $p = 0,027$), большие — толщину межжелудочковой перегородки ($1,2 \pm 0,22$ и $1,13 \pm 0,23$ см; $p = 0,001$) и задней стенки ЛЖ ($1,1 \pm 0,19$ и $1,05 \pm 0,19$ см; $p = 0,006$), отно-

Таблица 1. Исходные данные пациентов с ХСН при сопутствующей ХБП
Table 1. Initial data of patients with CHF with concomitant CKD

Показатель Indicator	ХСН и ХБП CHF and CKD <i>n</i> = 207	ХСН без ХБП CHF without CKD <i>n</i> = 310	<i>p</i>
Пол: Gender:			
мужской male, <i>n</i> (%)	81 (39,1)	190 (61,1)	< 0,001
женский female, <i>n</i> (%)	126 (60,9)	121 (38,9)	
Средний возраст, годы, М ± SD Average age, years,	69,2 ± 10,1	64,6 ± 10,2	< 0,001
< 60 лет < 60 years, <i>n</i> (%)	39 (18,8)	100 (32,3)	0,0007
60–75 лет 60–75 years, <i>n</i> (%)	109 (52,7)	164 (52,9)	0,95
> 75 лет > 75 years, <i>n</i> (%)	59 (28,5)	46 (14,8)	0,0001
Длительность ХСН, годы, / Duration of CHF, years, Me [25;75%]	7,0 [5;10]	6,0 [5;10]	0,066
I ФК ХСН I functional class of CHF, <i>n</i> (%)	1 (0,5)	14 (4,5)	0,009
II ФК ХСН II functional class of CHF, <i>n</i> (%)	65 (31,4%)	128 (41,3%)	0,002
III ФК ХСН III functional class of CHF, <i>n</i> (%)	99 (47,8%)	134 (43,2%)	0,28
IV ФК ХСН IV functional class of CHF, <i>n</i> (%)	42 (20,3%)	34 (11%)	0,003
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	195 (94,2%)	276 (89%)	0,043
Сахарный диабет, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	57 (27,5%)	56 (18%)	0,01
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%) History of myocardial infarction, <i>n</i> (%)	109 (52,9%)	124 (39,9%)	0,004
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%) Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	55 (26,8%)	84 (27%)	0,964
Мозговой инсульт, <i>n</i> (%) Cerebral stroke, <i>n</i> (%)	19 (9,2%)	23 (7,4%)	0,466
Отягощенная по ССЗ наследственность, <i>n</i> (%) Family history of CVD, <i>n</i> (%)	87 (42%)	106 (34,1%)	0,067
Табакокурение Smoking, <i>n</i> (%)	28 (13,5%)	58 (18,6%)	0,125
Коронарное вмешательство в анамнезе, <i>n</i> (%) History of coronary intervention, <i>n</i> (%)	36 (17,4%)	35 (11,3%)	0,047
Фракция выброса ЛЖ, %, М ± SD LV ejection fraction, %, М ± SD	52,5 ± 9,21	52,3 ± 10,7	0,809
Систолическое АД, мм рт. ст., М ± SD Systolic blood pressure, mm Hg, М ± SD	149 ± 25,9	142 ± 23,0	< 0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст., М ± SD Diastolic blood pressure, mm Hg, М ± SD	88,3 ± 13,4	84,8 ± 12,9	0,003
Частота сердечных сокращений, уд. в мин, М ± SD Heart rate, beats per minute, М ± SD	80,9 ± 15,0	79,8 ± 16,5	0,426
6-минутный тест ходьбы, м, М ± SD 6-minute walk test, m, М ± SD	242 ± 111	271 ± 108	0,003
Индекс массы тела, кг/м ² , М ± SD Body mass index, kg/m ² , М ± SD	29,1 ± 5,75	28,6 ± 5,37	0,260
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , М ± SD GFR, ml/min/1.73 m ² , М ± SD	54,6 ± 16,6	81,2 ± 13,4	< 0,001
Шкала оценки клинического состояния, баллы, Me [25;75%] Clinical assessment scale, points, Me [25;75%]	6,0 [4;7]	4,0 [3;6]	< 0,001

Примечание: жирным шрифтом отмечены значимые различия между группами. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек.
Note : Significant differences between groups are shown in bold. CHF — chronic heart failure; CKD — chronic kidney disease.

сительную толщину стенки ЛЖ (0,46 ± 0,1 и 0,42 ± 0,1; *p* < 0,001). Частота формирования гипертрофии ЛЖ была выше при ХСН и ХБП в сравнении с ХСН без дисфункции почек (68,7 и 58,5%, $\chi^2 = 5,0$; *p* = 0,025), что не противоречит данным S. Maqbool и соавт. (2023), гипертрофия ЛЖ выявлена у 47,05% пациентов с ХБП (*n* = 2121), при этом нормальная геометрия ЛЖ сохранена у 39,88%, концентрическое ремоделирование — у 11,17%, эксцентрическая и концентрическая гипертрофия ЛЖ — у 23,66 и 21,31% пациентов [17]. Настоящее исследование определило частое сохранение при ХСН без ХБП нормального паттерна ЛЖ (23,9 и 14,9%, $\chi^2 = 5,89$; *p* = 0,015), тогда как при ХСН в сочетании с ХБП чаще формировалась гипертрофия ЛЖ по концентрическому типу (49,2 и 33,1%,

$\chi^2 = 12,57$; *p* < 0,001). И.Т. Муркамилова и соавт. [18] сообщают о развитии концентрической гипертрофии ЛЖ у пациентов с ХБП и гипертриглицеридемии (12,9% против. 2,0%; *p* = 0,005), в то же время формирование эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования ЛЖ не было связано с уровнем триглицеридов. Анализ медикаментозной терапии у пациентов в ХСН с сопутствующей ХБП в сравнении с пациентами без дисфункции почек определил большую долю лиц, принимающих сартаны (21 и 13,5%, $\chi^2 = 3,99$, *p* = 0,046), диуретики (32,4 и 20,1%, $\chi^2 = 7,94$; *p* = 0,005), статины (37,5 и 26,2%, $\chi^2 = 5,93$; *p* = 0,015), нитраты (28,4 и 15,7%, $\chi^2 = 9,58$; *p* = 0,002), дезагреганты (51,7 и 31,9%, $\chi^2 = 16,2$; *p* < 0,001).

В течение 5 лет смертельный исход зафиксирован у 28,1% ($n = 88$) пациентов с ХСН, в том числе вследствие сердечно-сосудистого события — 24,6%, что схоже с данными М. Golino и соавт. [19] (2023), установившими при наблюдении за пациентами с ХСН в течение 4,8 года, смертность 29,2% пациентов ($n = 374$), смерть от сердечно-сосудистого события — 22,9% ($n = 293$). Комбинированная конечная точка была достигнута 47,6% пациентами с ХСН в течение 5 лет.

Для изучения влияния уровня вЧСРБ на выживаемость пациентов с ХСН в течение 5 лет были построены кривые Каплана–Майера (рис. 1). Тест отношения правдоподобия выявил различия по бессобытийной выживаемости по конечным точкам смерти от всех причин ($p = 0,03$), сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,024$), ККТ ($p = 0,006$). У пациентов с ХСН при вЧСРБ > 3 мг/л в сравнении с пациентами с уровнем вЧСРБ < 3 мг/л в течение 5 лет был выше риск смерти от любой причины (HR = 1,44; 95% ДИ 1,038–1,998; $p = 0,029$), сердечно-сосудистой смертности (HR = 1,512; 95% ДИ 1,065–2,148; $p = 0,021$), достижения ККТ (HR = 1,396; 95% ДИ 1,060–1,839; $p = 0,018$). Пациенты с ХСН с вЧСРБ > 3 мг/л в сравнении с вЧСРБ < 1 мг/л характеризовались большим риском смерти от всех причин (HR = 4,37; 95% ДИ 1,04–18,43), сердечно-сосудистой смерти (HR = 4,46; 95% ДИ 1,06–18,78), достижения ККТ (HR = 4,6; 95% ДИ 1,42–14,93).

Повышение вЧСРБ на каждый 1 мг/л ассоциировано с увеличением риска смерти от всех причин (HR = 1,11; 95% ДИ 0,99–1,21; $p = 0,065$), сердечно-сосудистой смерти (HR = 1,11; 95% ДИ 1,01–1,23; $p = 0,039$). Схожие данные были установлены А.Р. Orotowsky и соавт. (2018) при вЧСРБ $> 2,98$ мг/л риск достижения комбинированной кардиоваскулярной точки (OR = 3,26; 95% ДИ 2,25–4,70; $p < 0,0001$), смерти от любой причины (OR = 8,04; 95% ДИ 3,56–18,17; $p < 0,0001$) [21].

Сравнение 5-летних исходов пациентов с ХСН в коморбидности с ХБП и ХСН без ХБП не выявило существенных различий по частоте достижения конечных точек: смерть от любой причины (27 и 28,6%; $p = 0,07$), кардиоваскулярная смерть (25,4 и 23,9%; $p = 0,07$), ККТ (48,4 и 47,1%; $p = 0,08$).

У пациентов с ХСН при наличии ХБП смертельный исход (все по причине сердечно-сосудистого события) произошел у 38,2% пациентов с уровнем вЧСРБ > 3 мг/л, 18,2% — при вЧСРБ в диапазоне 1–3 мг/л ($p = 0,19$) при отсутствии событий у пациентов с вЧСРБ < 1 мг/л. ККТ достигнута у 52,9% высокого и 31,8% среднего относительного риска ($p = 0,2$).

Умершие пациенты с ХСН при наличии ХБП характеризовались старшим возрастом ($72,1 \pm 11,0$ и $67,7 \pm 9,42$ года; $p = 0,014$), худшей кардиореспираторной выносливостью по данным 6-минутного теста ходьбы (165 [121;255] и 255 [152;374] м, $p = 0,009$), меньшим систолическим артериальным давлением ($139 \pm 24,0$ и $150 \pm 27,8$ мм рт. ст.; $p = 0,022$), диастолическим артериальным давлением ($82,6 \pm 10,3$ и $87,7 \pm 12,4$ мм рт. ст.; $p = 0,012$). В лабораторном профиле обращает внимание меньший уровень триглицеридов ($1,2 [0,96;1,61]$ и $1,67 [1,31;2,48]$ ммоль/л,

Бессобытийная выживаемость
Event-free survival, %

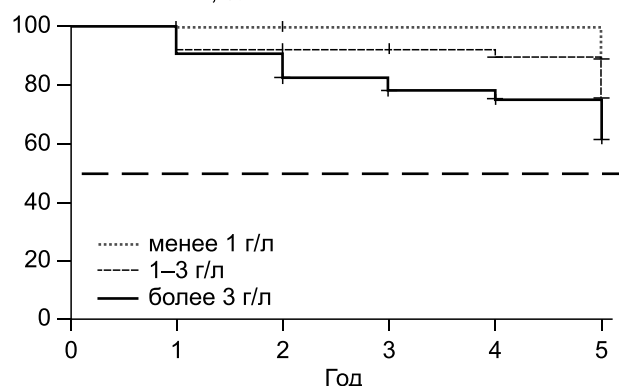


Рис. 1. Кривая Каплана–Майера в зависимости от уровня вЧСРБ

Fig. 1. Kaplan–Meier curve depending on hsCRP level

$p = 0,014$), общего белка ($65,5 \pm 11,2$ и $71,5 \pm 5,74$ г/л; $p = 0,004$), альбумина ($36,6 \pm 4,62$ и $40,7 \pm 3,21$ г/л; $p < 0,001$), соотношения альбумин/глобулин ($1,18 \pm 0,24$ и $1,34 \pm 0,18$), $p = 0,004$), СКФ СКД EPI ($49,5 \pm 14,7$ и $59,3 \pm 16,0$ мл/мин/1,73м²; $p = 0,007$), превышение концентрации мочевины ($8,7 [6,75; 12,3]$ и $6,45 [5,0;9,2]$ ммоль/л; $p < 0,001$), креатинина ($113 [100;133]$ и $97,2 [87;114]$ мкмоль/л; $p = 0,003$), отношения общего белка к креатинину мочи ($300 [200;400]$ и $80 [80;200]$ мг/г; $p = 0,014$).

Сравнение параметров эхокардиоскопии выявило меньшую величину фракции выброса ЛЖ ($50,7 \pm 10,5$ и $54,0 \pm 8,12$; $p = 0,045$); большее систолическое давление в легочной артерии ($41,3 \pm 12,2$ и $35,2 \pm 12,0$ мм рт. ст.; $p = 0,027$).

Риск смерти от всех причин при ХСН в сочетании с ХБП был ниже в 3,294 раза у пациентов, принимающих β -адреноблокаторы (OR = 0,304; 95% ДИ 0,131–0,703; $p = 0,004$), в 3,328 раза при приеме нитратов (OR = 0,3; 95% ДИ 0,096–0,937; $p = 0,031$), в 4,194 раза — дезагреганта (OR = 0,238; 95% ДИ 0,09–0,58; $p = 0,001$), в 15 раз — статина (OR = 0,067; 95% ДИ 0,019–0,235; $p < 0,001$).

Уровень вЧСРБ у пациентов с ХСН, умерших по любой причине, был выше, чем у лиц, не достигших данной конечной точки ($4,65 [2,38;8,64]$ и $2,92 [1,51;6,68]$ мг/л; $p = 0,05$), в том числе при ХСН в сочетании с ХБП ($4,79 [3,07;8,82]$ и $2,69 [1,7;6,55]$ мг/л; $p = 0,11$). Для выявления связи исхода в течение 5 лет у пациентов с ХСН, в т.ч. при сопутствующей ХБП, и уровня вЧСРБ проведен ROC-анализ, смертельный исход прогнозировался при вЧСРБ $> 3,07$ мг/л (AUC = $0,601 \pm 0,053$, 95% ДИ 0,49–0,71, чувствительность (Se) — 69,05%, специфичность (Sp) — 54,05%), при наличии ХБП — при $> 3,07$ мг/л (AUC = $0,631 \pm 0,082$, 95% ДИ 0,47–0,79, Se = 76,5%, Sp = 53,3%), (рис. 2). V. Menon и соавт. у пациентов с почечной недостаточностью при уровне СРБ $\geq 3,0$ мг/л в сравнении с уровнем СРБ $< 3,0$ мг/л в нескорректированных регрессионных моделях Кокса вы-

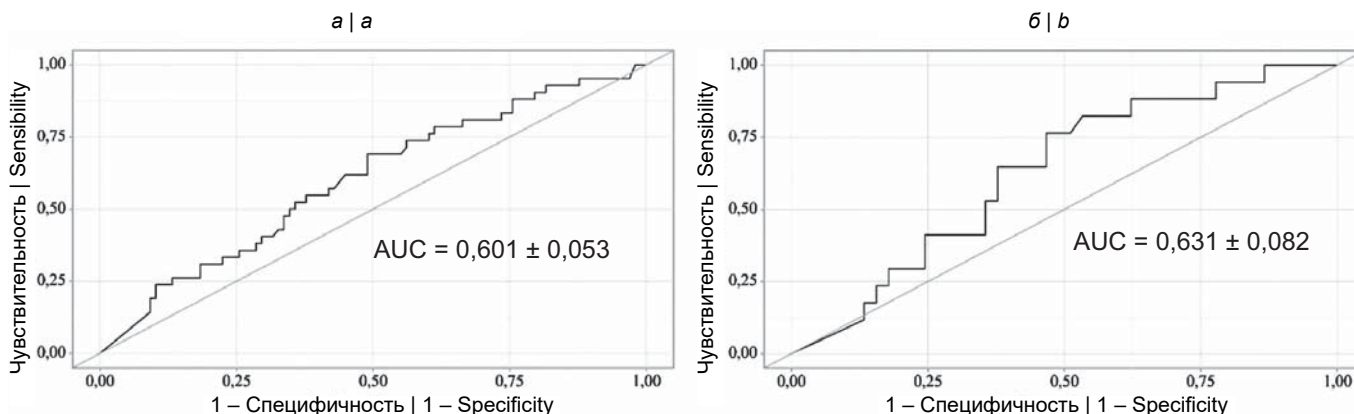


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности смерти от всех причин от уровня вчСРБ:

a — у пациентов с ХСН; *б* — у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП.

Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of death from all causes on the level of hsCRP:

a — in patients with CHF; *b* — in patients with CHF in combination with CKD.

явили увеличение риска смерти от любой причины (HR = 2,36; 95% ДИ 1,68–3,32; $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности (HR = 2,8; 95% ДИ 1,72–4,53) [20].

Пациенты с ХСН с дисфункцией почек, умершие по причине сердечно-сосудистого события были старшего возраста ($72,2 \pm 11,1$ и $67,8 \pm 9,48$ года, $p = 0,036$), проходили меньшую дистанцию по данным 6-минутного теста ходьбы (165 [126;252] и 255 [152;371] м; $p = 0,017$), с меньшим уровнем диастолического артериального давления ($83,0 \pm 10,6$ и $87,5 \pm 12,4$ мм рт. ст.; $p = 0,03$), триглицеридов (1,3 [1,04;1,62] и 1,67 [1,3;2,46] ммоль/л; $p = 0,037$), общего белка ($67,4 \pm 6,77$ и $70,6 \pm 8,45$ г/л; $p = 0,025$), холестерина липопротеидов высокой плотности ($1,31 \pm 0,47$ и $1,1 \pm 0,41$ ммоль/л; $p = 0,049$), натрия ($137 \pm 4,0$ и $140 \pm 3,21$ ммоль/л; $p = 0,007$), кальция ($2,26 \pm 0,16$ и $2,33 \pm 0,27$ ммоль/л; $p = 0,01$), СКФ СКД ЕРІ ($48,6 \pm 14,0$ и $59,3 \pm 16,1$ мл/мин/1,73м²; $p = 0,004$), альбумина ($37,0 \pm 4,45$ и $40,4 \pm 3,64$ г/л; $p = 0,002$), коэффициента альбумин/глобулин ($1,18 \pm 0,25$ и $1,34 \pm 0,18$; $p = 0,005$). У умерших по причине сердечно-сосудистого события пациентов с ХСН в сочетании с ХБП определял-

ся больший уровень мочевины (8,6 [6,9;12,2] и 6,6 [5,0;9,3] ммоль/л; $p < 0,001$), креатинина крови (112 [100;132] и 97,3 [87;114] мкмоль/л; $p = 0,004$), соотношения общего белка к креатинину мочи (300 [200;400] и 162 [80;200]; $p = 0,014$). Использование в лечении β -адреноблокатора снижало риск сердечно-сосудистой смертности в 2,614 раза (OR = 0,383; 95% ДИ 0,163–0,896; $p = 0,024$), статина — в 12,462 раза (OR = 0,080; 95% ДИ 0,023–0,283; $p < 0,001$), дезагреганта — в 3,421 раза (OR = 0,292; 95% ДИ 0,118–0,725; $p = 0,006$).

Уровень вчСРБ у пациентов с ХСН, умерших по причине сердечно-сосудистого события, был выше, чем у лиц, не достигших данной конечной точки (5,02 [2,48;8,99] и 2,92 [1,48;6,4] мг/л; $p = 0,017$), тенденция сохранялась при наличии ХБП (4,79 [3,07;8,82] и 2,69 [1,7;6,55] мг/л; $p = 0,114$) (рис. 3). Сердечно-сосудистая смерть прогнозировалась у пациентов с ХСН при вчСРБ $> 3,07$ мг/л (AUC = 0,631 $\pm$ 0,055, 95% ДИ 0,52–0,74, Se = 71,1%, Sp = 51%).

Пациенты с ХСН в коморбидности с ХБП, достигшие комбинированной конечной точки характеризова-

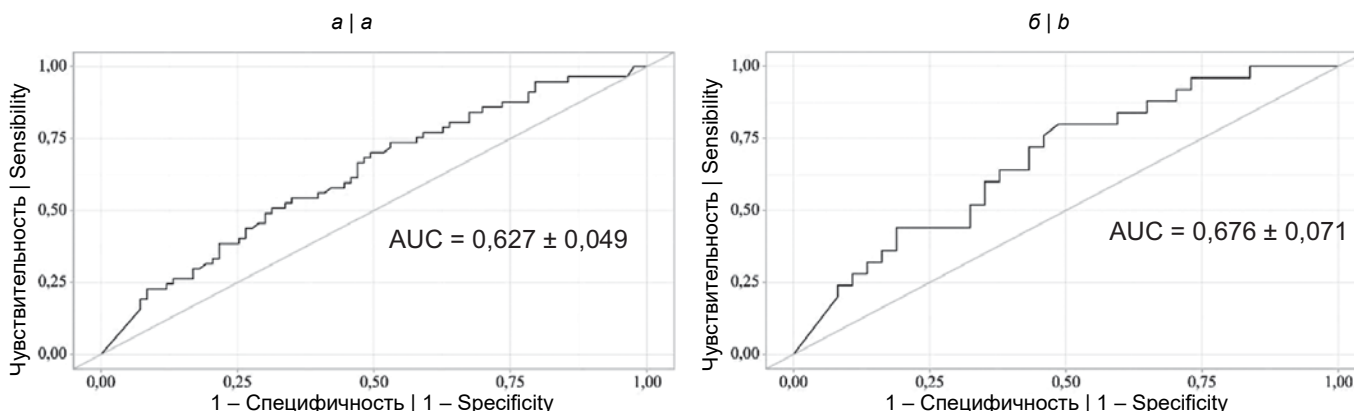


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности достижения комбинированной конечной точки от уровня вчСРБ:

a — у пациентов с ХСН; *б* — у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП.

Fig. 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability of achieving the combined endpoint on the level of hsCRP:

a — in patients with CHF; *b* — in patients with CHF in combination with CKD.

лись меньшей дистанцией, пройденной за 6 минут (179 [138;300] и 260 [153;375] м; $p = 0,029$), величиной систолического артериального давления ($142 \pm 26,2$ и $152 \pm 27,5$ мм рт. ст.; $p = 0,044$), диастолического артериального давления ($83,6 \pm 12,3$ и $88,8 \pm 11,5$ мм рт. ст.; $p = 0,021$), уровнем натрия ($138 \pm 3,8$ и $140 \pm 3,15$ ммоль/л; $p = 0,004$) и кальция крови ($2,27 \pm 0,23$ и $2,35 \pm 0,26$ ммоль/л; $p = 0,017$), СКФ СКД ЕРІ ($52,3 \pm 16,4$ и $60,4 \pm 15,3$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,009$), коэффициентом альбумин/глобулин ($1,24 \pm 0,24$ и $1,34 \pm 0,17$; $p = 0,04$); большим уровнем мочевины ($8,35$ [5,75;11,3] и $6,45$ [5,29;8,82] ммоль/л; $p = 0,033$), креатинина (110 [96,5;106] и $96,3$ [85,9;106] мкмоль/л; $p = 0,002$), отношения альбумин/креатинин мочи (150 [100;200] и 30 [30,0; 100]; $p = 0,005$) и общий белок/креатинин мочи (300 [200;400] и 80 [80;200]; $p = 0,004$), α_2 -глобулина ($7,88 \pm 1,72$ и $7,24 \pm 1,14$ г/л; $p = 0,013$). Прием статина снижал у пациентов с ХСН при сопутствующей ХБП риск достижения ККТ в 2,94 раза (OR = 0,34; 95% ДИ 0,162–0,714).

Уровень вЧСРБ у пациентов, достигших ККТ, был выше, чем у лиц, не достигших ККТ (4,79 [2,34;8,52] и 2,6 [1,35;5,72] мг/л; $p = 0,01$), в т.ч. при наличии ХБП (4,79 [2,69;9,1] и 2,47 [1,3;5,88] мг/л; $p = 0,02$). Достижение ККТ прогнозировалось при уровне вЧСРБ $\geq 2,69$ мг/л у пациентов с ХСН (AUC = $0,627 \pm 0,049$, 95% ДИ 0,53–0,72, Se = 70,2%, Sp = 50,6%), при вЧСРБ $> 2,5$ мг/л — при ХСН в коморбидности с ХБП (AUC = $0,676 \pm 0,071$ с 95% ДИ 0,54–0,82, Se = 80%, Sp = 51,4%).

Таким образом, полученные данные подтверждают целесообразность стратификации групп пациентов с ХСН и ХБП по уровню вЧСРБ и позволяют сделать следующие выводы:

Уровень вЧСРБ у пациентов с ХСН при наличии ХБП выше, чем у лиц без ХБП ($p = 0,005$).

У пациентов с ХСН с вЧСРБ > 3 мг/л в сравнении с вЧСРБ < 3 мг/л в течение 5 лет выше риск смерти от любой причины (HR = 1,44; 95% ДИ 1,038–1,998), сердечно-сосудистой смерти (HR = 1,512; 95% ДИ: 1,065–2,148), достижения ККТ (HR = 1,396; 95% ДИ 1,060–1,839).

У пациентов с ХСН с уровнем вЧСРБ > 3 мг/л в сравнении с вЧСРБ < 1 мг/л выше риск смерти от всех причин (HR = 4,37; 95% ДИ 1,04–18,43), сердечно-сосудистой смерти (HR = 4,46; 95% ДИ: 1,06–18,78), достижения ККТ (HR = 4,6; 95% ДИ 1,42–14,93).

Повышение вЧСРБ на каждый 1 мг/л у пациентов с ХСН увеличивает риск смерти от всех причин (HR = 1,1; 95% ДИ 0,99–1,21), сердечно-сосудистой смерти (HR = 1,11; 95% ДИ 1,01–1,23).

Уровень вЧСРБ у пациентов с ХСН, умерших по любой причине, был выше, чем у лиц, не достигших данной конечной точки (4,65 [2,38;8,64] и 2,92 [1,51;6,68] мг/л; $p = 0,05$), у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП (4,79 [3,07;8,82] и 2,69 [1,7;6,55] мг/л; $p = 0,11$). Смерть от всех причин у пациентов с ХСН, в т.ч. при наличии ХБП, прогнозировалась при уровне вЧСРБ $> 3,07$ мг/л.

Уровень вЧСРБ у пациентов с ХСН, умерших по причине сердечно-сосудистого события, был выше, чем у лиц, не достигших данной конечной точки (5,02 [2,48;8,99]

и 2,92 [1,48;6,4] мг/л; $p = 0,017$), тенденция сохраняется при наличии ХБП (4,79 [3,07;8,82] и 2,69 [1,7;6,55] мг/л; $p = 0,114$). Смерть по причине сердечно-сосудистого события у пациентов с ХСН, в т.ч. при сопутствующей ХБП, прогнозировалась при уровне вЧСРБ $> 3,07$ мг/л.

Уровень вЧСРБ у пациентов, достигших ККТ, выше, чем у лиц, не достигших ККТ (4,79 [2,34;8,52] и 2,6 [1,35;5,72] мг/л; $p = 0,01$), в т.ч. при наличии ХБП (4,79 [2,69;9,1] и 2,47 [1,3;5,88] мг/л; $p = 0,02$). Достижение ККТ прогнозировалось у пациентов с ХСН при уровне вЧСРБ $> 2,69$ мг/л, при сочетании ХСН и ХБП при вЧСРБ $> 2,5$ мг/л.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van Deursen V.M., Urso R., Laroche C., Damman K., Dahlström U., Tavazzi L., Maggioni A.P., Voors A.A. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16(1):103–11. DOI: 10.1002/ehf.30
- Ефремова Е.В., Шутов А.М. Коморбидность и прогноз больных при хронической сердечной недостаточности *Журнал сердечная недостаточность.* 2014;15(5):294–300. [Efremova E.V., Shutov A.M. Comorbidity and prognosis in patients with chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal.* 2014;15(5):294–300. (In Russian)].
- Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Терещенко С.Н. Коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра ХСН). *Кардиологический вестник.* 2016;11(4): 24–31. [Lazareva N.V., Oshchepkova E.V., Tereschenko S.N. Comorbidity in patients with heart failure (heart failure according the register). *Russian cardiology bulletin.* 2016;11(4):24–31. (In Russian)].
- Хазова Е.В., Булашова О.В. Влияют ли возраст и пол на фенотип хронической сердечной недостаточности? *Практическая медицина.* 2022;20(7):85–95. [Khazova E.V., Bulashova O.V. Do age and gender influence the phenotype of chronic heart failure? *Practical medicine.* 2022;20(7):85–95. (In Russian)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-85-95.
- Хазова Е.В., Булашова О.В., Амиров Н.Б. Нужно ли определять высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и прогностические аспекты. *Вестник современной клинической медицины.* 2022;15(4):54–59. [Khazova E.V., Bulashova O.V., Amirov N.B. Is it necessary to determine highly sensitive C-reactive protein in patients with chronic heart failure: clinical and prognostic aspects. *Bulletin of contemporary clinical medicine.* 2022;15(4):54–59. (In Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(4).54-59
- Jankowska E.A., Malyszko J., Ardehali H., Koc-Zorawska E., Banasiak W., von Haehling S., Macdougall I.C., Weiss G., McMurray J.J., Anker S.D., Gheorghiade M., Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2013;34(11):827–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377
- Liu C., Li H. Correlation of the severity of chronic kidney disease with serum inflammation, osteoporosis and vitamin D deficiency. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(1):368–372. DOI: 10.3892/etm.2018.6916
- Насыбуллина А.А., Булашова О.В., Газизянова В.М., Малкова М.И., Мустафин Э.Э., Хуснутдинова Г.Р. Маркеры воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической болезнью почек. *Казанский медицинский журнал.* 2016;97(6):881–887. [Nasybullina A.A., Bulashova O.V., Gazizyanova V.M., Malkova M. I., Mustafin E.E., Khusunudinova G.R. Markers of inflammation in patients with heart failure in association with chronic kidney disease. *Kazan Medical Journal.* 2016;97(6):881–887 (In Russian)]. DOI: 10.17750/KMJ2016-881
- Mościński M., Szygula-Jurkiewicz B., Zakliczyński M., Rozentryt P., Partyka R., Zembala M., Polowski L. Five-year survival of patients with chronic systolic heart failure of ischemic and non-ischemic

- etiology: analysis of prognostic factors. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* 2014;11(1):56–62. DOI: 10.5114/kitp.2014.41933
10. Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V., Psaty B.M., Rodondi N., Smith A.L., Harrison D.G., Liu Y., Hoffmann U., Bauer D.C., Newman A.B., Kritchevsky S.B., Harris T.B., Butler J. Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:2129–2137. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.045
 11. Pellicori P., Zhang J., Cuthbert J., Urbinati A., Shah P., Kazmi S., Clark A.L., Cleland J.G.F. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(1):91–100. DOI: 10.1093/cvr/cvz198
 12. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галевич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8–158. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gautier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Zh.D., Koziołova N.A., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Yu.M., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8–158. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2475
 13. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VII пересмотр. Москва, 2020:61. [Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergiyenko I.V. et al. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza: Rossiyskiye rekomendatsii, VII peresmotr Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations, VII revision. Moskva, 2020:61. (In Russian)].
 14. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутков А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология.* 2012;16(1):89–115. [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov M.Yu., Tsygin A.N., Shutov A.M. National guidelines. chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2012;16(1):89–115. (In Russian)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
 15. Kramer F., Voss S., Roessig L., Igl B.W., Butler J., Lam C.S.P., Maggioni A.P., Shah S.J., Pieske B. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericigat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(9):1675–1683. DOI: 10.1002/ehf.1787
 16. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986;57(6):450–8. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-x
 17. Maqbool S., Shafiq S., Ali S., Rehman M.E.U., Malik J., Lee K.Y. Left Ventricular Hypertrophy (LVH) and Left Ventricular Geometric Patterns in Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) Stage 2-5 With Preserved Ejection Fraction (EF): A Systematic Review to Explore CKD Stage-wise LVH Patterns. *Curr. Probl. Cardiol.* 2023;48(4):101590. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101590
 18. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек. *Терапевтический архив.* 2019;91(6):93–99. [Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Aitbaev K.A., Murkamilova Z.A. The relationship of hypertriglyceridemia and left ventricular remodeling types in patients with chronic kidney disease. *Terapevicheskii arkhiv.* 2019;91(6):93–99 (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047
 19. Golino M., Moroni F., Abbate A. Connecting the Dots: Inflammatory Burden and Outcomes in Heart Failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(19):e031786. DOI: 10.1161/JAHA.123.031786
 20. Menon V., Greene T., Wang X., Pereira A.A., Marcovina S.M., Beck G.J., Kusek J.W., Collins A.J., Levey A.S., Sarnak M.J. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(2):766–72. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00455.x
 21. Opatowsky A.R., Valente A.M., Alshawabkeh L., Cheng S., Bradley A., Rimm E.B., Landzberg M.J. Prospective cohort study of C-reactive protein as a predictor of clinical events in adults with congenital heart disease: results of the Boston adult congenital heart disease biobank. *Eur. Heart J.* 2018;39(34):3253–3261. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy362

Поступила 20.06.2024

Принята в печать 17.09.2024

Информация об авторах

Хазова Елена Владимировна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-8050-2892>; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552

Булашова Ольга Васильевна — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-7228-5848>; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692

Information about the authors

Elena V. Khazova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of propaedeutics of internal diseases named after professor S.S. Zimnitsky of Kazan State Medical University, <http://orcid.org/0000-0001-8050-2892>, Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552

Olga V. Boulashova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of propaedeutics of internal diseases named after professor S.S. Zimnitsky of Kazan State Medical University, <http://orcid.org/0000-0002-7228-5848>, Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692

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

РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ДИСТАЛЬНОЙ ГИБРИДНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ АРТЕРИЙ ГОЛЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АТЕРОКАЛЬЦИНОЗА

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

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

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

Цель исследования — определение показаний к дистальной гибридной реконструкции артерий голени на основе изучения выраженности атерокальциноза артерий голени. **Материал и методы.** В проспективном контролируемом нерандомизированном исследовании приняли участие 28 человек, страдающих критической ишемией нижних конечностей (КИНК), оперированных в объеме гибридной артериальной реконструкции в отделении сосудистой хирургии ГКБ № 29. Все пациенты были разделены на две группы. Первую группу ($n = 14$) составили пациенты, которым проводилось восстановление магистрального кровотока на уровне подвздошно-бедренного артериального сегмента гибридным методом. В группу контроля (вторая группа, $n = 14$) вошли пациенты, которым выполнена одномоментная проксимальная и дистальная гибридная операция, обеспечивающая магистральный кровоток по «ключевой» артерии голени. Всем пациентам интраоперационно проводилась внутрисосудистая лазерная фотолуминесцентная спектроскопия по авторской методике. Полученные в результате эндактерэктомии бляшки подвергались масс-спектрометрии с определением уровня кальция в них. В дальнейшем оценивалась корреляция между интенсивностью люминисценции кальция в бляшках, его концентрацией и результатами послеоперационного периода. Для статистической обработки данных при сравнении групп исследования было использовано программное обеспечение SPSS Statistics 17.0. **Результаты.** Выявлена сильная положительная корреляционная связь амплитуды люминисценции на частоте 380 нм с количественным содержанием кальция в структуре бляшки, которое было определено при масс-спектрометрии ($r = 0,85$; при $p < 0,001$). Во 2-й группе у 2 пациентов выполнить реваскуляризацию в «ключевой» артерии не удалось из-за выраженности атерокальциноза. У пациентов интенсивность свечения составила $4,01 \pm 0,11 \times 10^5$. У представителей 1-й группы тромботических осложнений зафиксировано не было, во 2-й группе зафиксировано 3 таких случая, средняя интенсивность сигнала при этом составила $2,18 \pm 0,11 \times 10^5$ фотон, что достоверно отличается как от случаев технически неуспешной реваскуляризации артерий голени ($p < 0,05$), так и от случаев с неосложненным послеоперационным периодом в данной группе ($p < 0,001$). В раннем послеоперационном периоде в обеих группах не отмечалось развития кровотечений, формирования паравазальных гематом. При оценке среднего койко-дня, объема интраоперационной кровопотери данные величины в группах оказались сопоставимы. **Заключение.** Метод интраоперационной люминесцентной спектроскопии является действенным способом определения целесообразности дистальной гибридной реконструкции в условиях отсутствия гемодинамически значимого поражения глубокой артерии бедра.

Ключевые слова: гибридные реконструкции; атерокальциноз артерий нижних конечностей; ангиосомная теория; критическая ишемия нижних конечностей; люминесцентная спектроскопия.

Для цитирования: Ваганов А.Г., Кузнецов М.Р., Лисицкий Д.А., Гавриленко А.В. Рациональность проведения дистальной гибридной реконструкции артерий голени в зависимости от степени атерокальциноза. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12): 888–893. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-888-893>

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

Alexey G. Vaganov¹, Maxim R. Kuznetsov², Dmitry A. Lisitsky¹, Alexander V. Gavrilenko^{2,3}

RATIONALE FOR PERFORMING DISTAL HYBRID RECONSTRUCTION OF THE LOWER LEG ARTERIES DEPENDING ON THE DEGREE OF ATHEROCALCINOSIS

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

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

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

Objective of the study. To determine the indications for distal hybrid reconstruction of the lower leg arteries based on the severity of atherocalcinos in the lower leg arteries. **Material and methods.** A prospective controlled non-randomized study involved 28 patients suffering from critical limb ischemia (CLI) who underwent hybrid arterial reconstruction at the vascular surgery department of CCH No. 29. All patients were divided into two groups. The first group ($n = 14$) consisted of patients who underwent restoration of the main blood flow at the level of the iliac-femoral arterial segment using a hybrid method. The control group (second group, $n = 14$) included patients who underwent simultaneous proximal and distal hybrid surgery, ensuring main blood flow through the “key” artery of the lower leg. Intraoperatively, all patients underwent intravascular laser photoluminescence spectroscopy using an authorial method. The plaques obtained from endarterectomy were subjected to mass spectrometry to determine their calcium content. Subsequently, the correlation between the intensity of calcium luminescence in the plaques, its concentration, and postoperative outcomes was assessed. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 17.0 software. **Results.** A strong positive correlation was found between the amplitude of luminescence at a frequency of 380 nm and the quantitative calcium content in the plaque structure determined by mass spectrometry ($r = 0.85$; $p < 0.001$). In the second group, revascularization in the “key” artery could not be performed in 2 patients due to severe atherocalcinos. In these patients, luminescence intensity was measured at $4.01 \pm 0.11 \times 10^5$. No thrombotic complications were recorded in the first group, while three cases were observed in the second group, with an average signal intensity of $2.18 \pm 0.11 \times 10^5$

*photons, which significantly differed from both technically unsuccessful revascularization cases in the lower leg arteries ($p < 0.05$) and from cases with an uncomplicated postoperative period in this group ($p < 0.001$). In the early postoperative period, no bleeding or formation of perivascular hematomas were observed in either group. When assessing the average length of hospital stay and intraoperative blood loss, these parameters were comparable between groups. **Conclusion.** The method of intraoperative luminescent spectroscopy is an effective way to determine the feasibility of distal hybrid reconstruction in the absence of hemodynamically significant lesions of the profunda femoris artery.*

Key words: *hybrid reconstructions; atherocalcinosis of lower leg arteries; angiosome theory; critical limb ischemia; luminescent spectroscopy.*

For citation: Vaganov A.G., Kuznetsov M.R., Lisitsky D.A., Gavrilenko A.V. Rationale for performing distal hybrid reconstruction of the lower leg arteries depending on the degree of atherocalcinosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):888–893.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-888-893>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.06.2024

Accepted 18.06.2024

Гибридная хирургия артерий нижних конечностей сочетает в себе открытую и эндоваскулярную реконструкцию, поэтому четкое определение показаний и стандартизированный отбор пациентов к данному методу хирургического лечения является залогом его максимальной эффективности [1]. Общеизвестно, что тяжесть критической ишемии нижних конечностей коррелирует с выраженностью стеноза, протяженностью поражения, состоянием сосудистой стенки и степенью кальцификации бляшек, количеством пораженных артериальных сегментов конечности [2, 3]. Ключевым фактором также является степень развития коллатерального кровообращения. Малоинвазивность дистальных гибридных вмешательств на артериях нижних конечностей определяется использованием рентгенэндоваскулярных технологий. Однако для артерий голени эффективность баллонной ангиопластики (БАП) не превышает 10–40% [4]. Причинами столь неудовлетворительных результатов эндоваскулярных вмешательств на артериях голени являются травмирующие механизмы, заложенные в технике БАП, основанные на эффекте растяжения. Однако, несмотря на высокий процент ранних тромбозов и рестенозов артерий голени, зачастую наступающих уже через 3 мес. после операции, положительной стороной рентгенэндоваскулярных методов лечения является возможность их многократного повторения, а также реализуемость перехода на открытое вмешательство в случае необходимости [5, 6].

Одним из лимитирующих факторов применения данных методов является степень кальцификации артерий голени, которая определяет степень ригидности сосудистой стенки [7]. В случае значительного накопления кальция в сосудистой стенке резко повышается вероятность гесол-эффекта, смысл которого заключается в отрицательном ремоделировании сосудистой стенки со сдавлением ранее установленного стента и реокклюзией артерии после эндоваскулярного вмешательства [8]. Важно отметить, что «ключевая» артерия, требующая реваскуляризации, по применяемой в настоящее время в качестве тактической основы ангиосомной концепции, как правило, является самой пораженной из всех артерий голени, поэтому реваскуляризация в ней не всегда тех-

нически выполнима либо сопряжена с высокой степенью ранних послеоперационных осложнений [9–11]. Поэтому принципиально важно понимание рациональности проведения дистальной гибридной реконструкции, основанной на тяжести атеросклеротического поражения артерий голени, и степени развития коллатерального кровообращения в подколенно-берцовом сегменте.

Цель исследования: определение показаний к дистальной гибридной реконструкции на основе изучения выраженности атерокальциноза артерий голени.

Материал и методы

В проспективном контролируемом нерандомизированном исследовании приняли участие 28 чел., страдающих критической ишемией нижних конечностей (КИНК), которым в отделении сосудистой хирургии ГКБ №29 проведена гибридная артериальная реконструкция. Все пациенты были разделены на две группы. Первую группу ($n = 14$) составили пациенты, которым проводилось восстановление магистрального кровотока на уровне подвздошно-бедренного артериального сегмента гибридным методом (так называемые проксимальные гибридные реконструкции, включающие эндоваскулярную коррекцию русла подвздошных артерий и открытое хирургическое вмешательство на бедренных артериях). Вторую группу (группу контроля, $n = 14$) составили пациенты, которым выполнена одномоментная проксимальная и дистальная гибридная операция, обеспечивающая магистральный кровоток по «ключевой» артерии голени: бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) в сочетании с реканализацией и БАП артерий голени, дополненной БАП со стентированием подвздошной артерии.

Критерии включения: 1. Хроническая артериальная ишемия (ХАИ) IV стадии с трофическими язвами либо сухой гангреной, ограниченной пальцами стопы. 2. Отсутствие гемодинамически значимых поражений глубокой артерии бедра. 3. Кальциноз стенок артерий, подтвержденный данными КТ-ангиографии. 4. Сочетание окклюзионно-стенотического поражения артерий аорто-подвздошного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов. 5. Невозможность многоуровневой открытой реконструкции либо поэтапного эндоваску-

лярного лечения по техническим или общемедицинским показаниям. 6. Отсутствие острого тромботического поражения артерий нижних конечностей.

Критерии исключения: 1. ХАИ IV стадии с сухой гангреной, не ограниченной пальцами стопы, либо с признаками влажной гангрены. 2. Выраженное поражение глубокой артерии бедра и сопряженное с ним низкое развитие коллатеральной артериальной сети на голени. 3. Отсутствие атерокальциноза по результатам КТ-ангиографии. 4. Отсутствие многоуровневого поражения артерий оперированной конечности (пациенты с сохранным магистральным кровотоком на бедре и дистальной формой артериального атеросклеротического поражения). 5. Возможность выполнения многоуровневой открытой реконструкции либо поэтапного эндоваскулярного лечения. 6. Наличие признаков острого тромботического поражения артерий нижних конечностей.

Срок наблюдения за пациентами составил 14 дней. Конечной точкой исследования явился тромбоз зоны реконструкции. Средний возраст пациентов составил $63,8 \pm 1,1$ года. Группы были сопоставимы по возрастному и половому составу, спектру сопутствующей патологии, частоте курения (табл. 1, 2).

Всем пациентам интраоперационно проводилась внутрисосудистая лазерная фотолюминесцентная спектроскопия по следующей методике. После завершения эндартерэктомии из общей бедренной артерии (ОБА), поверхностной бедренной артерии (ПБА) и устья глубокой артерии бедра (ГАБ) выполнялась ангиопластика интраоперационно смоделированной синтетической заплатой с одной или двумя браншами диаметром до 5 мм. В альтернативном варианте формировался проксимальный сосудистый анастомоз между шунтом и ОБА со

специально сформированной интраоперационно и фиксированной к нему браншей, аналогичных размеров (рис. 1, см. 4-ю стр. обложки).

В бранши заводились интродюсеры для проведения эндоваскулярного этапа реваскуляризации, а также оптоволоконный электрод, который совмещал в себе источник лазерного излучения и воспринимающее устройство для снятия сигнала люминисценции. Электрод помещался в стерильный рукав и в дальнейшем соединялся со стойкой, представленной на рис. 2 (см. 4-ю стр. обложки). В проведенном исследовании был применен метод лазер-индуцированной ультрафиолетовой фотолюминесцентной спектроскопии с использованием прибора, состоявшего из источника лазерного излучения (эксимерный лазер XeCl), миниспектрометра, который является средством регистрации этого сигнала. Доставка излучения и снятие показаний индуцированной люминисценции проводились с использованием двух кварцевых волокон, смонтированных в одном зонде, диаметром сердцевины 450 мкм. Головка зонда соединялась с внутрисосудистой насадкой, представляющей собой стержень длиной 5 см и диаметром 5–7 мм для его заведения внутрь сосуда. Накачка лазером проводилась на длине волны импульсного излучения эксимерного лазера XeCL 308 нм на протяжении 20 с. Спектр люминесценции фиксировался в диапазоне от 350 до 780 нм, с шагом 10 нм, в течение 20 с. Необходимо отметить, что каждый элемент или химическое соединение имеет уникальный спектр свечения при накачке лазером на определенной длине волны [12]. Особенностью данного метода является высокая чувствительность измерения. В данной ситуации, прежде чем приступить к сравнению амплитуды люминисценции, мы определили ее спектральную характеристику для чистого кальция, взяв за ориентир человеческий ноготь с содержанием кальция — 6000 мкг/г.

После получения спектра люминесцентного свечения для чистого кальция, а также для бляшек, где его содержание было минимальным (контроль), мы определяли длину волны, характерную для кальциевого пика люминисценции. Она соответствовала 380 нм (рис. 3, см. 4-ю стр. обложки). Полученные в результате эндартерэктомии бляшки измельчались на коллоидной мельнице с созданием раствора, который в дальнейшем подвергал

Таблица 1. Распределение больных в группах исследования по полу

Table 1. Distribution of patients in study groups by gender

Группа /Group	Мужчины Men, n (%)	Женщины Women, n (%)
1-я 1st group	12 (85,7)	2 (14,3%)*
2-я 2nd group	13 (86,7)	1 (7,1%)*

Примечание: *— $p < 0,05$.

Note: *— $p < 0,05$.

Таблица 2. Сопутствующая патология у пациентов, включенных в исследование

Table 2. Comorbidities in patients included in the study

Диагноз Diagnosis	Количество пациентов, n (%) 1-я группа Number of patients, 1st group	Количество пациентов, n (%) 2-я группа Number of patients, 2nd group	p
Гипертоническая болезнь Hypertension	10 (71,4)	11 (78,6)	0,28
Ишемическая болезнь сердца Ischemic heart disease	8 (57,1%)	8 (57,1%)	0,15
Сахарный диабет Diabetes mellitus	3 (21,4%)	4 (28,6%)	0,24
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	2 (14,3%)	2 (14,3%)	0,18
Цереброваскулярная болезнь Cerebrovascular disease	3 (21,4%)	3 (21,4%)	0,22
Язвенная болезнь желудка Peptic ulcer	1 (7,1%)	1 (7,1%)	0,18

ся масс-спектрометрии с источником ионов в виде индуктивно связанной плазмы (ИСП-МС) [13]. В дальнейшем проводилась корреляция между интенсивностью люминисценции кальция в бляшках и его концентрацией. Оценка пациентов, участвовавших в исследовании, проводилась по следующим критериям: результаты ближайшего послеоперационного периода, длительность второго этапа гибридной реконструкции, объем интраоперационной кровопотери, количество и разновидности послеоперационных осложнений, время их наступления, время пребывания пациентов в стационаре.

Статистический анализ полученных результатов. Для статистической обработки данных при сравнении групп исследования было использовано программное обеспечение SPSS Statistics 17.0. Результаты исследования были разнесены по шкале среднеарифметических значений (mean) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Различия средних значений (p) в разные периоды времени в основных показателях раннего и позднего послеоперационного периода оценивали с применением парного t -критерия Стьюдента, который считали достоверным при $p < 0,05$. Для оценки различий между двумя малыми независимыми выборками использовали U -критерий Манна-Уитни. Для определения корреляционной зависимости между показателями использовали определение коэффициента корреляции Спирмена. Статистическую гетерогенность групп оценивали с помощью χ^2 -теста. При $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$ гетерогенность считали статистически значимой.

Результаты

При сопоставлении интенсивности люминисцентного сигнала, полученного в ходе внутрисосудистой спектроскопии, отмечается сильная положительная корреляционная связь данного показателя с количественным содержанием кальция в структуре бляшки, которое было определено при масс-спектрометрии ($r = 0,85$; $p < 0,001$). Данная зависимость продемонстрирована на рис. 4 (см. 4-ю стр. обложки). Технический успех реконструкции отмечен у всех пациентов 1-й группы.

Во второй группе исследования у 2 пациентов выполнить реваскуляризацию в «ключевой» артерии не удалось из-за выраженности ее атерокальциноза. Данным больным в срочном порядке выполнена ампутация на уровне верхней трети бедра. У пациентов интенсивность свечения составила $4,01 \pm 0,11 \times 10^5$. В случае неосложненного течения раннего послеоперационного периода у пациентов 2-й группы амплитуда внутрисосудистой люминисценции на пике кальция составила ($S = 0,51 \pm 0,15 \times 10^5$ фотон). Необходимо сказать, что приведенный уровень свечения был сопоставим с пациентами 1-й группы, у которых осложнений после операции не отмечалось ($S = 0,57 \pm 0,11 \times 10^5$ фотон, $p < 0,05$). У представителей 1-й группы тромботических осложнений зафиксировано не было, а во 2-й группе зафиксировано 3 таких случая, наступивших на 4–5-е сутки послеоперационного периода. У всех пациентов с данными осложнениями отмечалась гангрена пальцев сто-

пы, что привело к необходимости выполнения срочной ампутации на уровне верхней трети бедра. У пациентов с тромботическими осложнениями средняя амплитуда люминисценции составила ($2,18 \pm 0,11 \times 10^5$ фотон), что достоверно отличается как от случаев технически неуспешной реваскуляризации артерий голени ($p < 0,05$), так и от случаев с неосложненным послеоперационным периодом в данной группе исследования ($p < 0,001$). В группах исследования в раннем послеоперационном периоде не отмечалось развития кровотечений, формирования паравазальных гематом. Средний койко-день у пациентов 1-й группы составил $11,9 \pm 1,6$; а у пациентов 2-й — $11,4 \pm 1,2$; что является сопоставимыми значениями. Интраоперационная кровопотеря статистически не отличалась и составила в 1-й группе исследования 216 ± 14 мл, против 204 ± 20 мл у 2-й группы исследования ($p < 0,05$). Развития острых сердечно-сосудистых событий за время послеоперационного наблюдения не отмечалось. Летальных исходов не зафиксировано.

Обсуждение

При наличии многоуровневого поражения артерий нижних конечностей, включающего в себя как проксимальные, так и дистальные сегменты, в случае успешного восстановления кровотока в артериях «притока» хирургическая дилемма в выборе дальнейшей тактики заключается в необходимости реваскуляризации артерий голени. Для решения этой задачи необходима оценка, с одной стороны, степени развития коллатерального кровообращения на голени и бедре, а с другой — определения тяжести атеросклеротического поражения артерий голени и сопряженными с ней техническими сложностями. Логичными, с точки зрения хирургии, являются попытки реканализации ангиосомной артерии «любой ценой». Однако в нашем исследовании продемонстрированы случаи контрпродуктивности такого подхода. У всех оперированных пациентов отсутствовало значимое поражение ГАБ, в связи с этим при многоуровневом стено-окклюзионном поражении сформировалась хорошая система коллатералей между бедром и голенью с достаточной степенью кровоснабжения подколенно-берцового сегмента. При определении уровня кальция в структуре атеросклеротических бляшек доказана связь между его количественным содержанием в стенке сосуда и амплитудой люминисценции на частоте 380 нм. С использованием метода интраоперационной люминисцентной спектроскопии было выявлено, что при амплитуде излучения, превышающей $2,18 \pm 0,11 \times 10^5$ фотон, имеется высокий риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде, а при уровне, равном $4,01 \pm 0,11 \times 10^5$ — техническое выполнение баллонной ангиопластики артерий голени практически невозможно. Таким образом, в случае отсутствия атеросклеротического поражения ГАБ и выраженного атерокальциноза артерии голени возможно определение показаний для изолированной проксимальной гибридной реконструкции. В данных условиях выполнение реканализации артерий голени ввиду их грубого поражения не рационально и даже контрпродуктивно.

Заключение

Метод интраоперационной люминисцентной спектроскопии является действенным способом определения целесообразности дистальной гибридной реконструкции в условиях отсутствия гемодинамически значимого поражения глубокой артерии бедра. При амплитуде внутрисосудистой аутолюминисценции $2,18 \pm 0,11 \times 10^5$ фотон и выше выполнение реваскуляризации артерий голени эндоваскулярным способом сопряжено с большим количеством осложнений, а при амплитуде в $4,01 \pm 0,11 \times 10^5$ — с большой вероятностью технически не выполнимо. Выявленные закономерности верны лишь в первом приближении и нуждаются в проверке на большей выборке пациентов, что требует проведения дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глушков Н.И., Иванов М.А., Апресян А.Ю., Артемова А.С., Горвая А.Д., Пуздыряк П.Д. и др. Оправдано ли применение гибридных технологий при реваскуляризации аорто-подвздошно-бедренного сегмента. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(8):49–54. [Glushkov N.I., Ivanov M.A., Apresyan A.Yu., Artemova A.S., Gorovaya A.D., Puzdryak P.D., etc. Is the use of hybrid technologies justified in revascularization of the aorto-iliac-femoral segment? Surgery. *The magazine named after N.I. Pirogov*. 2020;(8):49–54. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia202008149.
2. Темрезов М.Б., Коваленко В.И., Темрезов Т.Х., Бахметьев А.С., Лойко В.С., Рудаков М.О. Гибридная хирургия в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Трансляционная медицина*. 2020;7(1):33–38. [Temrezov M.B., Kovalenko V.I., Temrezov T.K., Bakhmetev A.S., Loyko V.S., Rudakov M.O. Hybrid surgery in treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities. *Translational Medicine*. 2020;7(1):33–38. (In Russian)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-33-38
3. Гавриленко А.В., Кочетков В.А., Кравченко А.А. Гибридные операции при хронической ишемии нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;63(5):413–418. [Gavrilenko A.V., Kochetkov V.A., Kravchenko A.A. Hybrid operations in chronic lower limb ischemia. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2021;63(5):413–418. (In Russian)]. DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-5-413-418
4. Папоян С.А., Шеголев А.А., Громов Д.Г., Асатуриян К.С. Ангиопластика баллонными катетерами с лекарственным покрытием при заболеваниях артерий нижних конечностей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(4):177–181. [Papoyan S.A., Shchegolev A.A., Gromov D.G., Asaturyan K.S. Drug-coated balloon angioplasty in peripheral arterial disease. *Russian Medical Journal*. 2022;6(4):177–181. (In Russian)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-177-181
5. Липатов К.В., Пермяков С.В., Асатрян А.Г., Бородин А.В., Гостищев В.К. Рентгеноэндоваскулярная хирургия при критической ишемии нижних конечностей с гнойно-некротическим поражением стоп. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(9):4–16. [Lipatov K.V., Permyakov S.V., Asaturyan A.G., Borodin A.V., Gostishchev V.K. Endovascular surgery for critical ischemia of lower extremities with suppurative-necrotic lesion of the feet. *Pirogov Russian journal of surgery*. 2017;(9):4–16. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia201794-16
6. Галимов О.В., Ханов В.О., Ишметов В.Ш., Ибрагимов Т.Р. Рентгеноэндоваскулярное лечение заболеваний артерий нижних конечностей для улучшения репаративной регенерации. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2019;19(1):19–31. [Galimov O.V., Khanov V.O., Ishmetov V.Sh., Ibragimov T.R. X-ray endovascular treatment of diseases of the arteries of the lower extremities to improve reparative regeneration. *Bulletin of the Russian scientific center of radiology of the ministry of health of the Russian Federation*. 2019;19(1):19–31. (In Russian)].
7. Петрова В.В., Смирнов Г.А., Аржелас М.Н. Роль ангиосомно-ориентированного метода эндоваскулярных реваскуляризаций в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени профессора Б.М. Костюченка*. 2020;7(1):36–45. [Petrova V.V., Smirnov G.A., Argelas M.N. The role of the angiosomal oriented method of endovascular revascularization in the complex treatment of diabetic foot syndrome. Wounds and wound infections. *The journal named after professor B.M. Kostyuchenka*. 2020;7(1):36–45. (In Russian)].
8. Янушко В.А., Климчук И.П., Мшар С.В., Кордзахия Г.Э., Роговой Н.А. Ближайшие результаты эндоваскулярного лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей пациентов в возрасте старше 70 лет. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021;20(2):38–44. [Yanushko V.A., Klimchuk I.P., Mshar S.V., Kordzhakhia G.E., Rogovoy N.A. The immediate results of endovascular treatment of obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities of patients over the age of 70 years. *Bulletin of the Vitebsk state medical university*. 2021;20(2):38–44. (In Russian)].
9. Беляев А.Н., Дудоров И.И., Полькина И.С. Эффективность дистальной реваскуляризации у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2024;53(1):64–72. [Belyaev A.N., Dudorov I.I., Polkina I.S. The effectiveness of distal revascularization in patients with critical lower limb ischemia. *Ulyanovsk medical and biological journal*. 2024;53(1):64–72. (In Russian)]. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-64-72
10. Гаибов А.Д., Нематзода О., Рахмонов Д.К., Давлатов Р.К. Эндоваскулярные методы реканализации в лечении хронической ишемии нижних конечностей: современное состояние проблемы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2023;31(2):305–316. [Gaibov A.D., Nematzoda O., Rakhmonov D.K., Davletov R.K. Endovascular recanalization methods in the treatment of chronic lower limb ischemia: the current state of the problem. *The Russian medical and biological bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2023;31(2):305–316. (In Russian)].
11. Малаев Д.У., Таркова А.Р., Прохорихин А.А., Мерсон Д.Л., Виноградов А.Ю., Байструков В.И., Бойков А.А., Кретов Е.И., Прымов М.В. Современное состояние проблемы эндоваскулярного лечения бедренно-подколенного сегмента. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(S3):10–17. [Malaev D.U., Tarkova A.R., Prokhorikhin A.A., Merson D.L., Vinogradov A.Yu., Baystrukov V.I., Boikov A.A., Kretov E.I., Pryamov M.V. The current state of the problem of endovascular treatment of the femoral-popliteal segment. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2020;24(S3):10–17. (In Russian)].
12. Гусева И.А., Рогаткин Д.А., Буваляя Е.С. Анализ люминесценции в мутных биологических средах. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(2):163–169. [Guseva I.A., Rogatkin D.A., Buvalaya E.S. Analysis of luminescence in turbid biological media. *The Almanac of clinical medicine*. 2017;45(2):163–169. (In Russian)].
13. Картасева М.А., Байков И.А., Голубев Е.М., Кононова О.Н., Левина О.В. (2004). Индуктивно связанная плазма низкого давления — источник ионов для масс-спектрометрии. *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2004;(13):91–98. [Kartasheva M.A., Baykov I.A., Golubev E.M., Kononova O.N., Levina O.V. (2004). Inductively coupled low-pressure plasma is an ion source for mass spectrometry. *Scientific and technical bulletin of information technologies, mechanics and optics*. 2004;(13):91–98. (In Russian)].

Поступила 05.06.2024

Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

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

Кузнецов Максим Робертович — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0001-6926-6809>

Лисицкий Дмитрий Алексеевич — д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, хирургическое отделение № 1, ГКБ №2 9 им. Н.Э. Баумана ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0003-0423-8879>

Гавриленко Александр Васильевич — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сосудистой хирургии РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0001-7267-7369>

Information about the authors

Alexey G. Vaganov — Candidate of Medical Sciences, Surgeon, Surgical Department No. 1, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, <http://orcid.org/0000-0001-8191-2551>

Maxim R. Kuznetsov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director, Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First

Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), <http://orcid.org/0000-0001-6926-6809>

Dmitry A. Lisitsky — Doctor of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Surgical Department No. 1, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, <http://orcid.org/0000-0003-0003-0423-8879>

Alexander V. Gavrilenko — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Vascular Surgery of the Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), <http://orcid.org/0000-0001-7267-7369>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Бокарев М.И.¹, Мамыкин А.И.¹, Менастрия А.¹, Белов Д.Ю.², Аракелов А.В.¹, Демьянов А.И.¹,
Столярчук Е.В.¹, Соколов Р.А.¹, Антонов О.Н.¹, Синявин Г.В.¹, Гараев Ю.А.²

ЗНАЧЕНИЕ ТЕМПОВ РАЗВИТИЯ ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

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

²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

В периодической литературе последних лет предлагают делить перитонит по скорости его развития на первично распространенный перитонит (ПРП) и вторично распространенный перитонит (ВРП). Значение скорости развития гнойного перитонита пока не изучено. **Цель исследования:** оценить влияние темпов развития перитонита на результаты лечения больных с распространенным гнойным перитонитом. **Материал и методы.** Проанализировано 113 пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Изучена встречаемость перитонитов с различной скоростью развития, их этиологическая структура и результаты лечения. **Результаты.** В группу ПРП вошли 56 (49,6%) больных, в группу ВРП — 57 (50,4%) больных. В группе ПРП в 64,3% наблюдений источником перитонита явилась патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В 35,7% случаев источником контаминации брюшной полости служили нижние отделы ЖКТ и структуры, локализующиеся вне пищеварительного тракта. В группе ВРП у 70,1% больных источником перитонита служили нижние отделы ЖКТ. В 29,9% случаев источником перитонита признаны верхние отделы ЖКТ и структуры, локализующиеся вне пищеварительного тракта. Уровень летальности в послеоперационном периоде в группе ПРП достигал 62,5%, что коррелировало с частотой развития соматических осложнений, которая была равна 69,4%. Летальность в группе ВРП равна 35,1% ($p < 0,05$), а соматические осложнения зафиксированы в 40,3% наблюдений ($p < 0,05$). **Вывод.** Темпы развития распространенного гнойного перитонита оказывают существенное влияние на результаты лечения больных.

Ключевые слова: перитонит; распространенный гнойный перитонит.

Для цитирования: Бокарев М.И., Мамыкин А.И., Менастрия А., Белов Д.Ю., Аракелов А.В., Демьянов А.И., Столярчук Е.В., Антонов О.Н., Синявин Г.В., Гараев Ю.А. Значение темпов развития гнойного перитонита для пациентов с острой хирургической патологией. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):894–900.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-894-900>

Для корреспонденции: Бокарев Михаил Игоревич — mbokarev@gmail.com

Mikhail I. Bokarev¹, Alexander I. Mamykin¹, Abdessamad Menasria¹, Dmitry Yu. Belov², Andranik V. Arakelov¹,
Andrey I. Demyanov¹, Elena V. Stolyarchuk¹, Roman A. Sokolov¹, Oleg N. Antonov¹, Gennady V. Sinyavin¹,
Yusup A. Garaev²

THE SIGNIFICANCE OF PURULENT PERITONITIS PROGRESSION RATE IN PATIENTS WITH ACUTE SURGICAL PATHOLOGY

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

²A.K. Yeramishantsev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

In recent years, the periodic literature suggests dividing peritonitis based on the speed of its development into primary peritonitis (PP) and secondary peritonitis (SP). The significance of the speed of development of purulent peritonitis has not been studied yet. **The aim of the study** was to assess the impact of the rates of peritonitis development on treatment outcomes in patients with purulent peritonitis. **Materials and Methods:** A total of 113 patients with purulent peritonitis were analyzed. The incidence of peritonitis with varying rates of development, its etiological structure, and treatment outcomes were studied. **Results:** The PP group included 56 (49.6%) patients, while the SP group included 57 (50.4%) patients. In the PP group, 64.3% of cases had pathology of the upper gastrointestinal tract as the source of peritonitis. In 35.7% of cases, the source of abdominal cavity contamination was the lower gastrointestinal tract and structures localized outside the digestive tract. In the SP group, 70.1% of patients had the lower gastrointestinal tract as the source of peritonitis. In 29.9% of cases, the source was identified as the upper gastrointestinal tract and structures localized outside the digestive tract. The postoperative mortality rate in the PP group reached 62.5%, which correlated with a frequency of somatic complications of 69.4%. Mortality in the SP group was 35.1% ($p < 0.05$), with somatic complications recorded in 40.3% of cases ($p < 0.05$). **Conclusion:** The rates of development of purulent peritonitis have a significant impact on treatment outcomes for patients.

Key words: peritonitis; purulent peritonitis.

For citation: Bokarev M.I., Mamykin A.I., Menasria A., Belov D.Y., Arakelov A.V., Demyanov A.I., Stolyarchuk E.V., Sokolov R.A., Antonov O.N., Sinyavin G.V., Garaev Y.A. The significance of the rate of progression of purulent peritonitis in patients with acute surgical pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):894–900. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-894-900>

For correspondence: Mikhail I. Bokarev — e-mail: mbokarev@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.06.2024

Accepted 18.06.2024

Перитонит — тяжелейшее осложнение большинства острых воспалительных заболеваний и травм органов брюшной полости, которое наблюдается у 20% больных, поступающих в хирургический стационар в экстренном порядке [1, 2]. Летальность при различных видах перитонита варьирует от 6 до 70% [3, 4].

Наибольшую опасность представляет распространенный гнойный перитонит. Именно этот вид перитонита чаще других приводит к смерти пациентов с острой хирургической патологией.

Считается, что макроскопические признаки гнойного воспаления в животе появляются уже через 4 ч с момента возникновения воспалительного процесса в кишечной стенке [5, 6].

К этому времени реакция организма на вторжение инфекции, как правило, уже определена — либо формируется инфильтрат, ограничивающий зону гнойного воспаления и замедляющий вовлечение в патологический процесс новых областей брюшной полости, либо воспалительный процесс приобретает неограниченный характер и достаточно активно распространяется по брюшине.

Воспаленная брюшина является «входными воротами» для проникновения инфекции в организм, а площадь воспаления и скорость его распространения соответствуют «ширине» этих «ворот» и скорости их раскрытия.

Условно, брюшную полость делят на девять областей [7–9]. Если воспалительный процесс захватывает одну или две области живота, перитонит считают местным. В том случае, если воспаление вовлекает три области или больше, перитонит считается распространенным.

В периодической литературе последних лет предлагают делить перитонит по скорости его развития на первично распространенный перитонит и вторично распространенный перитонит [10].

В том случае, если распространенный перитонит развивается, минуя процесс формирования инфильтрата, что может наблюдаться при перфорации полого органа, его следует расценивать как первично распространенный перитонит. Если развитию распространенного перитонита предшествовало формирование воспалительного инфильтрата или абсцесса, ситуацию расценивают как вторично распространенный перитонит.

Ни для кого не секрет, что у больных, страдающих перитонитом, осложнившимся течением одного и того же заболевания (например, острого аппендицита), реакция организма и скорость развития воспалительного процесса в животе может иметь существенные отличия.

У одних пациентов признаки распространенного перитонита развиваются очень быстро и сопровождаются появлением выраженной перитонеальной симптоматики по всему животу, яркой клинико-лабораторной картиной системно-воспалительной реакции, переходящей в развернутую полиорганную недостаточность. У других больных, локальная перитонеальная симптоматика если и появляется, то притупляется в достаточно короткие сроки, системно-воспалительная реакция выражена незначительно, а полиорганная недостаточность очень быстро уходит или вовсе отсутствует.

Различная скорость распространения гнойного воспаления в брюшной полости предполагает различную реакцию организма, различную глубину и различную продолжительность органной недостаточности, а также различный прогноз для выздоровления этих пациентов.

Цель исследования: оценить влияние темпов развития перитонита на результаты лечения больных с распространенным гнойным перитонитом.

Задачи исследования:

- изучить встречаемость перитонитов, которые развиваются различными темпами;
- изучить этиологическую структуру перитонитов, которые развиваются различными темпами;
- оценить результаты лечения больных с первично распространенным перитонитом;
- оценить результаты лечения больных с вторично распространенным перитонитом;
- сравнить результаты лечения больных, у которых перитонит развивался разными темпами.

Материал и методы

В исследование включены 113 пациентов, которые были оперированы в ГКБ №20 им. А.К. Ерамишанцева по поводу распространенного гнойного перитонита за период 2022–2023 гг. Возраст больных варьировал от 18 до 92 лет. 51 пациент были мужчины, 62 – женщины. Тяжесть больных перед оперативным лечением, оцененная по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), находилась в диапазоне 0–11 баллов. Тяжесть перитонита, оцененная с помощью Мангеймского индекса перитонита (МИП), находилась в пределах 12–47 баллов. Тяжесть пациентов на третьи сутки после оперативного вмешательства, оцененная по шкале SOFA, находилась в диапазоне 0–12 баллов. Продолжительность заболевания, осложнившегося перитонитом, варьировала от 4 до 168 ч. Продолжительность перитонита до 24 ч имела место в 58 наблюдениях. Длительность перитонита более 24 ч зафиксирована у 55 больных. В послеоперационном периоде соматические осложнения имелись у 62 пациентов, раневые осложнения — у 28 больных, внутрибрюшные осложнения зафиксированы в 22 наблюдениях. Умерло 55 пациентов.

Для определения встречаемости изучаемых видов перитонита все пациенты были разделены на две группы в зависимости от темпов его развития. Если перитонит развивался стремительно и организм не успевал сформировать инфильтрат с источником контаминации, перитонит расценивали как первично распространенный (ППР). Если вначале формировался инфильтрат, который перерастал в распространенное воспаление брюшины, перитонит расценивали как вторично распространенный (ВРП).

В каждой сформированной группе изучали встречаемость и основные характеристики, включающие половой состав, возраст, продолжительность перитонита, тяжесть исходного состояния (по SOFA) и тяжесть перитонита (по МИП).

Встречаемость оценивали по процентному отношению того или иного вида перитонита ко всем перитонитам, включенным в исследование.

В каждой сформированной группе изучали этиологическую структуру перитонита.

Результаты лечения больных в каждой группе оценивали по показателям летальности, глубине и длительности полиорганной недостаточности, а также по частоте развития соматических, раневых и внутрибрюшных осложнений.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистических программ Microsoft Excel, используя Z-тест и методы простой статистики. Различия между сравниваемыми параметрами признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В группу ПРП вошли 56 больных, у которых во время операции отсутствовали инфильтрат в области источника контаминации или тенденция к фрагментации гноя в брюшной полости.

Согласно источнику контаминации, этиологическая структура перитонита в группе ПРП выглядела следующим образом: перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки зарегистрирована в 30 наблюдениях, некроз или перфорация тонкой кишки имели место у 6 больных, острый аппендицит — в 1 случае, некроз или перфорация толстой кишки являлись причиной перитонита у 16 пациентов. В 3 случаях источником инфекции служили другие анатомические образования (мочевыделительная система, органы репродуктивной системы).

Важнейшие характеристики групп представлены в табл. 1.

Умерло 32 пациента. Средний уровень органной недостаточности, оцененный на третьи сутки послеоперационного периода, был равен $5,8 \pm 4,1$ балла.

Изучение характера послеоперационных осложнений в группе ПРП показало, что соматические осложнения возникли в 39 наблюдениях, значимые раневые осложнения были зафиксированы у 10 пациентов, внутрибрюшные осложнения, потребовавшие дополнитель-

ных хирургических вмешательств, задокументированы у 16 больных.

В группу ВРП вошли 57 больных, у которых во время операции были обнаружены инфильтрат в области источника контаминации или тенденция к фрагментации гноя, то есть образование фибриновых перегородок в брюшной полости (см. табл. 1).

Этиологическая структура перитонита, согласно источнику контаминации, в группе ВРП выглядела следующим образом: патология желчных путей стала причиной перитонита у 3 больных, перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки зарегистрирована у 2 пациентов, некроз или перфорация тонкой кишки встречались в 3 случаях, острый аппендицит — в 19 наблюдениях, некроз или перфорация толстой кишки была причиной перитонита у 21 больного. В 9 случаях источником инфекции служили другие анатомические структуры (мочевыделительная система, органы репродуктивной системы).

Умерло 20 пациентов. Средний уровень органной недостаточности, оцененный на третьи сутки послеоперационного периода, был равен $3,3 \pm 3,6$ балла.

Изучение характера послеоперационных осложнений в группе ВРП выявило, что соматические осложнения имели место в 23 наблюдениях, значимые раневые осложнения были зафиксированы у 14 пациентов, внутрибрюшные осложнения, потребовавшие дополнительных хирургических вмешательств, задокументированы у 9 больных.

Обсуждение

Так как в процессе изучения литературы, посвященной лечению больных с перитонитом, мы не нашли информации о встречаемости перитонитов, отличающихся скоростью развития, проведено изучение этого вопроса в исследуемой когорте.

В группе ПРП количество наблюдений равно 56, что составляет 49,6% от всех больных с распространенным перитонитом. В группе ВРП количество наблюдений 57, что составляет 50,4% от всех изученных больных и значимых отличий не демонстрирует ($p > 0,05$).

Таблица 1. Характеристика группы больных с ПРП и ВРП
Table 1. Characteristics of the group of patients with PP and SP

Показатель Indicator	Группа ПРП PP group	Группа ВРП SP group
Количество больных, n (%) Number of patients	56 (49,6)	57 (50,4)
Средний возраст, годы Mean age, years	$64,5 \pm 15,5$	$59,2 \pm 20,4$
Мужчины/женщины Men/women	29/27	22/35
Длительность перитонита до 24 ч/более 24 ч, пациенты Peritonitis duration up to 24 hours and over, patients	32/24	22/35
SOFA перед операцией, балл SOFA before surgery, score	$3,6 \pm 1,9$	$3,2 \pm 1,7$
МИП, балл MPI, score	$28,1 \pm 7,5$	$28,2 \pm 8,1$

Примечание: ПРП — первично-распространенный перитонит; ВРП — вторично-распространенный перитонит; МИП — Мангеймский индекс перитонита.

Note: PP — primary peritonitis, SP — secondary peritonitis, MPI — Mannheim Peritonitis Index.

Распределение больных с распространенным гнойным перитонитом на две почти равночисленные группы позволяет сделать вывод, что встречаемость ПРП и ВРП примерно одинаковая.

Так как гнойно-воспалительный процесс в животе обычно вызывается микробной флорой, присущей конкретной анатомической структуре, а причин для выхода этой флоры в брюшную полость может быть по крайней мере несколько, мы не стали акцентировать внимание на конкретной нозологической форме, осложнившейся развитием перитонита, а сочли целесообразным отметить лишь анатомическую структуру, послужившую источником перитонита (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у 53,6% больных группы ПРП источником гнойного перитонита являются желудок и двенадцатиперстная кишка. В группе ВРП желудок и двенадцатиперстная кишка стали источником перитонита всего у 3,5% пациентов, что достоверно меньше, чем в сравниваемой группе ($p < 0,05$).

Считается, что в содержимом желудка и двенадцатиперстной кишки присутствуют в основном грамположительные бактерии в концентрации 10^3 на 1 мл [11–14]. Это достаточно низкая концентрация бактерий, которые обладают малой патогенностью и достаточно хорошо поддаются антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

У 10,7% больных группы ПРП причиной контаминации брюшной полости была тонкая кишка. В группе ВРП доля пациентов, у которых источник перитонита находится в тонкой кишке, составляет 5,3%, что существенно не отличается от результата, полученного в группе ПРП ($p > 0,05$).

Флора тонкой кишки представлена как аэробными, так и анаэробными микроорганизмами, концентрация которых увеличивается в дистальном направлении кишечника и достигает 10^8 на 1 мл [15–17]. Обычно оперативное лечение в комбинации с антибиотикотерапией дает хороший клинический эффект.

Толстая кишка, включая аппендикс, явилась причиной перитонита у 30,4% больных группы ПРП. В группе ВРП этот источник перитонита был зафиксирован у 70,1% пациентов, что достоверно больше, чем в группе ПРП ($p < 0,05$).

Большую часть бактериального спектра содержимого толстой кишки представляют анаэробы и грамотрицательные бактерии. Концентрация их достига-

ет 10^{12} на 1 мл [18, 19]. Содержание гнилостных и анаэробных штаммов увеличивается в дистальных отделах толстой кишки. Подбор эффективных антибактериальных препаратов представляет серьезные трудности.

Анализ результатов исследования этиологической структуры перитонитов, развивающихся с разной скоростью, продемонстрировал, что в группе ПРП 64,3% наблюдений представлено больными с патологией верхних отделов ЖКТ, 30,4% представлено пациентами с патологией нижних отделов ЖКТ, в 5,3% случаев источником перитонита является флора, локализуемая вне пищеварительной системы.

В группе ВРП 14,1% наблюдений представлен патологией верхних отделов ЖКТ, 70,1% — патологией нижних отделов ЖКТ, в 15,1% случаев источником перитонита является флора, локализуемая вне пищеварительного тракта.

Сравнительный анализ этиологической структуры перитонитов и позволяет предполагать, что вероятная бактериальная флора в группе ПРП должна обладать меньшей патогенностью, нежели в группе ВРП. Этот факт может оказывать существенное влияние на результаты лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

Для того, чтобы понимать, насколько корректно сравнение результатов лечения больных в сформированных группах, проведен сравнительный анализ основных параметров, характеризующих эти группы.

Средний возраст больных в группе ПРП $64,5 \pm 15,5$ года. В группе ВРП средний возраст находится на уровне $59,2 \pm 20,4$ года, что существенно не отличается от аналогичного показателя в группе ПРП ($p > 0,05$).

Анализ возрастных параметров указывает на то, что основная масса пациентов той и другой группы представлена лицами пожилого возраста. Отсутствие значимых возрастных отличий в группах позволяет думать, что возраст пациентов не является фактором, определяющим темпы развития гнойного воспаления в брюшной полости.

Кроме того, отсутствие возрастных отличий предполагает схожую сопутствующую патологию в группах и одинаковое влияние возраста на результаты лечения больных в обеих группах.

Изучение продолжительности распространенного перитонита показало, что в группе ПРП продолжитель-

Таблица 2. Этиологическая структура групп больных с различными темпами развития перитонита

Table 2. Etiological structure of groups of patients with various rates of peritonitis development

Источник перитонита /Peritonitis source	Группа ПРП	Группа ВРП
Желчные пути, n (%) Biliary tract, n (%)	0	3 (5,3)
Желудок и двенадцатиперстная кишка, n % Stomach and duodenum, n %	30 (53,6)	2 (3,5)
Тонкая кишка, n (%) Small intestine, n (%)	6 (10,7)	3 (5,3)
Аппендикс, n (%) Appendix, n (%)	1 (1,8)	19 (33,3)
Толстая кишка, n (%) Large intestine n , (%)	16 (28,6)	21 (36,8)
Другое, n (%) Other, n (%)	3 (5,3)	9 (15,8)

ность перитонита менее 24 ч имеет место у 32 из 56 пациентов, что составляет 57,1%, в то время как у 24 больных распространенный гнойный перитонит продолжался более 24 ч, что составляет 42,9%.

В группе ВРП длительность перитонита менее 24 ч имеет место в 26 из 57 пациентов, что составляет 45,6%, в 31 наблюдении продолжительность распространенного гнойного перитонита превышала 24 ч, что составляет 54,4%.

Сравнительный анализ долей пациентов с различной продолжительностью гнойного перитонита зафиксировал лишь тенденцию к увеличению доли больных с длительно текущим перитонитом (более 24 ч) в группе ВРП, в то время как существенных отличий по этому показателю отмечено не было ($p > 0,05$).

По данным многочисленных исследований, проведенных ранее, длительность перитонита является одним из важнейших независимых факторов, влияющих на результаты лечения данной категории пациентов [20–23]. По длительности распространенного гнойного воспаления в животе можно судить о фазе или периоде течения перитонита и, соответственно, предполагать тяжесть состояния больных перед оперативным лечением.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что и в той, и в другой группе, примерно в половине случаев перитонит был диагностирован в реактивной фазе или в периоде абдоминального сепсиса (длительность перитонита до 24 ч), что предполагает тяжелое состояние пациентов. У другой половины, перитонит находился в токсической/терминальной фазе или в периоде септического шока (длительность перитонита более 24 ч), что предполагает крайне тяжелое состояние этих больных.

Сделанные умозаключения могут быть проверены сравнением среднего уровня органной недостаточности в группах.

В группе ПРП средний уровень органной недостаточности, оцененный по шкале SOFA, достигает $3,6 \pm 1,9$ балла.

В группе ВРП уровень органной недостаточности достигает $3,2 \pm 1,7$ балла, что существенно не отличался от аналогичного показателя в группе ПРП ($p > 0,05$).

Анализ результатов изучения органной недостаточности свидетельствует о ее присутствии у большей части пациентов той и другой групп, что позволяет характеризовать их состояние тяжелым и крайне тяжелым. При этом глубина органной недостаточности перед оперативным вмешательством в обеих группах находится примерно на одном уровне.

Завершает сравнительное изучение двух групп больных с различными темпами развития распространенного гнойного перитонита сравнительный анализ тяжести перитонита, оцененной с помощью МИП.

В группе ПРП среднее значение МИП находится на уровне $28,1 \pm 7,5$ балла. Среднее значение МИП в группе ВРП равно $28,2 \pm 8,1$ балла, что не имеет существенных отличий от аналогичного показателя в группе ПРП.

Сравнение результатов изучения тяжести перитонита свидетельствует о том, что в обеих группах основная

масса наблюдений представлена пациентами с перитонитом второй и третьей степенью тяжести, что предполагает летальность в диапазоне 25–60% [24–26].

Таким образом, сравнительный анализ важнейших характеристик продемонстрировал, что изучаемые группы абсолютно сопоставимы по основным показателям, поэтому сравнительный анализ результатов лечения пациентов в этих группах будет вполне корректным.

Несмотря на проводимое лечение, из 56 пациентов группы ПРП умерло 35 больных, что составляет летальность 62,5%.

Из 57 пациентов группы ВРП смерть зафиксирована в 20 наблюдениях, что составляет летальность 35,1% и достоверно ниже аналогичного показателя в сравниваемой группе ($p < 0,05$).

Столь серьезная разница показателей летальности в группах, одинаковых по основным характеристикам, вызывает недоумение и требует детального изучения результатов лечения в каждой группе.

Недоумение становится еще более глубоким, если учесть результаты изучения этиологии перитонита в данном исследовании. Изучение этиологии перитонита указывало на то, что перитонит в группе ПРП должен протекать значительно мягче, чем в группе ВРП, так как в подавляющем большинстве случаев его источником является патология верхних отделов ЖКТ. В группе ВРП в основной массе клинических наблюдений источник перитонита локализуется в нижних отделах ЖКТ, что прогностически менее выгодно для пациента.

Продолжительность полиорганной недостаточности в группе ПРП, оцененная с помощью шкалы SOFA на третьи сутки после операции, достигает $5,8 \pm 4,1$ балла. В группе ВРП этот показатель равен $3,3 \pm 3,6$ балла, что несколько ниже, чем в группе ПРП, но разница не достигает уровня достоверности ($p > 0,05$).

На наш взгляд, продолжительность полиорганной недостаточности после ликвидации источника контаминации может отражать глубину повреждения органов и систем гнойно-воспалительным процессом. Четкая тенденция к увеличению среднего уровня SOFA на третьи сутки после операции в группе ПРП позволяет предполагать, что при стремительном распространении гнойного процесса восстановление нормальной органной функции происходит медленнее, чем у больных с развитием перитонита более спокойными темпами, что, по-видимому, может быть обусловлено более значимым повреждением основных систем организма.

Изучение послеоперационных осложнений показало, что соматические осложнения в группе ПРП имелись у 39 пациентов, что составляет 69,6%. В группе ВРП развитие соматических осложнений зафиксировано у 23 больных, что соответствует 40,4% (табл. 3).

Сравнительный анализ частоты развития соматических осложнений в послеоперационном периоде обнаружил достоверные различия в полученных результатах ($p < 0,05$). В группе ПРП соматические осложнения встречаются в 1,8 раз чаще, чем в группе ВРП. Эта разница коррелирует с длительностью полиорганной недо-

Таблица 3. Результаты лечения больных в группах с различными темпами развития перитонита

Table 3. Treatment outcomes of patients in groups with different rates of peritonitis development

Показатель Indicator	Группа ПРП PP group	Группа ВРП SP group
Умершие больные, <i>n</i> (%) Deceased patients	35 (62,5)	20 (35,1)
SOFA 3-и сутки, балл SOFA on the 3rd day, score	5,8 ± 4,1	3,3 ± 3,6
Осложнения соматические, <i>n</i> (%) Somatic complications	39 (69,6)	23 (40,4)
Осложнения раневые, <i>n</i> (%) Wound complications	10 (17,6)	14 (24,6)
Осложнения внутрибрюшные, <i>n</i> (%) Intra-abdominal complications	16 (28,6)	9 (15,8)

статочности — глубиной повреждения основных систем организма и может оказывать влияние на конечный результат лечения этих больных.

Гнойные раневые осложнения в группе ПРП зафиксированы у 10 (17,6%) пациентов. В группе ВРП раневые осложнения были обнаружены у 14 (24,6%) больных.

Несмотря на то, что процент гнойных раневых осложнений в группе ПРП оказался несколько ниже аналогичного показателя в группе ВРП, имеющаяся разница не достигает уровня достоверности и является статистически не значимой ($p > 0,05$). Внутрибрюшные осложнения, требовавшие проведения дополнительных хирургических вмешательств, диагностированы в группе ПРП у 16 пациентов, что составляет 28,6%. В группе ВРП внутрибрюшные осложнения имели место у 9 пациентов, что составляет 15,8%. Сравнительный анализ полученных выше результатов зафиксировал, что в группе ПРП внутрибрюшные осложнения развиваются несколько чаще, чем в группе ВРП, однако различия позволяют говорить лишь о тенденции и не являются статистически значимыми ($p > 0,05$).

Проведенное исследование подтвердило, что распространенный гнойный перитонит действительно может развиваться с неодинаковой скоростью. У 49,6% больных распространенный гнойный процесс в животе захватывает обширные площади брюшинного покрова настолько стремительно, что организм не успевает подготовиться и эффективно противостоять бактериальному вторжению. Такой перитонит назван первично распространенным (ПРП).

У 50,4% больных распространенный гнойный процесс в животе развивается медленно, постепенно преодолевая барьеры, формируемые организмом. Этот сценарий именуется вторично распространенным перитонитом (ВРП).

В 64,3% случаев ПРП возникает в результате нарушения целостности верхних отделов ЖКТ. В 35,7% наблюдений источником является толстая кишка и очаги прочей локализации. У больных с ВРП ситуация противоположная. В 70% случаев источником инфекции является

толстая кишка, а оставшиеся 30% приходятся на верхние отделы ЖКТ и очаги иной локализации.

Результаты лечения пациентов, у которых перитонит развивается с различной скоростью, имеют определенные отличия. Показатели летальности в группе ПРП достигают 62,5%, что в 1,8 раз выше, чем в группе ВРП, где уровень летальности равен 35,1% ($p < 0,05$). Частота развития соматических осложнений в послеоперационном периоде также имеет существенные отличия. В группе ПРП она достигает 69,6%, в то время как в группе ВРП соматических осложнений 40,4% ($p < 0,05$). Разница в длительности полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде, частоты развития гнойных раневых осложнений и частоты развития внутрибрюшных осложнений не достигала уровня достоверности, хотя и демонстрировала тенденцию к увеличению в группе ПРП.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что темпы развития распространенного гнойного перитонита оказывают существенное влияние на результаты лечения больных с перитонитом. Механизмы этого влияния пока окончательно не ясны и требуют дальнейшего изучения.

Во избежание ошибок в терминологии считаем целесообразным первично распространенный перитонит называть быстро распространяющимся перитонитом, а вторично распространенный перитонит — медленно распространяющимся перитонитом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Абдоминальная хирургическая инфекция. Национальные рекомендации. Москва, «Боргес» 2011. [Savel'ev V.S., Gel'fand B.R. Abdominal surgical infection. National Recommendations. Moscow, «Borges». 2011. (In Russian)].
2. Стяжкина С.Н., Кельдибеков М.Ю., Яценко А.А. Перитонит как осложнение заболеваний хирургического профиля. Проблемы современной науки и образования. Москва. 2019. [Stjzhkina S.N., Kel'dibekov M.Y., Jacenko A.A. Peritonitis as a Complication of Surgical Diseases. *Problems of modern science and education*. Moscow. 2019. (In Russian)].
3. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Ефимова И.С. Перитонит и абдоминальный сепсис. *Инфекции в хирургии*. 2004;2(1):2–8. [Erjuhin I.A., Shljapnikov S.A., Efimova I.S. Peritonitis and abdominal sepsis. *Infekcii v hirurgii*. 2004;2(1):2–8. (In Russian)].
4. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2009;2:832. [Savel'ev V.C., Kirienko A.I. Clinical surgery. *National Guidelines*. GEOTAR-Media. 2009;2:832. (In Russian)].
5. Нестеренко А.Н., Воробьева Т.И., Якубенко Е.Д., Колесникова Т.И. Патогенетическое обоснование алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии хирургического сепсиса. *Український журнал хірургії*. 2013;1(20):69–79; [Nesterenko A.N., Vorob'eva T.I., Yakubenko E.D., Kolesnikova T.I. Pathogenetic justification of the algorithm of emergency targeted organoprotective therapy of surgical sepsis. *Ukrain'skij zhurnal hirurgii*. 2013;1(20):69–79. (In Russian)].
6. Robbins S.L., Cotran R.S. Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier, 2019.
7. Каган И.И., Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник. ГЭОТАР-Медиа. 2016:672. [Kagan I.I. Topographical anatomy and operative surgery: textbook. GEOTAR-Media. 2016:672. (In Russian)].

8. Gray H. Gray's Anatomy: The Anatomical basis of clinical practice. Philadelphia: Elsevier, 2020.
9. Sobotta J. Sobotta atlas of human anatomy. Munich: Urban & Fischer, 2019.
10. Сараев А.Р., Назаров Ш.К. Патогенез и классификация распространенного перитонита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;12;106–110. [Saraev A.R., Nazarov Sh.K. Pathogenesis and classification of generalized peritonitis. *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;12;106–110. DOI: 10.17116/hirurgia2019121106 (In Russian)].
11. Wittmann D.H., Schein M., Condon R.E. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg*. 1996;224(1):10–8. DOI: 10.1097/00000658-199607000-00003
12. Calandra T., Cohen J. International sepsis forum definition of infection in the ICU consensus conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit. Care Med*. 2005;33(7):1538–48. DOI: 10.1097/01.CCM.0000168253.91200.83
13. Mishra S.P., Tiwary S.K., Mishra M., Gupta S.K. An introduction of tertiary peritonitis. *J. Emerg. Trauma Shock*. 2014;7(2):121–3. DOI: 10.4103/0974-2700.130883
14. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Ansaloni L and al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World J. Emerg. Surg*. 2015;10:35. PMID: 26269709; PMCID: PMC4534034. DOI: 10.1186/s13017-015-0032-7
15. Щербатенко В.Ю. Программированные релапаротомии в лечении пациентов с распространенным перитонитом. Самара. 2019. [Sherbatenko V.Y. Programmed relaparotomies in the management of patients with generalized peritonitis. Samara. 2019. (In Russian)].
16. Hao W.L., Lee Y.K. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol. Biol*. 2004;268:491–502. DOI: 10.1385/1-59259-766-1:491
17. LaRosa S.P. Sepsis: Menu of new approaches replaces one therapy for all. *Cleve Clin. J. Med*. 2002; 69:65–73. DOI:10.3949/ccjm.69.1.65
18. Купченко А.М. Аэробная микрофлора в этиологической структуре распространенного гнойного перитонита. *Новости хирургии*. 2014;22(5):568–574 [Kurchenko A.M. Aerobic microflora in the etiologic structure of disseminated purulent peritonitis. *Novosti hirurgii*. 2014;22(5):568–574. (In Russian)].
19. Bentley D.W., Nichols R.L., Condon R.E., Gorbach S.L. The microflora of the human ileum and intrabdominal colon: results of direct needle aspiration at surgery and evaluation of the technique. *J. Lab. Clin. Med*. 1972;79(3):421–9.
20. Лецишин Я.М., Баранов А.И., Потехин К.В., Ярошук С.А., Валуцких Ю.В. Применение интегральных оценочных шкал у пациентов с распространенным гнойным перитонитом. *Медицина в Кузбассе*. 2020;2;20–27. [Leshhishin Y.M., Baranov A.I., Potehin K.V., Jaroshuk S.A., Valujskih Y.V. Application of integral assessment scales in patients with disseminated purulent peritonitis. *Medicina v Kuzbasse*. 2020;2;20–27. (In Russian)].
21. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840–51. Erratum in: *N. Engl. J. Med*. 2013;369(21):2069. DOI: 10.1056/NEJMr1208623
22. Bassetti M., Eckmann C., Giacobbe D.R. Post-operative abdominal infections: epidemiology, operational definitions and outcomes. *Intensive Care Medicine*. 2019;46;163–172.
23. Clements T.W., Tolonen M., Ball C.G., Kirkpatrick A.W. Secondary peritonitis and intra-abdominal sepsis: an increasingly global disease in search of better systemic therapies. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2021;1;61–65.
24. Кутовой А.Б., Косульников С.О., Завизион Е.Н. и др. Вакуум-терапия разлитого перитонита. *Клінічна хірургія*. 2017;2;38–40. [Kutovoj A.B., Kosul'nikov S.O., Zavizion E.N. et al. Vacuum therapy for generalized peritonitis. *Klinichna hirurgija*. 2017;2;38–40. (In Russian)].
25. Авдовенко А.Л., Наумов И.А., Климов Д.Е. Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием «Перитонит от А до Я». Ярославль. 2016;61–64. [Avdovenko A.L., Naumov I.A., Klimov D.E. Materials of IX All-Russian Conference of general surgeons with international participation "Peritonitis from A to Y". Yaroslavl. 2016;61–64. (In Russian)].
26. Бенсман В.М., Савченко Ю.П., Щерба С.Н., Авакимян В.А., Пятаков С.Н., Голиков И.В., Саакян А.С., Триандафилов К.В. Выбор способа закрытия лапаротомной раны в комплексе хирургического лечения распространенного перитонита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015;5. [Bensman V.M., Savchenko Y.P., Sherba S.N., Avakimjan V.A., Pjatakov S.N., Golikov I.V., Saakjan A.S., Triandafilov K.V. Choice way of closing a wound in the abdominal wall complex surgical treatment of peritonitis prevalence. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2015;5. (In Russian)].

Поступила 14.06.2024
Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

Бокарев Михаил Игоревич — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0003-0970-5165>

Мамыкин Александр Игоревич — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0001-9324-4925>

Менасриа Абдессамад — аспирант кафедры госпитальной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0009-0000-2005-3247>

Белов Дмитрий Юрьевич — врач-хирург ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ

Аракелов Андраник Владимирович — студент 5-го курса лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0009-0000-8724-1533>

Демьянов Андрей Иванович — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0001-7726-0263>

Столярчук Елена Валерьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0002-3306-7506>

Соколов Роман Андреевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0002-3495-3200>

Антонов Олег Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0001-9469-5488>

Синявин Геннадий Валентинович — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Первого им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0002-0358-8968>

Гараев Юсуп Ахмедович — канд. мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ

Information about the authors

Mikhail I. Bokarev — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0970-5165>

Alexander I. Mamykin — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-9324-4925>

Menasria Abdessamad — a post-graduate student of the Department of Hospital Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0009-0000-2005-3247>

Dmitry Yu. Belov — a surgeon at the A.K. Yeramishantsev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department

Andranik V. Arakelov — a 5th-year student of the Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0009-0000-8724-1533>

Andrey I. Demyanov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7726-0263>

Elena V. Stolyarchuk — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3306-7506>

Roman A. Sokolov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3495-3200>

Oleg N. Antonov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-9469-5488>

Gennady V. Sinyavin — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Surgery named after I.M. Sechenov, <https://orcid.org/0000-0002-0358-8968>

Yusup A. Garaev — Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Surgical Care of the A.K. Yeramishantsev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department

Острина С.Я.^{1,2}, Серова О.Ф.^{1,2}, Рудакова Е.Б.^{1,2}, Федорова Е.А.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА НА СТИМУЛЯЦИЮ

¹ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

²ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха, Россия

В работе выделены основные группы пациенток программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Дана характеристика непрогнозируемого (парадоксального) ответа и его ассоциация с полиморфизмом гена FSHR. Представлена сравнительная характеристика протоколов овариальной стимуляции (ОС) с оригинальным фоллитропином альфа и его отечественным биоаналогом. **Цель исследования:** повысить эффективность программ ЭКО у пациенток основных групп с непрогнозируемым ответом путем разработки дифференцированного подхода к ОС. **Материал и методы.** На 1-м этапе изучено 920 историй болезней; на 2-м — выбраны 197 пациенток с непрогнозируемым ответом и оценена его ассоциация с полиморфизмом гена FSHR; на 3-м — у 22 пациенток применен разработанный в ходе исследования алгоритм дифференцированного подхода к ОС. **Результаты.** Выделенные основные группы отличаются возрастом, эффективностью и количеством применяемых гонадотропинов. Частота непрогнозируемого ответа составила 42,8%. При сравнении оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога эффективность составила 36,46 и 40,59% ($p = 0,0511$), соответственно. Генотип G/A полиморфизма гена FSHR ассоциирован с нормальным ответом; генотип A/A — с бедным ответом; генотип G/G — с гиперергическим ответом ($p < 0,0001$). Частота повторного непрогнозируемого ответа составила 21,3%, эффективность на цикл — 39,1% по результатам использования алгоритма. **Заключение.** Выделены три основные группы пациенток программ ЭКО для расчета требуемых доз гонадотропинов. Непрогнозируемый ОТ снижает эффективность программ ЭКО на 8,5%. Полиморфизм гена FSHR — значимый предиктор повторного непрогнозируемого ответа. Разработанный алгоритм дифференцированного подхода к ОС позволяет повысить эффективность программ ЭКО.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение; бесплодие; овариальная стимуляция; непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ; полиморфизм гена FSHR; фоллитропин альфа; биоаналог; рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон.

Для цитирования: Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения в зависимости от типа овариального ответа на стимуляцию. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):901–907. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-901-907>

Для корреспонденции: Острина Сабина Ярославовна — e-mail: s.ostrina@yandex.ru

Sabina Ya. Ostrina^{1,2}, Olga F. Serova^{1,2}, Elena B. Rudakova^{1,2}, Elena A. Fedorova²

THE EFFECTIVENESS OF IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS DEPENDING ON THE TYPE OF OVARIAN RESPONSE TO STIMULATION

¹State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, Russia

The paper identifies the main groups of patients in vitro fertilization (IVF) programs. The characterization of the unexpected (paradoxical) response and its association with the polymorphism of the FSHR gene is given. A comparative characteristic of COS protocols with the original follitropin alpha and its domestic biosimilar is presented. **The aim of the study** is to increase the effectiveness of IVF programs in patients with an unexpected response by developing a differentiated approach to ovarian stimulation. **Material and methods.** At the 1st stage, 920 case histories were studied; at the 2nd, 197 patients were included — a characteristic of patients with an unexpected response and its association with FSHR gene polymorphism was given; at the 3rd, an algorithm for a differentiated approach to COS was tested in 22 patients. **Results.** The main groups differ in age, efficacy, and the amount of gonadotropins. The frequency of the unexpected response was 42.8%. When comparing the original follitropin alpha and its domestic biosimilar, the effectiveness was 36.46 and 40.59% ($p = 0.0511$), respectively. Genotype G/A of the FSHR gene polymorphism is associated with a normal response; genotype A/A with a poor response; genotype G/G with a high response ($p < 0.0001$). The frequency of repeated unexpected response was 21.3%, the efficiency per cycle was 39.1% according to the results of testing the algorithm. **Conclusion.** Three main groups of IVF patients have been identified to calculate the required doses of gonadotropins. An unexpected ovarian response reduces the effectiveness of IVF programs by 8.5%. Polymorphism of the FSHR gene is a significant predictor of a repeated unexpected response. The developed algorithm of the differentiated approach to the COS makes it possible to increase the effectiveness of IVF programs.

Key words: in vitro fertilization; infertility; ovarian stimulation; unexpected (paradoxical) ovarian response; FSHR gene polymorphism; follitropin alpha; recombinant follicle stimulating hormone; biosimilar.

For citation: Ostrina S.Ya., Serova O.F., Rudakova E.B., Fedorova E.A. The effectiveness of in vitro fertilization programs depending on the type of ovarian response to stimulation. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):901–907. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-901-907>

For correspondence: Sabina Ya. Ostrina — e-mail: s.ostrina@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Наиболее эффективным методом лечения бесплодия в настоящее время является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), эффективность которого составляет около 30% и зависит от многих факторов: возраста, гормонального статуса, овариального резерва, выбранного протокола, применяемых гонадотропинов, их дозы и овариального ответа [1]. По данным Национального регистра Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) в 2022 г. частота наступления беременности в программах ЭКО в расчете на цикл составила 26,4%, в расчете на трансвагинальную пункцию (ТВП) — 28,2%, в циклах с переносом эмбрионов — 33,0% [2].

Задачи в области репродуктивной медицины направлены в первую очередь на повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при снижении финансовых затрат [3]. Неоднородная когорта пациенток с бесплодием представляет необходимость выделения основных групп пациенток для программ ЭКО с целью прогнозирования эффективности и определения количества требуемых препаратов для ОС и более точного расчета суммарных доз гонадотропинов [4].

Ключевым звеном процедуры ЭКО является овариальная стимуляция. Выделяют несколько типов овариального ответа на стимуляцию: нормальный (оптимальный) ответ (10–15 ооцитов), гиперергический ответ (16 ооцитов и более), субоптимальный ответ (4–9 ооцитов) гипоответ, или бедный ответ (1–3 ооцита) [5]. Основными общепринятыми клинико-анамнестическими предикторами овариального ответа на ОС являются возраст, овариальный резерв, который определяется уровнем антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и количества антральных фолликулов (КАФ). Нормальный овариальный ответ (ОТ), согласно данным литературы, прогнозируется при АМГ 1,2–3,5 нг/мл, ФСГ — от 8 до 11 МЕ/л, КАФ 10–15. Бедный ОТ прогнозируется при АМГ менее 1,2 нг/мл, ФСГ — более 12 МЕ/л, КАФ — менее 5–7. Гиперергический ОТ при АМГ более 3,6 нг/мл, ФСГ — менее 8 МЕ/л, КАФ — более 16 [6, 7].

Согласно данным литературы, индексы FORT (follicle out-put rate, скорость фолликулярного выхода) и FOI (follicle-to-oocyte index, фолликуло-ооцитарный индекс) являются маркерами «бедного» овариального ответа на ОС [8, 9]. Однако широкого распространения в настоящее время данные индексы пока не получили.

В ряде случаев у пациенток наблюдается непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ, при котором наблюдается неожиданно бедный или неожиданно гиперергический ответ яичников, который приводит к снижению эффективности программ ЭКО на 8–10% [10, 16]. Однако проблема непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа — причины, частота встречаемости, возможность повторения и методы коррекции — недостаточно освещена в литературе. Одно из современных направлений изучения причин непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа — молекулярно-генетические исследования [10]. Пациен-

ток с таким типом овариального ответа можно отнести к так называемым «трудным» пациенткам [11].

В качестве маркера непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа и успеха протокола ЭКО в настоящее время изучается полиморфизм гена рецептора фолликулостимулирующего гормона — *FSHR* (follicle-stimulating hormone receptor) [10].

Известно, что существует связь среди аллелей генов гонадотропинов, их рецепторами и результатами стимуляции суперовуляции [12]. Гормональное влияние на ооциты может координироваться с учетом экспрессии генов рецепторов [13], однако у пациенток с различными типами непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа распространенность полиморфизма гена *FSHR* полностью не изучена.

Риск непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа, снижающий эффективность программ ЭКО у пациентов, диктует необходимость разработки дифференцированного подхода к ОС, в том числе с применением отечественного биоаналога фоллитропина альфа, возможности которого до конца не изучены в группах «трудных» пациентов [14, 15].

Материал и методы

Настоящее исследование было проведено на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОПЦ» кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с 2021 по 2023 г. Работа проведена в три этапа.

На первом этапе проведен анализ историй болезней программ ЭКО 920 пациенток. Были выделены основные группы пациенток, которые отличаются по возрасту, эффективности проведенных программ ЭКО и количеству затрачиваемых препаратов; определен удельный вес программ с непрогнозируемым ответом. На втором этапе у 197 человек с неудачными программами ЭКО, непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе, проведено специальное молекулярно-генетическое исследование и определена ассоциация полиморфизма гена *FSHR* с типом овариального ответа. Выделены факторы риска непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа. На третьем этапе исследования были проведены протоколы ОС с применением разработанного алгоритма дифференцированного подхода к ОС, в него были включены 21 человек с повторным непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

Все пациентки, участвующие в исследовании, обследованы согласно приказу Минздрава РФ от 31.07.2020 №803Н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», и соответствовали критериям включения и невключения. Из специальных методов исследования проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена *FSHR* в сыворотке крови методом ПЦР.

Критерии включения: возраст пациенток от 18 до 47 лет, женское бесплодие трубного происхож-

дения и/или мужской фактор бесплодия без выраженной патозооспермии, регулярный менструальный цикл.

Критерии не включения: наличие противопоказаний для проведения программы ЭКО по приказу Минздрава РФ от 31.07.2020 №803Н, а также тяжелые формы мужского бесплодия, использование донорских ооцитов, оперативные вмешательства на яичниках, хромосомные аномалии, пороки развития половых органов, генетические аномалии, иммунодефицитные состояния, в том числе ВИЧ-инфекция.

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 (Microsoft, США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Колмогорова–Смирнова с коррекцией Лиллиефорса, также выполнялось визуальное соответствие теоретическому распределению с помощью диаграмм Q–Q plot. Показатели, соответствующие нормальному распределению или близкому к нему, описывались средней и стандартным отклонением в формате ($M \pm SD$). Качественные данные представлялись в виде абсолютного и относительного значения — n (%). Сопоставления для двух групп по количественным переменным осуществлялось с помощью непараметрического критерия U Манна–Уитни, для трех и более — с помощью критерия Краскела–Уоллеса. Значимость различий между исследуемыми группами для

бинарных и номинальных шкал осуществлялась с использованием критерия Пирсона χ^2 (Хи-квадрат). Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. С целью коррекции уровня ошибки первого рода при проведении множественных попарных сравнений применялась поправка Бонферрони. Проведен однофакторный и многофакторный линейный регрессионный анализ полученных данных.

Результаты

В ходе данного исследования были выделены основные группы программ ЭКО и дана их характеристика. Данные основные группы определяются возрастом, эффективностью программ ЭКО и количеством используемых препаратов (табл. 1). В группу I были включены пациентки до 35 лет, эффективность в данной группе составила 26,1%, суммарная доза гонадотропинов составила 1903,6 (621,3) МЕ ($p < 0,001$). Группу II составили пациентки в возрасте 36–39 лет, эффективность в данной группе составила 23,2%, суммарная доза гонадотропинов — 2199,9 (624,7) МЕ ($p < 0,001$). В группу III вошли пациентки 40 лет и старше, эффективность — 14,3%, суммарная доза гонадотропинов — 2560,0 (596,2) МЕ ($p < 0,001$).

Сравнение расчета суммарной дозы гонадотропинов, затраченной в протоколах ЭКО, по стандартной схеме и по результатам данного исследования, которые были

Таблица 1. Основные группы пациенток программ ЭКО

Table 1. Main groups of patients in IVF programs

Показатель Indicator	I группа — до 35 лет, Group I – up to 35 years old, $n = 509$			II группа — 36–39 лет, Group II – 36–39 years old $n = 268$			III группа — 40 лет и старше, Group III – 40 years and older, $n = 143$			p
	бедный ответ, poor answer, $n = 178$	оптималь- ный ответ, optimal answer, $n = 252$	гипер ответ, hyper response $n = 79$	бедный ответ, poor answer, $n = 125$	оптималь- ный ответ, optimal answer, $n = 117$	гипер ответ, hyper response $n = 26$	бедный ответ, poor answer, $n = 65$	оптималь- ный ответ, optimal answer, $n = 66$	гипер ответ, hyper response $n = 12$	
Эффективность на цикл ЭКО Efficiency per IVF cycle	26,1%			23,2%			14,3%			0,0034*
АМГ, нг/мл AMH, ng/ml	2,82 ± 2,31	3,68 ± 3,03	5,60 ± 3,36	1,80 ± 1,59	3,25 ± 2,71	4,54 ± 2,53	1,49 ± 1,04	1,96 ± 1,27	2,71 ± 1,22	< 0,001**
ФСГ, мЕд/мл FSH, mIU/ml	7,53 ± 2,41	7,05 ± 1,97	6,57 ± 2,09	8,10 ± 2,88	7,25 ± 2,13	6,17 ± 2,28	8,23 ± 2,14	7,63 ± 2,32	9,00 ± 1,52	< 0,001**
КАФ, шт AFC, things	8,05 ± 3,16	10,04 ± 3,47	12,66 ± 4,49	7,01 ± 2,84	9,57 ± 3,04	11,92 ± 5,15	6,15 ± 1,80	8,05 ± 2,37	10,17 ± 4,99	< 0,001**
Кол-во дней стимуляции Number of days of stimulation	10,3 ± 1,8			10,4 ± 1,9			10,7 ± 2,1			< 0,001**
Средняя суточная доза ГТ Average daily dose of HT	185,9 ± 49,1			213,2 ± 49,8			242,5 ± 46,3			< 0,001**
Суммарная доза ГТ Total dose of HT	1 903,6 ± 621,3			2 199,9 ± 624,7			2 560,0 ± 596,2			< 0,001**

Примечание: * — метод Хи-квадрат; ** — метод Краскела–Уоллеса. АМГ — антимюллеров гормон; ОТ — овариальный ответ; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; КАФ — количество антральных фолликулов.

Note: * — Chi-square method; ** — Kruskal-Wallis method. AMH — anti-Müllerian hormone; OR — ovarian response; FSH — follicle-stimulating hormone; AFC — number of antral follicles.

заказаны согласно приказу МЗ РФ от 30 октября 2012 г. №556н приложение №3 «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий», суммарно в трех группах составила 2 208 000,0 МЕ и 1 924 585,0 МЕ соответственно. Было установлено, что количество затраченных препаратов ниже на 12,8% (283 415,0 МЕ) ($p = 0,0341$), что является экономически эффективным.

В каждой из основных групп были определены типы овариального ответа: бедный, оптимальный и гиперергический (табл. 1). Также в каждой из групп был выделен непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ, который определялся у 394 человек и составил 42,8%. Были оценены и рассмотрены клинико-анамнестические данные пациенток и результаты проведенных программ ЭКО с целью определения непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа при ожидаемом оптимальном ответе в протоколе ОС. В группе I из 203 (45,4%) пациенток ($p = 0,0194$), у 116 (65,2%) — непрогнозируемый бедный овариальный ответ (ОТ) ($p < 0,0001$), у 25 пациенток (31,6%) — непрогнозируемый гиперергический ОТ ($p < 0,0001$). В группе II из 98 человек (36,6%) ($p = 0,0194$) непрогнозируемый бедный ответ наблюдался у 41 пациентки (32,8%) ($p = 0,4819$), у 10 (38,5%) пациенток ($p = 0,4819$) — непрогнозируемый гиперергический ответ. В группе III из 65 (45,45%) пациенток ($p = 0,0194$), у 26 (40%) выявлен непрогнозируемый бедный ответ ($p = 0,2210$), непрогнозируемый гиперергический — у 8 человек (66,7%) ($p = 0,2210$) (табл. 2).

В выделенных возрастных группах определяли частоту повторения непрогнозируемого (парадоксального)

ответа при повторной овариальной стимуляции, которая составила 36,3%.

Учитывая полученные данные, проведена попытка выделения факторов риска и профилактики повторного непрогнозируемого (парадоксального) ответа. У 197 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в предыдущей программе ЭКО было проанализировано 16 клинико-анамнестических и клинико-лабораторных данных. Клинико-анамнестическими факторами риска повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа по результатам многофакторного регрессионного анализа являются: наличие парадоксального овариального ответа в предыдущих программах ЭКО ($p = 0,0034$), количество полученных ооцитов менее или равно 4 ($p < 0,0001$), наличие гиперергического типа овариального ответа в предыдущих программах ЭКО ($p < 0,0001$). Клинико-лабораторным фактором риска повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа является уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл ($p = 0,0023$) (табл. 3).

На втором этапе исследования, с целью выявления ассоциации полиморфизма гена *FSHR* с типом овариального ответа, были проведены повторные программы ЭКО у 197 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе и оценена эффективность использования отечественного биоаналога фоллитропина альфа.

Овариальная стимуляция в группах сравнения проводилась со 2–3 дня менструального цикла с ант-ГнРГ с оригинальным препаратом — фоллитропином альфа и его отечественным биоаналогом. У 96 пациенток ОС проведена оригинальным фоллитропином альфа,

Таблица 2. Распространенность парадоксального овариального ответа по возрастным группам

Table 2. Prevalence of paradoxical ovarian response by age groups

Возрастная группа Age group	I группа Group I, $n = 509$	II группа Group II, $n = 268$	III группа Group III, $n = 143$	p
Парадоксальный ОТ Paradoxical OR	231 (45,38%)	98 (36,57%)	65 (45,45%)	0,0485

Примечание: * — метод Краскела–Уоллиса. ОТ — овариальный ответ.

Note: * — Kruskal-Wallis method. OR — ovarian response.

Таблица 3. Факторы риска непрогнозируемого ОТ

Table 3. Risk factors for unpredictable OR

Фактор / Factor	ОШ (95% ДИ) OS (95% CI)	p
Клинико-лабораторные данные Clinical and instrumental facts		
ФСГ > 8,35 мЕд/мл FSH > 8.35 mIU/ml	1,51 (1,07–2,14)	0,0023
Клинико-анамнестические данные Clinical and anamnestic facts		
Количество полученных ооцитов в предыдущих программах ЭКО ≤ 4 Number of oocytes obtained in previous IVF programs ≤ 4	6,79 (4,49–10,28)	< 0,0001
Гиперергический тип ответа в предыдущих ЭКО Hyperergic response type in previous IVF	4,12 (2,3–7,17)	< 0,0001
Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ в анамнезе History of unpredictable (paradoxical) ovarian response	5,62 (2,1–4,2)	< 0,0001

101 пациентке — отечественным биоаналогом рекомбинантного ФСГ. Группы статистически значимо не различались.

Непрогнозируемый ответ наблюдался у 113 человек из 197 и составил 57,36%. Было проведено сравнительное исследование эффективности фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога в группе пациенток с непрогнозируемым ответом в анамнезе. Группы пациенток были сопоставимы по клинико-анамнестическим данным. По результатами проведенных программ показатели оогенеза и эмбриогенеза при сравнении гонадотропинов не отличались, не было выявлено статистически значимых отличий. Эффективность ОС у пациенток с непрогнозируемым ответом в анамнезе при стимуляции оригинальным фоллитропином альфа составила 36,46%, при стимуляции отечественным биоаналогом фоллитропина альфа — 40,59% ($p = 0,0511$), группы были сопоставимы (табл. 4).

В ходе исследования проведен анализ ассоциации полиморфизма гена *FSHR* с типом овариального ответа в протоколе стимуляции программы ЭКО у пациенток с непрогнозируемым ответом. При проведении исследования выявлена ассоциация полиморфизма *FSHR* с типом овариального ответа (табл. 5).

Непрогнозируемый бедный ответ наблюдался у 69 пациенток. Носительство генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR* определялось у 9 (13,04%) человек, генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* — у 2 (2,90%), генотипа A/A полиморфизма гена *FSHR* — у 58 (84,06%) ($p < 0,0001$). Непрогнозируемый гиперергический ответ определялся у 25 человек. Носительство генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* наблюдалось у 25 (100%) ($p < 0,0001$). Нормальный ОТ в стимуляции в группах сравнения наблюдался у 19 человек. Носительство генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR* определялось у 12 человек (63,16%), генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* — у 2 (10,53%), генотипа

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей оогенеза, эмбриогенеза и эффективности протоколов ОС с использованием оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога в группах с непрогнозируемым ответом

Table 4. Comparative characteristics of oogenesis, embryogenesis and efficiency of OS protocols using the original follitropin alpha and its domestic bioanalogue in groups with an unpredictable response

Показатель Indicator	Оригинальный фоллитропин альфа, Original follitropin alfa, $n = 96$	Отечественный биоаналог фоллитропина альфа, Domestic bioanalogue of follitropin alpha, $n = 101$	p
Общее количество фолликулов Total number of follicles	6,5 ± 4,5	6,9 ± 4,7	0,5182*
Общее количество ооцитов Total number of oocytes	5,4 ± 4,2	6,1 ± 4,4	0,1486*
Доля зрелых ооцитов (MII) Proportion of mature oocytes (MII)	3,7 ± 2,5	4,1 ± 2,7	0,3301*
Количество зигот (2pn) Number of zygotes (2pn)	2,5 ± 2,2	2,6 ± 2,0	0,2546*
Количество бластоцист Number of blastocysts	2,3 ± 1,7	2,3 ± 1,7	0,6709*
Частота бластуляции (число бластоцист/общее число ооцитов) Blastulation rate (number of blastocysts/total number of oocytes)	42,6%	37,7%	< 0,001*
Частота наступления беременности на перенос эмбриона Pregnancy rate per embryo transfer	35 (36,46%)	41 (40,59%)	0,5511**
Роды Childbirth	23 (23,96%)	24 (23,76%)	0,9743**

Примечание: * — метод Манна–Уитни; ** — метод Хи-квадрат.

Note: * — Mann–Whitney method; ** — Chi-square method.

Таблица 5. Ассоциация полиморфизма гена *FSHR* у пациенток с парадоксальным овариальным ответом с типом овариального ответа

Table 5. Association of *FSHR* gene polymorphism in patients with paradoxical ovarian response with the type of ovarian response

Полиморфизм Polymorphism	Парадоксальный бедный овариальный ответ Paradoxical poor ovarian response, $n = 69$	Парадоксальный гиперергический овариальный ответ Paradoxical hyperergic ovarian response, $n = 25$	Нормальный овариальный ответ Normal ovarian response, $n = 19$	p
Полиморфизм <i>FSHR</i> генотип G/A, n (%) Polymorphism <i>FSHR</i> genotype G/A, n (%)	9 (13,04)	0	12 (63,16)	< 0,0001
Полиморфизм <i>FSHR</i> генотип G/G, n (%) Polymorphism <i>FSHR</i> genotype G/G, n (%)	2 (2,90)	25 (100)	2 (10,53)	
Полиморфизм <i>FSHR</i> генотип A/A, n (%) FSHR polymorphism genotype A/A, n (%)	58 (84,06)	0	5 (26,32)	

Примечание: * — метод Хи-квадрат.

Note: * — Chi-square method.

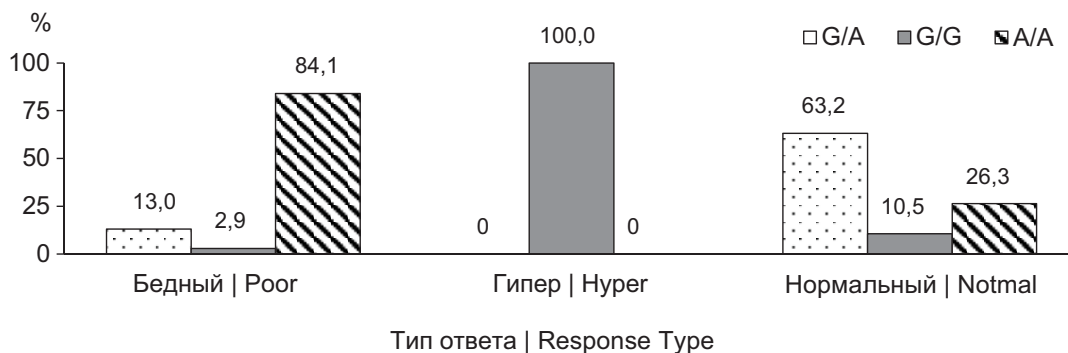


Рис. 1. Ассоциация полиморфизма гена FSHR с типом овариального ответа:

* — метод Хи-квадрат

Fig. 1. Association of FSHR gene polymorphism with ovarian response type:

* — Chi-square method

A/A полиморфизма гена *FSHR* — у 5 (26,32%) ($p < 0,0001$) (рис. 1). Носительство генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* предрасполагает к гиперергическому ответу, и, как следствие, к высокому риску развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) в 48,3% (рис. 2).

На основании проведенного исследования и полученных данных был разработан и внедрен алгоритм дифференцированного подхода к ОС с целью профилактики повторного непрогнозируемого овариального ответа с учетом молекулярно-генетических маркеров.

У пациенток с повторным непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе были проведены повторные программы ЭКО с учетом носительства генотипа полиморфизма гена *FSHR*. Данный этап исследования сформировали 22 пациентки. ОС проводилась отечественным биоаналогом фоллитропина альфа по стандартному протоколу с ант-ГнРГ со 2–3 дня менструального цикла у пациенток с носительством гомозиготного аллеля G/G ($n = 10$) и A/A ($n = 11$) полиморфизма гена *FSHR*. Частота повторного непрогнозируемого ответа ниже и составила 21,3% по сравнению с предыдущими программами ЭКО, где частота составила 57,4%; эффективность на цикл в данных группах составила 39,1%, по сравнению с предыдущими программами ЭКО, где эффективность на цикл составила 38,5%.

Таким образом, по результатам внедрения алгоритма прослеживается тенденция к повышению эффективности программ ЭКО и снижению частоты повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа.

Заключение

В ходе исследования были выделены три основные группы пациенток программ ЭКО, которые отличаются возрастом, эффективностью и количеством затрачиваемых препаратов, что дает возможность прогнозировать эффективность программ и оптимально рассчитывать требуемые дозы гонадотропинов при планировании общего количества программ ЭКО. При этом пациенткам в группе 40 лет и старше требуются более высокие суммарные дозы гонадотропинов при низкой эффективности программ ЭКО.

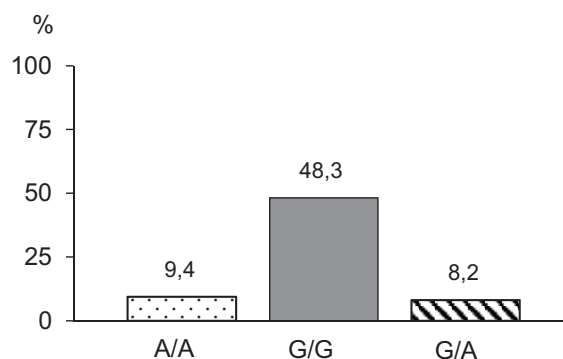


Рис. 2. Ассоциация полиморфизма гена FSHR и СГЯ:

* — метод Хи-квадрат

Fig. 2. Association of FSHR gene polymorphism and OHSS:

* — Chi-square method

Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ встречается в 42,82% случаев и снижает эффективность программ ЭКО на 8,5%. Факторами риска непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа являются: клиничко-лабораторные показатели — уровень ФСГ $> 8,35$ мЕд/мл, клиничко-анамнестические — наличие парадоксального овариального ответа в предыдущих программах ЭКО, количество полученных ооцитов ≤ 4 , наличие гиперергического типа овариального ответа в предыдущих программах ЭКО. Для пациенток, вступающих в первую программу ЭКО, достоверных факторов риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа выявлено не было.

Проведение молекулярно-генетического исследования с определением генотипа полиморфизма гена *FSHR* является значимым предиктором повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа. Носительство гомозиготного генотипа A/A ассоциировано с бедным ответом, гомозиготного генотипа G/G — с гиперергическим ответом.

На основании проведенного исследования и полученных результатов разработан алгоритм дифференцированного подхода к ОС у основных групп пациенток программ ЭКО с целью профилактики повторного непрогнозируемого (парадоксального) ответа с учетом мо-

лекулярно-генетических маркеров, который позволяет повысить эффективность программ ЭКО в этой группе пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szamatowicz M., Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Advances in medical sciences*. 2020;65(1):93–96.
2. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация репродукции человека». Отчет за 2022 год. [Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. ART Register of RAHR. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2022.pdf
3. Железнякова И.А., Волкова О.А., Федяев Д.В., Плахотник О.С., Мазуров А.М., Лазарева М.Л., Котенбина Е.В. Методика совершенствования модели оплаты медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024–2025 годов. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;45(2):23–31. [Zheleznyakova I.A., Volkova O.A., Fedyaev D.V., Plakhotnik O.S., Mazurov A.M., Lazareva M.L., Kotsenbina E.V. Improving the model of payment for medical care for infertility using assisted reproductive technologies in the program of state guarantees of free medical care to citizens for 2023 and 2024–2025. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;(2):23–31. (In Russian)]. DOI: 10.17116/medtech20234502123
4. Перминова С.Г. и др. Непрогнозируемый «бедный» ответ на овариальную стимуляцию в программе экстракорпорального оплодотворения и возможности его преодоления. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2024;12(1)(43):6–15. [Perminova S.G. et al. The unpredictable “poor” response to ovarian stimulation in the in vitro fertilization program and the possibility of overcoming it. *Obstetrics and gynecology: News. Opinions. Training*. 2024;12(1)(43):6–15. (In Russian)].
5. Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Лесик Е.А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:128. ISBN 978-5-9704-4321-7. [Kogan I.Yu., Gzgzyn A.M., Lesik E.A. Ovarian stimulation protocols in IVF cycles. A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2017:128. ISBN 978-5-9704-4321-7. (In Russian)].
6. Abu-Musa A., Naahr T., Humaidan P. Novel Physiology and Definition of Poor Ovarian Response; Clinical Recommendations. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6):2110. DOI: 10.3390/ijms21062110. PMID: 32204404; PMCID: PMC7139860.
7. Sun L., Retka S., Lejeune C., Broyles D., Manzanera K. Age stratified Anti-Mullerian hormone (AMH) reference range evaluation in polycystic ovary syndrome women at reproductive age using an automated AMH assay. *Poster*. 2018.
8. Alviggi C., Andersen C.Y., Buehler K., Conforti A., Placido G., Esteves S.C. et al. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number). A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil. Steril.* 2016;105:1452–1453. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016. 02.005
9. Chen L., Wang H., Zhou H., Bai H., Wang T., Shi W. et al. Follicular output rate and follicle-to-oocyte index of low prognosis patients according to POSEIDON criteria: a retrospective cohort study of 32,128 treatment cycles. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:181. DOI: 0.3389/fendo.2020. 00181
10. Baldini G.M., Catino A., Palini S., Sciorio R., Ferri D., Vinciguerra M., Baldini D. The Polymorphism Asn680Ser on the FSH Receptor and Abnormal Ovarian Response in Patients with Normal Values of AMH and AFC. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:1080. DOI: 10.3390/ijms24021080
11. Возможности улучшения результативности программ экстракорпорального оплодотворения у «трудных» пациенток. *Лечащий врач*. 2019;(12):14–19. [The possibilities of improving the effectiveness of in vitro fertilization programs in “difficult” patients. *The attending physician*. 2019;(12):14–19. (In Russian)].
12. Conforti A., Tüttelmann F., Alviggi C., Behre H.M., Fischer R., Hu L. et al. Longobardi S. Effect of Genetic Variants of Gonadotropins and Their Receptors on Ovarian Stimulation Outcomes: A Delphi Consensus. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;12:797365. DOI: 10.3389/fendo.2021.797365. PMID: 35178027.
13. Parker Gaddis K.L., Dikmen S., Null D.J., Cole J.B., Hansen P.J. Evaluation of genetic components in traits related to superovulation, in vitro fertilization, and embryo transfer in Holstein cattle. *J. Dairy Sci.* 2017;100(4):2877–2891. DOI: 10.3168/jds.2016-11907. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28131573.
14. Камилова Д.П., Овчинникова М.М., Аблаева Е.Ш., Левиашвили М.М., Стулева Н.С., Бройтман Е.И. и др. Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «Фоллитропин». *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(1):5–21. [Kamilova D.P., Ovchinnikova M.M., Ablyayeva E.Sh., Leviashvili M.M., Stuleva N.S., Broitman E.V., et al. An observational study «FOLLITROPIN» comparing the efficacy of follitropin alpha biosimilar: the real-world data. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):5–21. (In Russian)].
15. Постановление Правительства Российской Федерации от 25.07.2024 г. №1009 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 25.08.2014 г. №871» [Resolution of the Government of the Russian Federation dated 07/25/2024 No. 1009 “On Amendments to the Resolution of the Government of the Russian Federation dated 08/25/2014 No. 871”. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202407290030>
16. Daolio J., Sperduti S., Casarini, L. et al. Spontaneous and iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome in the absence of FSHR mutations: a case report of two unexpected cases. *BMC Med Genomics*. 2023;16:45. DOI: 10.1186/s12920-023-01473-3

Поступила 13.10.2024

Принята в печать 19.11.2024

Информация об авторах

Острина Сабина Ярославовна — врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, <https://orcid.org/0000-0002-3865-8276>
Серова Ольга Федоровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, <https://orcid.org/0000-0003-0057-5114>
Рудакова Елена Борисовна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>
Федорова Елена Алексеевна — врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОПЦ», <https://orcid.org/0000-0003-0820-4182>

Information about the authors

Sabina Ya. Ostrina — obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology MBU INO FGBU GNC FMBC named after A.I. Burnazyan, <https://orcid.org/0000-0002-3865-8276>
Olga F. Serova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, MBU INO FGBU GNC FMBC named after A.I. Burnazyan, <https://orcid.org/0000-0003-0057-5114>
Elena B. Rudakova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the MBU INO FSBI SRC FMBC named after A.I. Burnazyan, <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>
Elena A. Fedorova — obstetrician-gynecologist of the department of assisted reproductive technologies of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Center of Reproductive Technologies», <https://orcid.org/0000-0003-0820-4182>

В помощь практическому врачу

© ШЕПТУЛИН А.А., РАБОТЯГОВА Ю.С., 2024

Шептулин А.А.¹, Работягова Ю.С.²

БОЛЬШИЕ И ГИГАНТСКИЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА: ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

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

²Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.В. Вернадского» Минобрнауки России, Симферополь, Россия

В представленной статье обсуждаются факторы риска возникновения больших и гигантских язв желудка (в частности, прием иммуносупрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, инфекция), необходимость проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными язвами и инфильтративно-язвенной формой рака желудка, а также другими его опухолевыми поражениями), особенности течения таких язв (склонность к кровотечениям, перфорации, пенетрации).

Ключевые слова: большие и гигантские язвы желудка; дифференциальная диагностика; течение.

Для цитирования: Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Большие и гигантские язвы желудка: факторы риска и особенности дифференциальной диагностики. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):908–911.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-908-911>

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

Arkadiy A. Sheptulin¹, Yulia S. Rabotyagova²

LARGE AND GIANT GASTRIC ULCERS: RISK FACTORS AND FEATURES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

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

²Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

The presented article discusses the risk factors for occurrence of large and giant gastric ulcers (in particular, the use of immunosuppressants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, infectious etiology), the need for differential diagnosis between benign ulcers and infiltrative ulcerative form of gastric cancer, as well as its other tumor lesions), the features of the course of such ulcers (tendency to bleeding, perforation, penetration).

Key words: large and giant gastric ulcers; differential diagnosis; the course.

For citation: Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Large and giant gastric ulcers: risk factors and features of differential diagnosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):908–911. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-908-911>

For correspondence: Arkady A. Sheptulin — e-mail: arkalshep@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 04.06.2024
Accepted 18.06.2024

Проблема больших и гигантских язв желудка представляется чрезвычайно актуальной с нескольких позиций. Во-первых, эти язвы часто носят симптоматический характер и являются следствием воздействия определенных факторов (например, приема лекарственных препаратов, критического состояния, в котором находится больной). Во-вторых, под маской больших и гигантских язв желудка могут, например, протекать инфильтративно-язвенная форма рака или изъязвленная лимфома желудка. Наконец, течение больших и гигантских язв желудка нередко осложняется кровотечением, пенетрацией или перфорацией язвы. Сложности изучения данной темы связаны еще и с тем, что в литературе имеется

очень мало работ обзорного характера, а публикуются в основном описания отдельных случаев.

Какие язвы следует считать большими и гигантскими? Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенной болезни, совместно подготовленным Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским обществом колоректальных хирургов, Российским эндоскопическим обществом и размещенным на сайте Минздрава России, большими считаются язвы желудка, имеющие 2–3 см в диаметре, а гигантскими — язвы, превышающие 3 см в диаметре [1].

Большие и гигантские язвы желудка встречаются, по данным литературы, в 10–18% случаев язвенных по-

ражений желудка. Нами наблюдались 30 больных с гистологически подтвержденными доброкачественными большими (24 человека) и гигантскими (6 человек) язвами желудка, что, применительно ко всем больным с язвами желудка, поступившими в клинику за этот период (456 человек) составило 6,6%. Возраст пациентов колебался от 31 до 70 лет, составляя в среднем $49,7 \pm 2,1$ года, что соответствовало среднему возрасту больных с язвенной болезнью желудка вообще, отношение мужчин и женщин определялось как 3,3 : 1. Большие и гигантские язвы локализовались преимущественно в области тела и угла желудка (соответственно 86,7 и 13,3% случаев), чаще всего на малой кривизне (76,7%), реже — на задней стенке (20,0%). У 20 больных (66,7%) была впервые выявленная язвенная болезнь, у 10 пациентов длительность язвенного анамнеза колебалась от 1 до 12 лет, составляя в среднем $4,8 \pm 1,2$ года. Определенную роль в развитии больших и гигантских язв желудка могли сыграть сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (у 8 пациентов), гипертоническая болезнь (у 6 больных), тяжелая форма сахарного диабета (у 2 пациентов) [2].

В литературе представлены наблюдения, когда большие и гигантские язвы желудка были вызваны приемом лекарственных препаратов. Так, А. Abbas и соавт. [3] в статье, озаглавленной «Гигантские язвы желудка: необычный виновник», привели описание больного 56 лет, у которого после операции трансплантации сердца по поводу тяжелой ишемической кардиомиопатии на фоне проведения в течение 5 мес. последующей иммуносупрессивной терапии, включавшей в себя микофенолат мофетил, такролимус и преднизолон, появились сильные боли в эпигастрии с повторными эпизодами мелены. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) были выявлены доброкачественная *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-негативная язва тела желудка диаметром 5 см, язва меньших размеров (8 мм) в препилорическом отделе и несколько небольших язв в теле и фундальном отделе желудка. Отмена микофенолата мофетила, замена его на азатиоприн и применение пантопразола в дозе 40 мг 2 раза в день внутривенно в комбинации с сукральфатом в дозе 1 г 4 раза в день перорально оказались эффективными.

Нередко большие и гигантские язвы желудка возникают на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), как правило, достаточно длительного. Однако описаны случаи их образования при применении НПВП в течение очень короткого времени. Т. Yamane и соавт. [4] привели наблюдение мужчины в возрасте 61 года, который принимал по поводу острого респираторного заболевания локсопрофен в течение 5 дней, после чего у него возникла мелена и была выявлена язва большой кривизны антрального отдела, занимавшая половину его окружности. На фоне применения ингибиторов протонного насоса (ИПН) язва зарубцевалась через 6 мес. и не рецидивировала, несмотря на отмену ИПН.

Мы также наблюдали пациента 65 лет, у которого после приема в течение нескольких дней ацетилсалицило-

вой кислоты по поводу простудного заболевания с повышением температуры возник эпизод мелены с потерей сознания, в связи с чем он был госпитализирован в хирургическое отделение. Экстренно проведенная ЭГДС выявила гистологически подтвержденную доброкачественную *H. pylori*-негативную язву по малой кривизне тела желудка диаметром 2 см. После эндоскопического гемостаза больной был переведен в нашу клинику. Язва достаточно быстро зарубцевалась на фоне терапии ИПН и больше не рецидивировала в последующем при наблюдении в течение 4-х лет с динамическим эндоскопическим контролем.

N. Yoshimine и соавт. [5] привели описание 2 больных, у которых гигантские язвы возникли на фоне длительного питания через назогастральный зонд. У одного пациента 61 года с болезнью Паркинсона и сопутствующей дисфагией питание через назогастральный зонд осуществлялось в течение трех лет. Внезапно у него развилось массивное желудочное кровотечение, приведшее к смерти больного. На аутопсии была выявлена гигантская язва большой кривизны тела желудка размерами 5 см в диаметре, покрытая сгустками крови. Другой больной 83 лет, перенесшей нарушение мозгового кровообращения и страдавшей хронической сердечной недостаточностью с нарушением глотания, назогастральный зонд был установлен для профилактики аспирационной пневмонии, и она получала через него питание в течение 12 мес. Больная скончалась от острой сердечной недостаточности. На секции, помимо выраженных изменений миокарда, были выявлены язвы по большой кривизне верхней и нижней трети желудка размерами 1 и 3 см в диаметре. Авторы сделали заключение, что возможной причиной развития гигантских язв желудка в обоих случаях послужила травматизация его слизистой оболочки назогастральным зондом.

В литературе приведены наблюдения больших и гигантских язв желудка инфекционной природы. А. Beany и Т. Rainis [6] представили описание мужчины 66 лет с сохранным иммунитетом, у которого на фоне возникшей рефрактерной тошноты и мелены была обнаружена гигантская язва препилорического отдела и угла желудка. При обследовании был выявлен положительный результат полимеразной цепной реакции на ДНК цитомегаловируса (ЦМВ). При иммуногистохимическом исследовании в биоптатах, взятых из язвы желудка, были найдены моноклональные антитела к ЦМВ. Тест на *H. pylori* оказался отрицательным. Больной принимал эзомепразол по 40 мг в сутки в течение 50 дней. При проведенной после курса лечения ЭГДС язва зарубцевалась.

Описаны также большие и гигантские язвы желудка грибковой природы. Р. Rai и S.B. Chakraborty [7] привели наблюдение 25-летней женщины с нормальным иммунным статусом, у которой через 2 мес. после родов на фоне лихорадки и анемии была выявлена язва малой кривизны тела желудка размерами 6 на 10 см, а из крови и биоптатов язвы был высеян грибок *Candida albicans*. Хороший эффект был достигнут при парентеральном применении амфотерицина В с последующим переходом на перораль-

ный прием флуконазола. Через 3 мес. язва зарубцевалась, а через 9 мес. в динамике была выявлена нормальная эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка.

Интересное наблюдение было приведено М. Liang и соавт. [8]. Авторы описали больного 68 лет с сохранным иммунитетом, страдавшего болями в животе и изжогой, у которого была обнаружена гистологически подтвержденная доброкачественная *H. pylori*-положительная гигантская язва малой кривизны тела желудка размерами 5×5 см в сочетании с рефлюкс-эзофагитом. Больной получил двухнедельный курс эрадикационной терапии, включавший в себя омепразол, амоксициллин и кларитромицин. Имевшиеся клинические симптомы сохранились, а при ЭГДС, проведенной в динамике, размеры язвы увеличились до 6×6 см в диаметре, и на ее поверхности, а также на слизистой оболочке пищевода появились белесоватые налеты, при гистологическом исследовании которых был обнаружен грибок *Candida albicans*. Больной получал флуконазол и омепразол в течение 8 недель. Клинические симптомы постепенно исчезли. При контрольной гастроскопии язва зарубцевалась. При обследовании в динамике через 3 мес. признаков рецидива отмечено не было.

При проведении дифференциальной диагностики в случаях обнаружения больших и гигантских язв желудка следует, в первую очередь, подтвердить их доброкачественный характер. Частота обнаружения в таких случаях злокачественного характера язв колеблется, по данным литературы, от 10 до 37,8% [9–11]. По нашим данным, из 38 больных, поступивших в клинику с первоначальным диагнозом больших и гигантских язв желудка, злокачественный характер таких поражений был в последующем установлен у 8 пациентов (21,1%).

Говоря о злокачественном характере язв желудка, следует принципиально разграничивать инфильтративно-язвенную (первично-язвенную) форму рака желудка и малигнизацию (озлокачествление) первоначально доброкачественной язвы желудка. Частота малигнизации доброкачественных язв желудка в значительной мере преувеличивается. Так, из 456 больных связанными поражениями желудка, поступивших в нашу клинику, злокачественный характер язв был выявлен у 22 (4,8%) пациентов. При этом лишь у двух больных можно было говорить об истинной малигнизации, поскольку у них имелся длительный анамнез заболевания. У остальных 20 пациентов речь шла об инфильтративно-язвенной форме рака, ошибочно трактовавшейся вначале как доброкачественная язва [2]. Основную роль в дифференциальной диагностике между доброкачественными язвами и инфильтративно-язвенной формой рака играет повторное гистологическое исследование биоптатов, взятых из различных участков дна и краев язв.

Необходимо иметь в виду, что помимо рака желудка под маской доброкачественных язв могут протекать и другие опухолевые заболевания. Так, Y. Ohkura и соавт. [12] наблюдали мужчину 58 лет с острыми болями в животе. При компьютерной томографии (КТ) в брюшной полости были выявлены свободный газ и жидкость.

Данная картина была расценена как перфорация язвы желудка. На операции в стенке желудка было обнаружено большое перфоративное отверстие размерами 5 см в диаметре. При микроскопическом исследовании было выявлено утолщение стенки желудка за счет ее диффузной инфильтрации большими атипичными лимфоидными клетками. При иммуногистохимическом исследовании была подтверждена диффузная В-клеточная лимфома желудка. Сходные наблюдения были представлены и другими авторами [13, 14].

Под маской доброкачественных больших и гигантских язв желудка может протекать и туберкулез. R.A. Akdogan и соавт. [15] привели наблюдение больного 29 лет, поступившего с болями в животе, лихорадкой и похуданием. При ЭГДС было выявлено изъязвление, требовавшее исключения его злокачественного характера. При позитронно-эмиссионной томографии и КТ органов брюшной полости было обнаружено диффузное утолщение стенки желудка и множественная лимфоаденопатия. При гистологическом исследовании был подтвержден гранулематозный лимфаденит с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса. Противотуберкулезная терапия оказалась эффективной.

В литературе отмечена склонность больших и гигантских язв желудка к развитию осложнений: кровотечениям и перфорации [16]. Особенно часто перфорация гигантских язв встречается у больных, находящихся в критическом состоянии [17]. Описаны запоминающиеся случаи пенетрации таких язв в различные органы. Так, N. Shibukawa и соавт. [18] привели наблюдение женщины 62 лет, которая поступила в госпиталь с сепсисом, вызванным остеомиелитом нижней челюсти. Ее состояние улучшилось в результате удаления зуба, дренирования и применения антибиотиков. Однако на 4-й день пребывания в стационаре после появления обильного дегтеобразного стула развилась картина геморрагического шока. При экстренно проведенной ЭГДС была выявлена гигантская доброкачественная *H. pylori*-негативная язва большой кривизны антрального отдела желудка, которая, как показала КТ органов брюшной полости, пенетрировала в поджелудочную железу. Признаков перитонита не было. Больная получала консервативное лечение, включавшее в себя омепразол по 20 мг 2 раза в день внутривенно и гемотрансфузии, в результате чего язва зарубцевалась. Случаи пенетрации больших и гигантских язв желудка в поджелудочную железу были описаны и другими авторами [19].

L. Stylianopoulou и соавт. [20] представили наблюдение пациента 75 лет, получавшего НПВП по поводу остеоартрита. Больной был госпитализирован с жалобами на общую слабость и головокружение. После выявления выраженной анемии (уровень гемоглобина — 7,0 г/дл) была проведена ЭГДС, при которой была обнаружена доброкачественная язва (в дальнейшем подтвержденная гистологически) размерами 5×2 см с пенетрацией в печень.

По нашим собственным данным, желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 9 из 30 наблюдавшихся больных с большими и гигантскими язвами желудка

(30%), а пенетрация язвы в поджелудочную железу — у 4 (13,3%) пациентов.

Таким образом, большие и гигантские язвы желудка нередко бывают симптоматическими (в частности, возникают при приеме некоторых лекарственных препаратов), требуют проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями (в первую очередь, инфильтративно-язвенной формой рака желудка), характеризуются склонностью к осложненному течению. В то же время, как показывают приведенные примеры, их консервативное лечение с применением ингибиторов протонного насоса может быть эффективным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
- Куртяну Б.Н., Шептулин А.А. Язвы желудка. Кишинев, «Штиинца», 1990 [Kurtyanu B.N., Sheptulin A.A. Gastric ulcers. Kishinev, «Shtiinza», 1990. (In Russian)].
- Abbas A., Khalid S., Boppana V., Hanson J., Lin H., McCarthy D. Giant gastric ulcers: an unusual culprit. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65 (10): 2811–2817. DOI: 10.1007/s10620-020-06573-z
- Yamane T., Ishii T., Umeda A., Takeda A., Shimao H., Morisane T. Giant gastric antral ulcer developing after short-term NSAID administration. *Gastroenterology Res.* 2011;4(6):294–296. DOI: 10.4021/gr382w
- Yoshimine N., Miura S., Funaki C., Hayashi T., Goto T., Ando F., Kuzuya F. Long-term nasogastric feeding and complications of acute gastric ulcer in two elderly patients. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1992;29(9):667–671. DOI: 10.3143/geriatrics.29.667
- Beany A., Rainis T. CMV-related gastric ulcer and gastroduodenitis in an immunocompetent patient: A case report and literature review. *Case Rep. Gastrointest. Med.* 2021;2021:3513223. DOI: 10.1155/2021/3513223.
- Rai P., Chakraborty S.B. Giant fungal gastric ulcer in an immunocompetent individual. *Saudi J. Gastroenterol.* 2012;1 (4):282–284. DOI: 10.4103/1319-3767.98438
- Liang M., Liwen Z., Juan D., Yun Z., Yanbo D., Jianping C. A rare case report of fungal esophagitis combined with giant gastric ulcer in an immunocompetent patient. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14158. DOI: 10.1097/MD.00000000000014158
- Barragry T.P., Blatchford 3rd J.W., Allen M.O. Giant gastric ulcers. A review of 49 cases. *Ann. Surg.* 1986;203(3):255–259. DOI: 10.1097/0000658-198603000-00006
- Kumar P., Khan H.M., Hasanrabba S. Treatment of perforated giant gastric ulcer in an emergency setting. *World J. Gastrointest. Surg.* 2014;6(1):5–8. DOI: 10.4240/wjgs.v6.i1.5
- Lord R., El-Feki M., Tomas L., Mohammed N., Subramanian V., Rembacken B.J. Giant gastric ulcers: Malignancy yield and predictors from a 10-year retrospective single centre cohort. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(7):1000–1006. DOI: 10.1177/2050640618770013
- Ohkura Y., Lee S., Kaji D., Ota Y., Haruta S., Nakeji Y. et al. Spontaneous perforation of primary gastric malignant lymphoma: a case report and review of the literature. *World J. Surg Oncol.* 2015;13:35. DOI: 10.1186/s12957-015-0458-0
- Ishimaru A., Kitsukawa M. Report of a case of perforated giant gastric malignant lymphoma. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011;38(4):663–666.
- Ozturk O., Koklu S., Veislov M. An unusual cause of giant gastric ulcer. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2014;77(4):437.
- Akdogan R.A., Rakici A.A.H., Güngör S., Bedir R., Akdogan E. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings of isolated gastric tuberculosis mimicking gastric cancer and lymphoma. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* 2018;8(1):93–96. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1270
- Bratucu M.N., Pronoiu V.-M., Strambu V., Bratucu E., Ravas M.-M., Simon L., Petre R. Unusual complicated gastric ulcers. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(12):1345. DOI: 10.3390/medicina57121345
- Shyu J.-F., Chen T.-H., Shyr Y.-M., Su C.-H., Wu C.-W., Lui W.-Y. Gastric body partition for giant perforated peptic ulcer in critically ill elderly patients. *World J. Surg.* 2006;30(12):2204–2209. DOI: 10.1007/s00268-005-0330-4
- Shibukawa N., Ouchi S., Wakamatsu S., Wakahara Y., Tatsumi N., Kaneko A. A rare case of gastric ulcer penetrating the pancreas that was successfully managed by conservative therapy. *Intern. Med.* 2017;56(17):2277–2279. DOI: 10.2169/internalmedicine.8188-16.
- Fujihara S., Mori H., Nishiyama N., Kobara H., Masaki T. Giant gastric ulcer penetrating into the pancreas. *Arab J. Gastroenterol.* 2012;13(3):158–160. DOI: 10.1016/j.agj.2012.06.007
- Stylianopoulou L., Bartsokas C., Kalliakmanis V., Gastric ulcer penetration into liver: A case presentation and review of the literature. *Clin. Case Rep.* 2020;9(1):282–285. DOI: 10.1002/ccr3.3515

Поступила 04.06.2024

Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

Шептулин Аркадий Александрович — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Работягова Юлия Сергеевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.В. Вернадского»

Information about the authors

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

Yuliya S. Rabotyagova — Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Training of Highly Qualified Medical Personnel and Additional Professional Education, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Заметки и наблюдения из практики

© БАКСИЯН Г.А., ЗАВЬЯЛОВ А.А., 2024

Баксиян Г.А.^{1,2}, Завьялов А.А.^{1,2}

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕТАСТАЗИРУЮЩАЯ ЛЕЙОМИОМА ЛЕГКИХ

¹ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

²Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

Доброкачественная метастазирующая лейомиома является редкой опухолью легких. В мировой литературе описано чуть более 200 случаев этого заболевания. В данной статье отражено собственное клиническое наблюдение авторов, описывающих случай множественной лейомиомы с локализацией в легких у молодой женщины, оперированной ранее в объеме надвлагалищной ампутации матки по поводу аналогичной опухоли. **Описание клинического случая.** Больная Р., 42 года. Пять лет назад больной было выполнено хирургическое лечение в объеме надвлагалищной ампутации матки по поводу миомы. Злокачественных заболеваний в анамнезе не было. При плановом обследовании по данным компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены множественные солидные образования в легких. При всестороннем обследовании: эзофагогастроскопия, фиброколоноскопия, фибробронхоскопия, позитронно-эмиссионная томография другой опухолевой патологии (кроме очагов в легких) не выявлено. С целью морфологического изучения опухолевых очагов была выполнена операция в объеме торакоскопической атипичной резекции нижней доли левого легкого. Гистологическое заключение: доброкачественная метастазирующая лейомиома легкого. Злокачественного опухолевого роста в исследованном материале не обнаружено. **Заключение.** Доброкачественная метастазирующая лейомиома легких является редкой опухолью, не имеющей отчетливых критериев для надежной дооперационной дифференциальной диагностики. Доброкачественные метастазирующие лейомиомы в абсолютном большинстве случаев встречаются у женщин с лейомиомой матки, особенно после проведенного хирургического лечения по поводу данной патологии. Хотя описаны единичные случаи этого заболевания у мужчин. Как правило, при рентгенологическом исследовании выявляются множественные солидные очаги в легких.

Ключевые слова: доброкачественная метастазирующая лейомиома легких; множественные опухоли легких; редкие опухоли легких; торакоскопическая резекция легкого; дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Баксиян Г.А., Завьялов А.А. Доброкачественная метастазирующая лейомиома легких. Клиническая медицина. 2024;102(11–12):912–915. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-912-915>

Для корреспонденции: Баксиян Галуст Александрович – e-mail: galust_1983@mail.ru

Galust A. Baksiyan^{1,2}, Aleksandr A. Zavyalov^{1,2}

BENIGN METASTATIC PULMONARY LEIOMYOMA

¹State Scientific Center — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

²Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education of the State Scientific Center — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

Benign metastatic leiomyoma is a rare lung tumor. There are just over 200 cases of this disease reported in the global literature. This article presents a clinical observation by the authors, describing a case of multiple leiomyomas located in the lungs of a young woman who had previously undergone a supravaginal hysterectomy due to a similar tumor. **Case Description:** Patient R., 42 years old. Five years ago, the patient underwent surgical treatment in the form of a supravaginal hysterectomy for myoma. There was no history of malignant diseases. During a routine examination, computed tomography of the chest revealed multiple solid lesions in the lungs. Comprehensive examinations, including esophagogastroscope, fiber colonoscopy, fiber bronchoscopy, and positron emission tomography, did not reveal other tumor pathologies (besides the lung lesions). For morphological study of the tumor foci, a thoracoscopic atypical resection of the lower lobe of the left lung was performed. Histological conclusion: benign metastatic leiomyoma of the lung. No malignant tumor growth was found in the examined material. **Conclusion:** Benign metastatic pulmonary leiomyoma is a rare tumor that lacks distinct criteria for reliable preoperative differential diagnosis. Benign metastatic leiomyomas occur predominantly in women with uterine leiomyoma, especially after surgical treatment for this pathology, although isolated cases of this disease in men have been reported. Typically, multiple solid foci are detected in the lungs during radiological examination.

Key words: benign metastatic pulmonary leiomyoma; multiple lung tumors; rare lung tumors; thoracoscopic lung resection; differential diagnosis.

For citation: Baksiyan G.A., Zavyalov A.A. Benign metastatic pulmonary leiomyoma. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):912–915. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-912-915>

For correspondence: Galust A. Baksiyan — e-mail: galust_1983@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 22.05.2024

Accepted 18.06.2024

Доброкачественная метастазирующая лейомиома, впервые описанная доктором Чикагской медицинской клиники Paul E. Steiner в 1939 г. [1], — это редкое заболевание, встречающееся в абсолютном большинстве у женщин (средний возраст 46,2 года) с лейомиомой матки в анамнезе [2].

Этиология доброкачественной метастатической лейомиомы легких не ясна до настоящего времени. Существуют три гипотезы, которыми группы исследователей пытаются объяснить этиологическое начало.

1. После хирургического лечения по поводу миомы матки клетки опухоли попадают в системный кровоток, достигая легкие и другие органы [3].

2. Метастатический потенциал этих опухолей объясняется их злокачественностью, т.е. они представляют собой высокодифференцированные лейомиосаркомы [4].

3. Данные опухоли являются первично мультифокальными и возникают одновременно с миомой матки, представляя собой множественные гладкомышечные гамартомы, а не метастазы [5].

В большинстве случаев заболевание этиологически связано с лейомиомой матки и встречается у женщин, перенесших миомэктомию или гистерэктомию, однако описаны случаи болезни при отсутствии лейомиомы матки и хирургических вмешательств по этому поводу, а также случаи заболевания среди мужчин [6].

Наиболее часто метастазы доброкачественной метастатической лейомиомы наблюдаются в легких и проявляются в виде множественных солидных узлов. Однако имеются свидетельства о поражении иных тканей и органов: лимфатических узлов, сальника, брюшной полости и брюшной стенки, средостения, костей, скелетных мышц, кожи, нижней полой вены, правого предсердия, молочной железы, трахеи, пищевода, печени, надпочечников и др. [7–11].

Доброкачественную метастатическую лейомиому легких следует дифференцировать от лейомиосаркомы [12].

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли представлены доброкачественными веретенообразными клетками с рецепторами эстрогена (ER) и прогестерона (PR) с включением белка актина и десмина, что указывает на лейомиому [13].

Эти новообразования имеют низкий митотический индекс, демонстрируют минимальную ядерную атипию, не имеют некротического компонента, не инвазируют в окружающие ткани и характеризуются медленным ростом [14].

Молекулярный профиль характеризуется амплификацией онкогена JUN, циклин-зависимой киназы 4 (CDK4) и MCL1, утратой гена SUFU, AT-богатого домена взаимодействия 1A (AR1D1A): транскрипционно-ко-репрессора 1 RB (RB1) и ядерного фактора 1-альфа гепатоцитов (HNF1A) [15].

В 30% случаев доброкачественная метастатическая лейомиома легких протекает бессимптомно, однако у некоторых пациентов наблюдаются клинические проявления: кашель, дыхательная недостаточность [16], пневмоторакс, в том числе рецидивирующий [17],

острая сердечная недостаточность за счет внутриполостной локализации опухоли в сердце [18], боль в костях при локализации опухоли в костных структурах или в мягких тканях при поражении соответствующего артериального сегмента [19] и др.

Лечение больных с данной патологией в настоящее время не стандартизировано из-за отсутствия достаточного количества клинических наблюдений, более того не известны этиология и механизмы патогенеза заболевания. Учитывая гормональную детерминацию данного заболевания, лечение предполагает назначение агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (золадекс, бусерелин) [20].

Клинический пример

Больная Р., 42 года. Ранее (8 лет назад) ей была выполнена надвлагалищная ампутация матки по поводу лейомиомы. Злокачественных заболеваний в анамнезе не было.

При плановом рентгенологическом обследовании выявлены очаговые образования легких.

Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости (КТ ОГК и ОБП) — проведено сравнение с *позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ-КТ)*, выполненной тремя месяцами ранее. В обоих легких сохраняются округлые образования размерами от 5 до 12 мм, накапливающие контрастный препарат.

Проведенные обследования: эзофагогастроскопия (ЭГДС), колоноскопия (ФКС), бронхоскопия, ПЭТ-КТ и др. — данных об ином опухолевом процессе (кроме очагов в легких) не выявлено.

Для верификации характера патологических очагов выполнена операция в объеме торакоскопической атипичной резекции нижней доли левого легкого с наиболее крупным опухолевым очагом.

Гистологическое и иммуногистохимическое заключение: доброкачественная метастатическая лейомиома легкого. Злокачественного опухолевого роста в исследованном материале не обнаружено.

Физикальная и инструментальная диагностика. Параметры стандартных анализов крови и мочи, ЭКГ, функции внешнего дыхания (ФВД), ЭГДС, ФКС, УЗИ вен нижних конечностей у пациентки в норме. Жалоб при поступлении не предъявляла.

По данным ПЭТ-КТ всего тела и выполненной через 3 мес. КТ ОГК и ОБП с внутривенным контрастированием выявляется многоочаговое поражение легких солидными образованиями от 5 до 12 мм, накапливающими контрастный препарат (рис. 1–3).

Диагноз и лечение. На основании предоперационного обследования и данных КТ ОГК установлен следующий диагноз: множественные солидные очаги в легких неизвестной этиологии.

Для гистологической верификации патологического процесса выполнена операция: торакоскопическая атипичная резекция нижней доли левого легкого с одним из опухолевых очагов.

Патогистологическое (ПГИ) и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) операционного материала:



Рис. 1 КТ ОГК (аксиальная проекция) — солидный очаг в нижней доле левого легкого (удален при резекции легкого, морфологически верифицирован)

Fig. 1 CT of the chest (axial projection) — solid lesion in the lower lobe of the left lung (removed during lung resection, morphologically verified)



Рис. 2 КТ ОГК (аксиальная проекция) — солидные очаги в легких

Fig. 2 CT of the chest (axial projection) — solid lesions in the lungs



Рис. 3 КТ ОГК (аксиальная проекция) — солидные очаги в правом легком

Fig. 3 CT of the chest (axial projection) — solid lesions in the right lung

доброкачественная метастатическая лейомиома легкого. Злокачественного опухолевого роста в исследованном материале не обнаружено.

На основании морфологических данных сформирован заключительный диагноз: Множественные доброкачественные метастатические лейомиомы легких.

Динамика и исходы. Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка выписана на 4-е сутки после операции.

После получения гистологических данных больной назначена терапия золадексом. Контрольная КТ ОГК с контрастированием через 3 мес. не выявила увеличения наблюдаемых ранее очагов или их количества.

Обсуждение

Редкая частота встречаемости доброкачественной метастазирующей лейомиомы, в том числе с локализацией опухолевых образований в легких, усложняет систематизацию и интерпретацию знаний об этом заболевании.

Клинические примеры данной патологии в мировой практике описаны в небольшом количестве публикаций (чуть более 200) с единичными наблюдениями в России.

По данным собственного клинического наблюдения мы подтверждаем отсутствие каких-либо специфических признаков доброкачественной метастазирующей лейомиомы. Наличие множественных, относительно равных по форме и небольшому размеру очаговых образований в легких у женщин, перенесших ранее хирургическое лечение по поводу миомы матки, при отсутствии иной первичной опухолевой патологии может лишь натолкнуть врача на мысль о доброкачественной метастазирующей лейомиоме, но диагноз становится ясным только после резекции легкого с одним из патологических очагов и его гистологического изучения.

Заключение

Дифференциальный диагноз доброкачественной метастазирующей лейомиомы легких проводится прежде всего с метастазами в легкие.

Доброкачественная метастазирующая лейомиома, как и любая, тем более множественная и двусторонняя очаговая патология легких требует морфологической верификации. Относительно небольшой размер опухолей в большинстве случаев диктует необходимость выполнения торакоскопической резекции легкого с одним или несколькими опухолевыми образованиями для гистологического исследования.

Учитывая множественность и билатеральную локализацию опухолей легких, радикальное хирургическое лечение зачастую оказывается невозможным. В ряде случаев показана консервативная системная терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, так как доброкачественная метастазирующая лейомиома является гормон-зависимой опухолью.

Динамическое наблюдение также не стандартизировано. Первый КТ-контроль после операции мы выполнили через 3 мес. — данных за прогрессирование опухолевых образований в легких нет, патология других органов

и тканей также не выявлена. Следующая КТ ОГК планируется спустя еще 6 мес. Кратность и объем будущих исследований будет определен в дальнейшем по результатам промежуточных обследований.

Информированное согласие. От пациентки получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию ее изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 10.04.24).

Informed consent. Voluntary written informed consent was obtained from patient for the publication of her images in a medical journal, including its electronic version (signed date 04.10.24).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА \ REFERENCE

- Steiner P.E. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: Report of a case and review of the literature. *The American journal of pathology*. 1939;15(1):89–110.7.
- Liu Y., Li D., Li X., Wang J., Wang J. Benign metastasizing leiomyoma: is “wait and watch” strategy feasible? *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 2023;30(12):3568–3577. DOI: 10.1007/s43032-023-01314-9
- Patton K.T., Cheng L., Papavero V., Blum M.G., Yeldandi A.V., Adley B.P. et al. Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2006;19(1):130–140. DOI: 10.1038/modpathol.3800504
- Lee H.J., Choi J., Kim K.R. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma associated with intravenous leiomyomatosis of the uterus: clinical behavior and genomic changes supporting a transportation theory. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2008;27(3):340–345. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181656dab
- Abramson S., Gilkeson R.C., Goldstein J.D., Woodard P.K., Eisenberg R., Abramson N. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation. *AJR. American journal of roentgenology*. 2001;176(6):1409–1413. DOI: 10.2214/ajr.176.6.1761409
- Dai H.Y., Guo S.L., Shen J., Yang L. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: A case report and review of the literature. *World journal of clinical cases*. 2020;8(14):3082–3089. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i14.3082
- Zong D., He W., Li J., Peng H., Chen P., Ouyang R. Concurrent benign metastasizing leiomyoma in the lung and lumbar spine with elevated standardized uptake value level in positron-emission tomography computed tomography: A case report and literature review. *Medicine*. 2018;97(27):e11334. DOI: 10.1097/MD.00000000000011334
- Li Y., Xu T., Wang M., Jiang L., Liu Q., Liu K. Concurrent benign metastasizing leiomyoma in the abdominal wall and pelvic cavity: a case report and review of the literature. *Frontiers in surgery*. 2022;9:842707. DOI: 10.3389/fsurg.2022.842707
- Ferreira A., Malheiro M., Martins A. Spinal cord compression secondary to benign metastasizing leiomyoma. *Cureus*. 2022;14(2):e21845. DOI: 10.7759/cureus.21845
- Xiao Z., Wang Y. Benign metastasizing leiomyoma: A case report and literature review. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*. 2019;44(8):951–956. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.08.180381
- Ibisevic N., Tomic K., Humackic A., Guzin Z., Lukic B., Vranic S. Breast lump as the initial presentation of metastatic uterine leiomyosarcoma: a case report and comprehensive literature review. *Croatian medical journal*. 2024;65(1):51–58. DOI: 10.3325/cmj.2024.65.51
- Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Шикеева А.А., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э., Франк Г.А. Доброкачественная метастазирующая лейомиома; тела матки. *Архив патологии*. 2012;74(6):38–42 [Andreeva Yu.Yu., Danilova N.V., Shikeeva A.A., Kekeeva T.V., Zavalishina L.E., Frank G.A. Benign metastatic leiomyoma of the corpus uteri. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2012;74(6):38–42. (In Russian)].
- Fu Y., Li H., Tian B., Hu B. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: a case report and review of the literature. *World journal of surgical oncology*. 2012;10:268. DOI: 10.1186/1477-7819-10-268
- Chen S., Xu G., Ye W., Liu C. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma with concurrent granulomatous inflammation: a diagnostic challenge. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2024;14(2):2114–2119. DOI: 10.21037/qims-23-1201
- Findakly D., Wang J. Molecular profiling of benign metastasizing leiomyoma of the uterus revealing unique novel therapeutic targets. *Cureus*. 2020;12(4):e7701. DOI: 10.7759/cureus.7701
- Grafino M., Ferreira L., Telo L., Mira S., Alvocoire M., Bárbara C. A rare cause of miliary pattern and respiratory failure - Benign metastasizing leiomyoma. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2016;22(5):296–297. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.03.014
- Tang E.K., Wu F.Z. Benign metastasizing leiomyomatosis of the lung presenting as progressive pneumothorax. *Heart, lung and circulation*. 2019;28(4):e94–e95. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.10.014
- Pedrosa C., Miotto H.C., Drumond L.F., Andrade M.M., Zille P.C., Palhares G.T., Abrahao-Machado L.F. Right heart failure due to benign metastasizing leiomyoma: a case report of this exceedingly rare condition and review of the literature. *European heart journal. Case reports*. 2020;4(6):1–7. DOI: 10.1093/ehjcr/ytac468
- Bakkensen J.B., Samore W., Bortoletto P., Morton C.C., Anchan R.M. Pelvic and pulmonary benign metastasizing leiomyoma: A case report. *Case reports in women's health*. 2018;18: e00061. DOI: 10.1016/j.crwh.2018.e00061
- Lee S.R., Choi Y.I., Lee S.J., Shim S.S., Lee J.H., Kim, Y.K., Sung S.H. Multiple cavitating pulmonary nodules: rare manifestation of benign metastatic leiomyoma. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(1):E1–E5. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.112>

Поступила 22.05.2024

Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

Баксиян Галуст Александрович — хирург-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ассистент кафедры онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, SPIN-код: 3134-9256, <https://orcid.org/0000-0002-1367-4878>

Завьялов Александр Александрович — д-р мед. наук, руководитель онкологического центра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор кафедры онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, SPIN-код: 5087-2394, <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Information about authors

Galust A. Baksian — Oncologist surgeon of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment of the State Scientific Center — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of the FMBA of Russia, Assistant at the Department of Oncology and Radiation Medicine with a course in Medical Physics at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education of the A.I. Burnazyan Research Center of the FMBA of Russia

Alexander A. Zavyalov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Oncological Center of the State Scientific Center — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of the FMBA of Russia, Professor of the Department of Oncology and Radiation Medicine with a course in Medical Physics at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education of the A.I. Burnazyan Research Center of the FMBA of Russia

© РОМАНОВА Л.П., АЛЬПИДОВСКАЯ О.В., МОСКОВСКАЯ О.И., ЛЕЖЕНИНА С.В., МОСКОВСКИЙ А.В. 2024

Романова Л.П., Альпидовская О.В., Московская О.И., Леженина С.В., Московский А.В.

СИНДРОМ ЦЕЛЕНА–ГЕЛЛЕРСТЕДТА С РАЗВИТИЕМ МИКРОКРОВОИЗЛИЯНИЙ В ЛЕГКИЕ ПОСЛЕ ПОВТОРНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-CoV-2

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Представлен редкий случай летального исхода при синдроме Целена–Геллерстедта с развитием микрокровоизлияний в легких после повторного инфицирования SARS-CoV-2. Описаны морфологические изменения в легочной ткани и их взаимосвязь с данными клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. В легочной ткани выявлялись множественные кровоизлияния с участками пневмонии. Межальвеолярные перегородки определялись с фибриноидной дезорганизацией, диффузной инфильтрацией и разрозненно расположенными многоядерными клетками с гемосидерином. Особенность случая: летальный исход наступил в молодом возрасте, с отсутствием утолщения альвеол и фиброза легочной ткани, гипертрофии правых отделов сердца и соматической патологии, но с выраженными морфологическими изменениями в виде фибриноидной дезорганизации стенки сосудов, с диффузной клеточной инфильтрацией, выраженным геморрагическим экссудатом в просветах альвеол, выявлялись множественные кровоизлияния с обилием макрофагов, гранулами гемосидерина, клетки межальвеолярных перегородок определялись с кардиоллизом. Отмечались разрывы мелких и средних сосудов легких и мелкие тромбы в некоторых из них. Таким образом, наследственная неполноценность эластических волокон мелких и средних сосудов легких, характерная для синдрома Целена–Геллерстедта, вероятно, способствовала их дилатации, повышенной проницаемости, стазу крови, разрывам и кровоизлияниям в легочную ткань. Особо следует отметить, что мелкие тромботические массы определялись именно в этих сосудах. Триггером явилось повторное инфицирование SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19; синдром Целена–Геллерстедта; микрокровоизлияния легкого; диффузное альвеолярное повреждение; гемосидерин; гиалиновые мембраны.

Для цитирования: Романова Л.П., Альпидовская О.В., Московская О.И., Леженина С.В., Московский А.В. Синдром Целена–Геллерстедта с развитием микрокровоизлияний в легкие после повторного инфицирования SARS-CoV-2. Клиническая медицина. 2024;102(11–12):916–919. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-916-919>

Для корреспонденции: Романова Любовь Петровна — e-mail: lyubasha_romanova_65@mail.ru

Lyubov P. Romanova, Olga V. Alpidovskaya, Olesya I. Moskovskaya, Svetlana V. Lezhenina, Alexander V. Moskovsky

CELEN-GELLERSTEDT SYNDROME WITH THE DEVELOPMENT OF MICROHEMORRHAGES IN THE LUNGS AFTER REINFECTION WITH SARS-CoV-2

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

A rare case of fatal outcome in Celen–Gellerstedt syndrome with the development of microhemorrhages in the lungs after reinfection with SARS-CoV-2 is presented. The morphological changes in lung tissue and their correlation with clinical, laboratory, and instrumental study data are described. Multiple hemorrhages with areas of pneumonia were found in the lung tissue. The interalveolar septa exhibited fibrinoid disorganization, diffuse infiltration, and scattered multinucleated cells containing hemosiderin. A distinctive feature of this case is that the fatal outcome occurred at a young age, with no thickening of the alveoli, fibrosis of lung tissue, right heart hypertrophy, or somatic pathology, but with pronounced morphological changes in the form of fibrinoid disorganization of the vessel walls, diffuse cellular infiltration, and significant hemorrhagic exudate in the alveolar lumens. Multiple hemorrhages with an abundance of macrophages and hemosiderin granules were observed, and cells in the interalveolar septa showed karyolysis. Ruptures of small and medium-sized pulmonary vessels and small thrombi in some of them were noted. Thus, the hereditary insufficiency of elastic fibers in the small and medium-sized pulmonary vessels, characteristic of Celen–Gellerstedt syndrome, likely contributed to their dilation, increased permeability, blood stasis, ruptures, and hemorrhages in lung tissue. It is particularly noteworthy that small thrombotic masses were identified specifically in these vessels. The trigger was reinfection with SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19; Celen–Gellerstedt syndrome; microhemorrhages in the lung; diffuse alveolar damage; hemosiderin; hyaline membranes.

For citation: Romanova L.P., Alpidovskaya O.V., Moskovskaya O.I., Lezhenina S.V., Moskovsky A.V. Zelena–Gellerstedt syndrome with the development of microhemorrhages in the lungs after re-infection with SARS-CoV-2. Klinicheskaya meditsina. 2024;102(11–12):916–919. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-916-919>

For correspondence: Lyubov P. Romanova — e-mail: lyubasha_romanova_65@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.05.2024
Accepted 21.05.2024

Синдром Целена–Геллерстедта (идиопатический гемосидероз легких) — редко встречающееся заболевание, характеризуется кровоизлияниями в легочную ткань, анемией и волнообразным рецидивирующим течением [1–4]. В некоторых случаях может быть бессимптомный

характер течения заболевания. Изучение эпидемиологии и патоморфоза синдрома Целена–Геллерстедта затруднено вследствие крайней редкости этой патологии. Частота встречаемости от 0,24 до 1,23 на 1 млн населения [1, 2]. Чаще заболевание бывает у детей [5–7], однако в редких

случаях может выявляться у пациентов зрелого и пожилого возраста [3]. У лиц молодого возраста встречается крайне редко. В связи с редкостью патологии каждый случай синдрома Целена–Геллерстедта представляет теоретический и практический интерес для специалистов широкого профиля.

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 стихла, остаются неописанными изменения в органах при синдроме Целена–Геллерстедта после повторного инфицирования SARS-CoV-2. Частота повторного заражения инфекцией COVID-19 составляет 5% через 3 мес. после первого эпизода и 95% через 5 лет. Течение инфекции COVID-19 может проявляться нетипично у части лиц с редкой патологией. В связи с актуальностью проблемы представляется клинический случай развития осложнений в виде геморрагического инфаркта в легких при синдроме Целена–Геллерстедта после повторного инфицирования SARS-CoV-2.

Описание клинического случая

Пациент М.А. 24 лет был доставлен бригадой скорой помощи в БУ «ГКБ № 1» Минздрава Чувашии в тяжелом состоянии с жалобами на кашель с прожилками крови в мокроте, повышение температуры тела до 38,1 °С, слабость, одышку смешанного характера.

Результаты физикального осмотра: общее состояние оценивалось как тяжелое. При аускультации грудной клетки выслушивалось ослабленное дыхание, хрипы, увеличение частоты дыхания до 37 в минуту, SpO₂ 63%. Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальное давление (АД) 110/65 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 100 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул и мочеиспускание не нарушены. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляла 11 баллов.

Анамнез заболевания: около двух недель назад, до предшествующей госпитализации, пациент впервые стал отмечать малопродуктивный кашель. В амбулаторных условиях принимал Амбробене в течение 5 дней, особого улучшения не отмечал. Затем стала повышаться температура тела до 38,1 °С, в мокроте появились прожилки крови. Начал прием антибактериальных средств. На фоне лечения положительной динамики не отмечал, кашель усилился, откашливание мокроты происходило с болью, прожилки крови в мокроте сохранялись. В связи с этим вызвал скорую медицинскую помощь и был доставлен в инфекционное отделение для диагностики и лечения, где находился в течение 30 мин.

Анамнез жизни: курение, злоупотребление алкоголем отрицал. Перенесенные заболевания: в ноябре 2024 г. перенес вирусную интерстициальную пневмонию, легкой степени (COVID-19, лабораторно подтвержденный). Жалоб со стороны внутренних органов не отмечал, за медицинской помощью не обращался.

Лабораторные и инструментальные методы исследования. В общем анализе крови выявлялся лейкоцитоз (лейкоциты — $18,9 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, анемия (эритроци-

ты — $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, $2,51 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 60 г/л, цветовой показатель крови - 0,5), повышение СОЭ до 72 мм/ч. Коагулограмма: D-димер — 266 мг/л, протромбиновый индекс — 27 %, МНО — 7,91, фибриноген — 23,4 г/л, АЧТВ — 88,6 сек.

Газы крови: pH — 7,327; pCO₂ — 36,5 мм рт. ст., pO₂ — 55,9 мм рт. ст.

Оксиметрия: ctHb — 5,6 g/dL (↓), sO₂ — 78,8% (↓), FO₂Hb — 76,0% (↓), FCOHb — 2,5% (↑), FNHb — 20,5% (↑), FMetHb — 1,0% (↑).

Исследование кислотно-щелочного состояния. Электролиты: cK⁺ — 4,0 ммоль/л, cNa⁺ — 136 ммоль/л, cCa²⁺ — 1,14 ммоль/л (↓), ↑cCl[−] — 102 ммоль/л (↑). Метаболиты: cGlu — 6,1 ммоль/л (↑), cLac — 2,9 ммоль/л (↑), ctBil — 16 ммоль/л.

Диагноз COVID-19 выставлен при исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР.

На компьютерной томографии органов грудной клетки выявлялось двухстороннее субтотальное неравномерное уплотнение легочной паренхимы, отсутствие дифференциации сосудистого рисунка на фоне инфильтративных изменений, массивные участки неомогенной альвеолярной консолидации легочной ткани. Отмечалась картина единичных тромбов легочных сосудов. Трахея и бронхи 1–3 порядков были проходимы, в средостении увеличенных и кальцинированных лимфоузлов не отмечалось.

УЗДГ нижних конечностей: отсутствовали тромбоэмболические массы в артериальной и венозной системе нижних конечностей и вен таза.

По данным электрокардиограммы: синусовый ритм, ЧСС составляла 90 уд/мин.

Общий анализ мокроты: лейкоциты — 2–4 в поле зрения, макрофаги — 1–2 в поле зрения, эритроциты — сплошь.

Общий анализ мочи без патологических изменений.

Начата антибактериальная терапия, искусственная вентиляция легких. Во время интубации выделялась струей алая пенная кровь из интубационной трубки. Внезапно наступил летальный исход. Выставлен клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция, тяжелое течение. Фоновое заболевание: синдром Целена–Геллерстедта. Осложнения: острая двусторонняя интерстициальная пневмония тяжелой степени тяжести. Дыхательная недостаточность 3-й степени. Тромбоз легочных сосудов. Сопутствующее заболевание: анемия тяжелой степени тяжести.

Результаты патологоанатомического исследования. При макроскопическом исследовании: слизистая оболочка трахеи и бронхов розового цвета с мелкими кровоизлияниями, в просвете выявляется темно-красная пенная жидкость. Масса правого легкого 1120 г, левого — 1050 г, при пальпации легкие плотно-эластичной консистенции, на разрезе темно-красного цвета, мелкозернистого вида, с поверхности среза стекает геморрагический экссудат.

По данным микроскопического исследования: межальвеолярные перегородки отечные, с фибриноидной де-

зонами и диффузной инфильтрацией, состоящей из макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток, гранулоцитов, разрозненно расположенных многоядерных гигантских клеток, с гемосидерином, локализованных внутри и внеклеточно (рис. 1, см. 4-ю стр. обложки).

На межальвеолярных перегородках выявлялись белковые массы в виде гиалиновых мембран. В просветах альвеол определялся геморрагический экссудат (рис. 2, см. 4-ю стр. обложки).

Имелись микрокровоизлияния в интерстициальную ткань, в ней определялись только контуры альвеол, в некоторых альвеолярных перегородках отмечались участки кариорексиса, пикноза и лизиса (рис. 2, б, см. 4-ю стр. обложки), выявлялись гистологические признаки респираторного дистресс-синдрома. Определялись разрывы стенок мелких и средних сосудов легких, и в некоторых из них визуализировались мелкие тромбы.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: новая короновирусная инфекция, тяжелое течение. Фоновое: идиопатический гемосидероз легких (очаги кровоизлияний различной степени давности, с наличием гемосидерофагов и осложнениями гемосидерина, по периферии кровоизлияний лимфогистиоцитарная инфильтрация с гигантскими многоядерными клетками типа «инородных тел»). Осложнения основного заболевания: тромбоз легочных сосудов. Диффузное альвеолярное повреждение. Сопутствующее заболевание: анемия тяжелой степени.

Обсуждение

Существует несколько предположений относительно патогенеза синдрома Целена–Геллерстедта. Одно из них основой считает наследственную неполноценность эластических волокон мелких и средних сосудов легких, а также наличие аномальных анастомозов между легочными артериями и венами, что приводит к их дилатации, повышенной проницаемости сосудистой стенки легочных капилляров, стазу крови и проникновению эритроцитов через стенку сосуда [2–4].

В соответствии с другим предположением заболевание имеет иммуноаллергический характер. В ответ на сенсibilизирующий фактор формируются аутоантитела с развитием реакции антиген–антитело, шоковым органом для которого являются легкие, что приводит к расширению капилляров, стазу и диапедезу эритроцитов в легочную ткань с отложением гранул гемосидерина [5–9].

Описываемый клинический случай летального исхода при синдроме Целена–Геллерстедта с развитием микрокровоизлияний в легких после повторного инфицирования SARS-COV-2 актуален, поскольку летальный исход развился у больного молодого возраста, с отсутствием утолщения альвеол и фиброза легочной ткани, гипертрофии правых отделов сердца и соматической патологии, но с выраженными морфологическими изменениями в виде фибриноидной дезорганизации, с диффузной клеточной инфильтрацией и выраженным геморрагическим экссудатом в просветах альвеол. В легочной

ткани выявлялись множественные кровоизлияния с обилием макрофагов с гемосидерином. В некоторых мелких и средних сосудах легких определялись мелкие тромбы.

Как правило, самой частой причиной легочной тромбоэмболии при инфицировании SARS-COV-2 является отрыв венозного тромба и закупорка им части или всего русла легочной артерии. Источником в большинстве случаев служит тромбоз в системе нижней полой вены, в первую очередь в области подвздошно-бедренного сегмента (риск 40–50%). Нередко эмболы исходят из вен таза. Тромбоз глубоких вен голени представляет меньшую угрозу в отношении развития тромбоэмболии легочной артерии (риск 1–5%) до тех пор, пока не распространится на вены бедра. Значительно реже источником эмболии могут быть тромбы, расположенные в системе верхней полой вены и в правых камерах сердца. Причиной массивных и субмассивных тромбоэмболий почти всегда являются тромбы из проксимальных вен нижних конечностей или вен таза. В представленном случае отсутствовали тромбы в сосудах разной локализации (описанных выше). Вероятно, в данном случае имело место локальное поражение эндотелия сосудов легких, приводящее к ангиопатии, активации и агрегации тромбоцитов с формированием тромбов [10–11]. По-видимому, триггером в данном случае послужило повторное заболевание COVID-19 и наследственная неполноценность эластических волокон мелких и средних сосудов легких, что способствовало их дилатации, повышенной проницаемости легочных сосудов, стазу крови, разрывам стенок этих сосудов и кровоизлияниям в легочную ткань. Особо следует отметить, что тромботические массы обнаружены именно в мелких и средних сосудах легких, что также встречается при синдроме Целена–Геллерстедта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cohen S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am. J. Med. Sci.* 1999;317:67–74.
2. Chen K. Anemia as the sole presenting symptom of idiopathic pulmonary hemosiderosis: report of two cases. *Chang. Gung. Med. J.* 2004;27:824–829.
3. Willms H. Diagnostics and therapy of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Med. Klin. (Munich)*. 2007;102(6):445–450.
4. Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киришина И.А. Клинический случай идиопатического гемосидероза легких в практике врача-педиатра. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):231. [Pavlinova E.B., Safonova T.I., Kirshina I.A. Clinical case of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric practice. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):231. (In Russian)].
5. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В. Идиопатический гемосидероз легких в детском возрасте (клинические случаи). *Онкогематология*. 2022;17(1):82–86. Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in childhood (clinical cases). *Oncohematology* 2022;17(1):82–86. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1818834620221718286
6. Chen X.Y., Sun J.M., Huang X.J. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: review of cases reported in the latest 15 years. *Clin. Respir. J.* 2017;11:677–681. DOI: 10.1111/crj.12440
7. de Silva C., Mukherjee A., Jat K.R. Pulmonary Hemorrhage in Children: Etiology, Clinical Profile and Outcome. *Indian J. Pediatr.* 2019;86(1):7–11. DOI: 10.1007/s12098-018-2725-x

8. Taytard J., Nathan N., de Blic. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8(161). DOI: 10.1186/1750-1172-8-161
9. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Терман Е.А. Идиопатический гемосидероз легких (клиническое наблюдение в динамике). *Пульмонология.* 2020;30(1):115–120. [Bolotova E.V., Shulzhenko L.V., Terman E.A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis (clinical observation over time). *Pulmonology.* 2020;30(1):115–120. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-115-120
10. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020;395(10234):1417–8.
11. Levi M., Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018;131(8):845–54.

Поступила 05.05.2024
Принята в печать 21.05.2024

Информация об авторах

Романова Любовь Петровна — канд. биол. наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>

Альпидовская Ольга Васильевна — канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0009-0004-0232-3193>

Московская Олеся Игоревна — канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0000-0002-9147-7263>

Леженина Светлана Валерьевна — канд. мед. наук, зав. кафедрой, доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий в медицине, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0000-0002-9449-8086>

Московский Александр Владимирович — докт. мед. наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0000-0003-3043-9703>

Information about the authors

Lyubov P. Romanova — Candidate of Biology Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology with a course in Hygiene, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>

Olga V. Alpidovskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0009-0004-0232-3193>

Olesya I. Moskovskaya — Candidate of Biology Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Biology with a course in Microbiology and Virology, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0000-0002-9147-7263>

Svetlana V. Lezhenina — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department, Associate Professor of the Department of Healthcare Organization and Information Technologies in Medicine, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0000-0002-9449-8086>

Alexander V. Moskovsky — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0000-0003-3043-9703>

Дискуссия

© АЛЬШЕВСКИЙ В.В., АБАШИН В.Г., 2024

Альшевский В.В.¹, Абашин В.Г.²

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ИЛИ МЕДИЦИНСКАЯ УСЛУГА?

¹ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Медицинский институт непрерывного образования, Москва, Россия

²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

В порядке дискуссии в статье рассматриваются вопросы терминологии, определяющие отношение «врач–пациент» и понятие «медицинская помощь» или «медицинская услуга» с общечеловеческой и юридической точек зрения.

Ключевые слова: врач; пациент; медицинская помощь; медицинская услуга.

Для цитирования: Альшевский В.В., Абашин В.Г. Медицинская помощь или медицинская услуга? *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):920–922. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-920-922>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: AVG-56@list.ru

Vladimir V. Alshevsky¹, Victor G. Abashin²

MEDICAL CARE OR MEDICAL SERVICE?

¹Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Medical Institute of Continuing Education, Moscow, Russia

²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

In the course of the discussion, the article discusses terminological issues that define the “doctor–patient” relationship and the concepts of “medical care” or “medical service” from both, a universal and legal perspective.

Key words: doctor; patient; medical care; medical service.

For citation: Alshevsky V.V., Abashin V.G. Medical care or medical service? *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):920–922. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-920-922>

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 27.05.2024
Accepted 18.06.2024

Причину, по которой термин «медицинская услуга» (по ассоциации с термином «прислуга»; «результат взаимодействия поставщика и потребителя») встречает сопротивление в среде медицинских работников, следует искать в отечественной деонтологии, которая стала складываться с 1864 г., как следствие земских реформ императора Александра II. Реформой, среди прочих направлений деятельности местного самоуправления, предусматривалась организация и содержание больниц в каждом земстве¹.

Организация земской медицины потребовала значительного увеличения количества выпускников медицинских факультетов университетов. Планировалось, что оплата труда врача будет складываться из двух источников: за счет как имущих пациентов, так и бюджета земства (если пациент беден). Однако по нескольким причинам план оказался несостоятелен, и врач полностью перешел на содержание местного самоуправления. Поскольку бюджет земства всегда был невелик, оплата труда обеспечивала весьма скромное существование

врача. Данное обстоятельство потребовало предложить будущему врачу такую мотивационную основу профессиональной деятельности, которая примиряла бы его с невысокими доходами.

Долго искать мотивацию врачевания, не связанную с извлечением доходов, не пришлось. Она существовала издревле и возникла с момента крещения Руси среди церковных (монастырских) целителей (врачей). В ее основе лежали идеи служения и милосердия. Но если для монастырского целителя служение имело духовный смысл, то земскому врачу создававшаяся деонтология предлагала идею служения обществу или медицинской науке. Объектом милосердия оставался нуждающийся в помощи человек.

Однако такая мотивационная основа деонтологии привела к неожиданному последствию: принимая на себя заботу о здоровье пациента, врач, не видя в нем источник своего материального благополучия, не считал необходимым выстраивать с пациентом какие-либо межличностные отношения. Да и различие уровней образованности затрудняло поиски общих тем для беседы. Диалог с пациентом сводился к минимуму: сбор анамнеза и опрос жалоб. При этом в нравственном аспекте про-

¹ Земство — выборные органы местного самоуправления на уровне губернии и уезда.

профессиональная деятельность стала пониматься врачом как своего рода подвижничество во имя помощи страждущим, но никак не доходное занятие, обеспечивающее его существование.

Нельзя сказать, что во времена формирования отечественной деонтологии врачи не получали вознаграждение от пациентов за надлежащее исполнение профессиональных обязанностей. Однако это случалось не столь уж часто и зависело от социального статуса пациента. И потому это не меняло мотивационной основы деятельности врача и нравственной самооценки. Сама же материальная благодарность пациента за хорошо выполненную работу далеко не всегда имела денежное выражение (особенно в советский период истории страны).

Все резко изменилось с 30 ноября 1994 г., когда был принят Гражданский кодекс Российской Федерации (ГК РФ) (далее — ГК РФ). В гл. 39 ГК РФ (Возмездное оказание услуг) во второй части ст. 779 (Договор возмездного оказания услуг) указано, что правила главы применяются наряду с прочими к договорам оказания медицинских услуг. По договору возмездного оказания услуг исполнитель обязуется по заданию заказчика (пациента или его представителя) оказать услуги (совершить определенные действия или осуществлять определенную деятельность), а заказчик (пациент или его представитель) обязуется эти услуги оплатить.

В одночасье такой нравственный аспект профессиональной деятельности врача, как милосердие и подвижничество, превратился в банальную услугу (наряду с ветеринарной, аудиторской или услугой по туристическому обслуживанию).

В 1994 г. замена понятия «помощь» на «услуга» касаясь медицинской деятельности не встретила сколь-нибудь массового неприятия среди врачей, что следует объяснять, с одной стороны кризисом, охватившим всю страну, а с другой — надеждами на преодоление недостатков финансирования при монетизации медицинской помощи в рамках гражданско-правовых правоотношений. Возможно эволюция взаимоотношений врача и пациента и повлекла бы за собой корректировку основ отечественной деонтологии в соответствии с установленными правоотношениями. Но медленный эволюционный путь столкнулся с двумя стремительно развивающимися тенденциями. Первую создал вступивший в силу в 1996 г. Уголовный кодекс Российской Федерации (далее — УК РФ). В нем проекция ряда статей на отношения медицинского работника и пациента в ходе оказания медицинской услуги позволила привлекать врачей к уголовной ответственности. Этими основаниями стали: причинение вреда здоровью (смерти) пациенту вследствие ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей; осуществление медицинской деятельности без получения лицензии; нарушение требований безопасности при оказании медицинской услуги, а также за оставление в опасности и (как было установлено еще Петром I в Морском уставе) неоказание помощи больным. Именно стремлением вывести медицинского работника из-под угрозы привлечения к ответственности по ст. 238 УК РФ ряд представите-

лей медицинского сообщества объясняет необходимость упорной борьбы с терминами. Они отчего-то полагают, что, если исключить из лексикона понятие «медицинская услуга», врач, не исполняющий требований безопасности при осуществлении инвазивных медицинских вмешательств, не станет нести уголовную ответственность. При этом приводятся два довода.

Первый — медицинская помощь (услуга) априори не может быть безопасна, а потому и привлечение врача по этой статье невозможно.

Второй — предусмотренная ст. 238 УК РФ форма вины («умысел») не совместима с медицинской деятельностью. Напомним, что эта статья помимо прочих оснований предусматривает уголовную ответственность как за сам факт оказания медицинских услуг, не отвечающих требованиям безопасности (формальный состав преступления), так и в случае причинения такой медицинской услугой по неосторожности тяжкого вреда здоровью либо смерти (материальный состав преступления). Предусмотренные санкции при подобном исходе неисполнения требований безопасности весьма суровы (максимальное наказание — лишение свободы на срок до шести лет), что относит такое преступление к категории средней тяжести.

Увы, эти их доводы несостоятельны. Так, ст. 238 УК РФ установлена уголовная ответственность за игнорирование требований безопасности при медицинском воздействии на здоровье пациента, но не за оказание небезопасной медицинской услуги. Требование безопасности — это четко сформулированное общепринятое условие воздействия врача на здоровье пациента с целью исключить (а при невозможности исключения — снизить вероятность) причинение нелегитимного вреда здоровью. Неисполнение существующих требований безопасности, в том числе и в медицине, является грубым нарушением общественных отношений, которые защищены уголовным законом и являются объектами преступления.

В качестве примера следует вспомнить алгоритм выполнения банальной внутримышечной инъекции в ягодичу, который по существу является требованием безопасности при выполнении этой процедуры. Представляется вполне очевидным, что лицо, оказывающее подобную медицинскую услугу, обязано знать и соблюдать требования безопасности. Если же после выполнения инъекции в обычных условиях пострадает седалищный нерв, то едва ли можно найти основания для утверждения, что медицинский работник не нарушил требования безопасности. При этом он, в силу наличия специального образования, сознавал, что несоблюдение установленного алгоритма манипуляции может привести к нежелательным последствиям, не желал причинить вред, но относился безразлично к возможности наступления таких последствий. Ну а эти признаки характеризуют вину как умысел (не прямой, но косвенный).

Выходит, что, хотя умысел как форма вины и не совместим с медицинской деятельностью, сама такая деятельность не исключает совершения врачом умышлен-

ного преступления при игнорировании им установленных требований безопасности.

Хотелось бы обратить внимание непримиримых борцов с терминами на то обстоятельство, что даже исключение из лексикона понятия «медицинская услуга» не исключает возможности привлечения врача к ответственности по ст. 238 УК РФ. Для этого стоит лишь внести в ее формулировку это понятие. Примерно так: *«Производство, хранение или перевозка в целях сбыта либо сбыт товаров и продукции, выполнение работ или оказание услуг, либо медицинской помощи, не отвечающих требованиям безопасности жизни или здоровья потребителей, а равно...»*.

Таким образом, борьбой с терминами «гора рождает мышь».

Второй из ранее упомянутых стремительно развивающейся тенденцией, которые значительно существенней влияют на эволюции отечественной деонтологии, явился комплекс федеральных программ, изменивших в последние годы финансирование медицины, которое затронуло и уровень оплаты труда врача.

Улучшение материального обеспечения здравоохранения за счет бюджетных средств вновь подчеркнуло отсутствие прямой финансовой зависимости врача от пациента и подтвердило, что отечественная медицина — это вариант государственной социальной гарантии населению. Именно в советский период истории страны возникло отечественное здравоохранение, а медицина переросла из социальной помощи уровня местного самоуправления в государственную социальную гарантию. Причем повышение оплаты труда поставило вопрос о том, в какой мере в мотивационной основе профессиональной деятельности современного врача необходимо сохранять готовность жертвовать материальным благополучием во имя служения. Увы, это вопрос не праздный. Ответ на него предопределяет соответствие нравственной самооценки врача оценке обществом его нравственности. Иными словами, врач хотел бы продолжать видеть свою профессиональную деятельность как медицинскую помощь, как жертвенный акт милосердия. Больной же, в большинстве своем, так не считает и требует соответствия результата помощи или услуги (ему все равно, как называть лечебно-диагностические мероприятия) своим ожиданиям. Законодатель же в первой части ст. 37 Федерального закона №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» понимает медицинскую помощь вообще как некий технологический процесс, который организуется в соответствии с утвержденным положением, оказывается принятыми порядками на основе разработанных клинических рекомендаций и с учетом установленных стандартов.

Таким образом, реализуемый в установленные временные интервалы лечебно-диагностический технологический процесс равноудален как от медицинской помощи (в понимании ее врачом), так и от медицинской услуги как акта гражданско-правовых отношений. Последнее утверждение следует хотя бы из того, что отличие от иных возмездных услуг, односторонний отказ

(в соответствии со ст. 782 ГК РФ) от договора медицинской услуги со стороны исполнителя (ч. 2 названной статьи) по очевидной причине невозможен. И название у этой причины одно: социальная гарантия.

Подлежит ли предоставление государственной социальной гарантии правому регулированию Гражданским кодексом? Вполне очевидно, что не подлежит (в сфере его могут остаться только платные услуги, но тогда уже при полном соответствии положениям ГК РФ). Подпадают ли лица, реализующие государственные социальные гарантии, под действие Уголовного кодекса? Вполне очевидно, что подпадают.

Выводы

Борьба вокруг терминов «медицинская услуга» или «медицинская помощь» формально лишена смысла, поскольку это не синонимичные понятия. Они характеризуют лечебно-диагностический процесс с разных позиций.

В настоящее время реализуемый лечебно-диагностический процесс в большинстве своем является «государственной социальной гарантией населению».

Лица, оказывающие «медицинскую услугу», «медицинскую помощь» и реализующие «государственную медицинскую социальную гарантию», подпадают под действие определенных статей Уголовного кодекса.

Оказание «медицинской услуги» должно соответствовать положениям Гражданского Кодекса, который не распространяется на оказание «медицинской помощи» и реализацию «государственной медицинской социальной гарантии».

«Медицинская услуга», «медицинская помощь» и реализация «государственной медицинской социальной гарантии» регламентируются положениями рамочного Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Так все же: медицинская «ПОМОЩЬ» или «УСЛУГА»?

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 27.05.2024
Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

Альшеевский Владимир Владимирович — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры судебной медицины и медицинского права ВМедА им. С.М. Кирова; доцент кафедры организации здравоохранения и госсанэпидслужбы с курсом судебно-медицинской экспертизы, Медицинский институт непрерывного образования, Университет РОСБИОТЕХ

Абашии Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»

Information about the authors

Vladimir V. Alshevsky — Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov; Associate Professor at the Department of Health Organization and State Sanitary and Epidemiological Service with a course in Forensic Medicine, Medical Institute of Continuing Education, ROSBIOTECH University

Viktor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of the Advisory Department of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Моргошия Т.Ш.¹, Калашникова В.Д.¹, Сыроежин Н.А.²

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ИОГАННА (ЙОХАННА) МИКУЛИЧА-РАДЕЦКОГО (1850–1905) — КРУПНЕЙШЕГО АБДОМИНАЛЬНОГО ХИРУРГА С МИРОВЫМ ИМЕНЕМ И УЧЕНИКА ТЕОДОРА БИЛЬРОТА (К 150-ЛЕТИЮ ОПЕРАЦИИ ВЛАДИМИРОВА–МИКУЛИЧА)

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

В статье описаны ключевые вехи жизни и творчества выдающегося мастера европейской хирургии, профессора Иоганна Микулича-Радецкого. Анализируется карьерный рост и научные достижения в разные периоды жизни ученого. Остеопластическая резекция стопы была предложена И. Микуличем (1873) при туберкулезе голеностопного сустава и опухолях пятки. Операция заключается в удалении таранной и пяточной костей вместе с дистальным отделом костей голени на уровне свода голеностопного сустава. Следует сделать ремарку, что приоритет В.Д. Владимиров в этой костнопластической операции был утвержден в хирургии благодаря вмешательству проф. Н.В. Склифосовского, выступившего по этому поводу в печати (1882, через 9 лет после операции И. Микулича) и на съезде врачей в Копенгагене (1884). Отмечено, что И. Микулич первым применил на практике йодоформ для дезинфекции ран. Предложил использовать нитяные перчатки с наружным швом, которые менял во время операции несколько раз. Также И. Микулич изобрел оригинальный метод обработки рук хирурга перед хирургическим вмешательством. И. Микулич считается основоположником онкологических резекций желудка. Показано, что он первым осуществил успешное ушивание прободной язвы желудка, а также разработал методику пилоропластики, которая используется и в настоящее время. Научные мысли Иоганна Микулича-Радецкого получили достойное распространение и развитие в трудах его учеников.

Ключевые слова: биография; И. Микулич-Радецкий; хирургия желудка; асептика; антисептика; операция Владимиров-Микулича; зажим Микулича; синдром Микулича.

Для цитирования: Моргошия Т.Ш., Калашникова В.Д., Сыроежин Н.А. Памяти профессора Иоганна (Йоханна) Микулича-Радецкого (1850–1905) — крупнейшего абдоминального хирурга с мировым именем и ученика Теодора Бильрота (к 150-летию операции Владимиров-Микулича). *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):923–928.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-923-928>

Для корреспонденции: Моргошия Темури Шакроевич — e-mail: temom1972@mail.ru

Temuri Sh. Morgoshiya¹, Valeria D. Kalashnikova¹, Nikolay A. Syroezhin²

IN MEMORY OF PROFESSOR JOHANN (IOGHANN) MIKULICH-RADETSKY (1850–1905) — A PROMINENT ABDOMINAL SURGEON OF WORLD RENOWN AND STUDENT OF THEODOR BILLROTH (ON THE 150th ANNIVERSARY OF THE VLADIMIROV-MIKULICH OPERATION)

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

²Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

This article outlines the key milestones in the life and work of the outstanding master of European surgery, Professor Johann Mikulich-Radetsky. It analyzes his career progression and scientific achievements during various periods of his life. The osteoplastic resection of the foot was proposed by I. Mikulich in 1873 for tuberculosis of the ankle joint and tumors of the heel. The operation involves the removal of the talus and calcaneus bones along with the distal part of the tibia and fibula at the level of the arch of the ankle joint. It should be noted that V.D. Vladimirov's priority in this bone-plastic operation was established in surgery due to the intervention of Professor N.V. Sklifosovsky, who spoke on this matter in print (1882, nine years after I. Mikulich's operation) and at a medical congress in Copenhagen (1884). It is noted that I. Mikulich was the first to use iodoform for wound disinfection in practice. He proposed using thread gloves with an external seam, which he changed several times during surgery. Additionally, I. Mikulich invented an original method for preparing a surgeon's hands before surgical intervention. He is considered the founder of oncological resections of the stomach. It is shown that he was the first to successfully suture a perforated gastric ulcer and developed a technique for pyloroplasty, which is still used today. The scientific ideas of Johann Mikulich-Radetsky have been widely disseminated and developed in the works of his students.

Key words: biography; I. Mikulich-Radetsky; gastric surgery; asepsis; antisepsis; Vladimirov-Mikulich operation; Mikulich clamp; Mikulich syndrome.

For citation: Morgoshiia T.Sh., Kalashnikova V.D., Syroezhin N.A. In memory of Professor Johann (Johann) Mikulich-Radetsky (1850–1905) — the largest world-famous abdominal surgeon and student of Theodor Billroth (on the 150th anniversary of the Vladimirov-Mikulich operation). *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):923–928. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-923-928>

For correspondence: Temuri Sh. Morgoshiya — e-mail: temom1972@mail.ru

Received 14.03.2024

Accepted 26.03.2024

*«Что природа поделила скупю между многими, она
щедрою рукою дала тебе одному»*
Иоганн Вольфганг фон Гете (1749–1832)

В списке выдающихся хирургов второй половины XIX и начала XX столетия, внесших неоценимый вклад в развитие мировой хирургической науки, Иоганн Андреевич Микулич-Радецкий занимает одно из лидирующих мест. Его научное наследие велико и многогранно. Для его трудов характерна тесная связь с наиболее актуальными и сложными проблемами практического здравоохранения. В этих исследованиях были отражены большая эрудиция автора, его умение на основе глубокого научного анализа явлений давать им свою, отличную от других принципиальную оценку, которая порождает и инициирует дальнейший научный поиск. И. Микулич был новатором в области преподавания хирургии студентам на основе нового нозологического и асептико-антисептического принципа. Он был пионером в применении многих современных принципиальных методов в клинической хирургии, которыми мы пользуемся сегодня ежедневно в нашей работе.



Рис. 1. Теодор Бильрот
Fig. 1. Theodor Bilroth

(рис. 2) родился 16 мая 1850 г. в Черновцах (Австро-Венгрия). Немцы считали И. Микулича-Радецкого немцем, поляки — поляком. И надо отметить, что и те, и другие имели для этого достаточные основания. На вопрос: «Кто вы по национальности?» И. Микулич отвечал: «Хирург по национальности».

Как уже отмечалось, он родился в Черновцах, в украинско-польской семье. Воспитывался и учился в Германии, был учеником всемирно известного хирурга и ученого Теодора Бильбота. Как научный человек и как мастер практической хирургии И. Микулич пользовался почти непререкаемым авторитетом во всем мире [1].

В то время в Черновцах, к сожалению, не было возможности получить выс-



Рис. 2. Иоганн (Йоханн) Микулич-Радецкий
Fig. 2. Johann (Johann) Mikulicz-Radecki

В 2023 г. исполнилось 150 лет со дня операции Владимирова-Микулича (остеопластическая резекция стопы, 1873), одним из авторов которой был Иоганн Микулич — основоположник абдоминальной хирургии и ученик великого наставника и ученого профессора Теодора Бильбота (рис. 1).

И.А. Микулич-Радецкий (Mikulicz-Radecki Johann)



Рис. 3. Венский университет в конце XIX столетия
Fig. 3. University of Vienna at the end of the 19th century

шее образование (университет был организован лишь в 1875 г.). И.А. Микуличу хотелось стать священником, однако отец был категорически против этого. В октябре 1869 г. И.А. Микулич стал студентом медицинского факультета Венского университета (рис. 3), где он вскоре отличился блестящей успеваемостью и ему была назначена стипендия [2]. В свободное время И.А. Микулич занимался музыкой. С 1870 г. он состоял членом хора, почетным членом которого являлся известный венский профессор хирург Теодор Бильрот.

Будучи студентом, И.А. Микулич посещал клиники, присутствовал на операциях у проф. Т. Бильбота, которые произвели на него большое впечатление.

В марте 1871 г. известный казанский хирург В.Д. Владимиров (1837–1903) (рис. 4), развивая гениальную идею Н.И. Пирогова, заложенную в его классической работе «Костнопластическое удлинение костей голени при вылущении стопы», к опилу костей голени приложил не задний отдел пяточной кости на питающей ножке, а всю переднюю часть стопы, начиная с середины ладьевидной и кубовидной костей. С целью уточнения границ разрезов и поисков простого, удобного способа ее проведения В.Д. Владимиров свою операцию искусственной «лошадиной ноги» (терминология автора) повторил на трупе. Подробно она описана в диссертации «Несколько новых остеопластических операций на нижних конечностях» (1872); одна из костнопластических операций на стопе носит его имя [3].



Рис. 4. В.Д. Владимиров
Fig. 4. V.D. Vladimirov

В 1873 г. 23-летний И. Микулич-Радецкий предложил почти тождественную операцию, построенную по тому же остеопластическому принципу (Владимирова-Микулича операция, или *resectio tarsea partialis*). Остеопластическая резекция стопы была предложена И. Микуличем (1873) при туберкулезе голеностопного сустава и опухолях пятки. Операция заключается в удалении таранной и пяточной костей вместе с дистальным отделом костей голени на уровне свода голеностопного сустава [4]. Сле-

дует сделать ремарку, что приоритет В.Д. Владимирова в этой костнопластической операции был утвержден в хирургии благодаря вмешательству проф. Н.В. Склифосовского, выступившего по этому поводу в печати (1882, через 9 лет после операции И. Микулича) и на съезде врачей в Копенгагене (1884) [5].

В 1886 г. И. Микулич выступил со статьей «К вопросу о приоритете костнопластической резекции ступни», в которой продолжал утверждать, что ему ничего не было известно об операции В.Д. Владимирова и что впервые о ней он услышал от проф. Н.В. Склифосовского в Копенгагене (1884). В этой статье он подчеркивал различия в самом плане выполнения данного вмешательства [3].

Отечественные хирурги и после международного съезда врачей в 1884 г. неоднократно выступали в печати в защиту приоритета В.Д. Владимирова (Н.Д. Монастырский, 1886 и др.). Оригинальная по своему замыслу операция привлекла внимание многих хирургов, в особенности в России (С.П. Коломнин, Н.В. Склифосовский, Н.Д. Монастырский, Н.М. Волкович, А.А. Бобров и др.). За годы, прошедшие после описания операции Владимирова–Микулича (рис. 5), было предложено более 30 ее

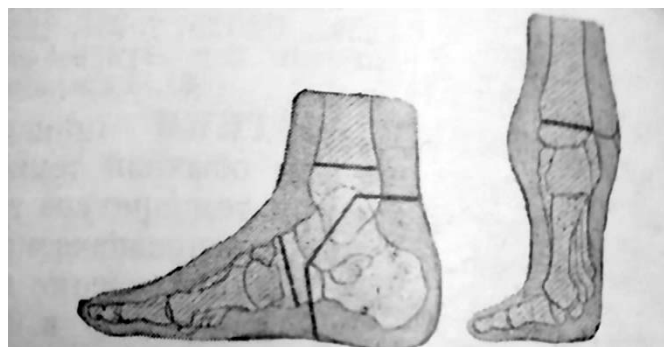


Рис. 5. Операция Владимирова–Микулича (схема)
Fig. 5. Vladimirov–Mikulich operation (diagram)

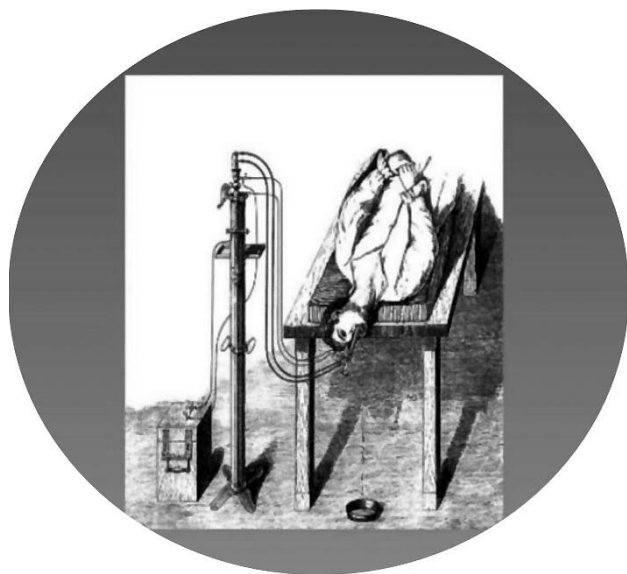


Рис. 6. Гастроскоп И. Микулича (1881)
Fig. 6. Gastroscope of I. Mikulicz (1881)

модификаций, в том числе 14 — отечественными хирургами [3, 4].

В 1875 г. Иоганн Микулич по окончании медицинского факультета получил разрешение работать «волонтером» в клинике у проф. Т. Бильрота. Здесь работали тогда К. Гуссенбауэр, А. Вельфлер и другие видные хирурги и ученые того времени. Через три с половиной года И. Микулич-Радецкий был назначен ассистентом (1878), а в марте 1879 г. Бильрот предоставил ему месячную заграничную командировку в лучшие хирургические клиники Германии, Швейцарии, Франции и Англии [2, 6].

В феврале 1880 г. И.А. Микулич получил звание приват-доцента по хирургии, но через год он был вынужден уйти из клиники Бильрота в «Поликлинику», где заведовал хирургическим отделением и читал лекции по хирургии. В 1881 г., после долгой работы совместно с производителем медицинских изделий Йозефом Лейтером (1830–1892) был создан первый гастроскоп (рис. 6), с помощью которого И. Микуличу впервые в мире удалось осуществить прижизненную диагностику рака дистального отдела пищевода. «Мы считаем, что вступили на тропу, открывающую новые пути для диагностики заболеваний желудка», — писал в письмах сам И. Микулич [7].

К сожалению, И. Микулич умер рано (в 55 лет), проработав хирургом всего 30 лет. В его научно-практической деятельности можно выделить три основных периода:

Краковский период (1882–1887). В 1882 г. он переехал в Краков, где возглавил хирургическую клинику и кафедру Ягеллонского университета благодаря ходатайству своего наставника профессора Т. Бильрота [8, 9]. Клиника располагала всего 16 койками и была очень плохо оснащена. В одном и том же помещении размещались аудитория, операционная, перевязочная, проводился амбулаторный прием больных.

Принятие И. Микулича на должность заведующего без учета мнения университетского совета вызвало отрицательную реакцию среди сотрудников вуза. Это не соответствовало университетским традициям и уставу. В своей инаугурационной речи И. Микулич-Радецкий произнес следующие слова: «Джентльмены! Мое назначение в качестве главы кафедры хирургии Ягеллонского университета дает мне благородную и важную ответственность обучать польских студентов одной из важнейших отраслей медицинского искусства. Поверьте, я счастлив и горд возглавлять кафедру хирургии в одном из старейших университетов в мире. Меня упрекнули в незнании польского языка, который для меня такой же родной, как и для каждого из вас. Это правда, за время работы в германоязычных городах я долгое время пренебрегал родным языком. Поэтому я буду считать своей первой задачей исправить этот недостаток, как того требует звание профессора Ягеллонского университета». И. Микулич оказался «человеком слова». Примерно через год он свободно читал лекции на польском языке, а в 1883 г. описал свой опыт эндоскопического обнаружения карциномы желудка на родном языке в журнале *Przegląd Lekarski* [6].

Кенигсбергский период (1887–1890). В 1887 г. И.А. Микулич переехал в Кенигсберг. В 1888 г. И. Микулич-Радецкий обнаружил своеобразные изменения при некоторых хронических заболеваниях инфекционного генеза, который сам назвал «доброкачественным хроническим дакриoadенитом» и наблюдал таких пациентов, а в 1892 г. первым официально подробно описал синдром («синдром Микулича», «болезнь Микулича», доброкачественный лимфоматоз, лимфоцитарная опухоль, лимфоэпителиома, солидная аденолимфома) [5]. Синдром Микулича не является самостоятельной единицей и расценивается как симптомокомплекс при заболеваниях с разными патологоанатомическими изменениями в основе. При этой патологии происходит выраженное симметричное увеличение слюнных, слезных желез, которое приводит к снижению их секреторной активности и полному отсутствию боли [8, 10]. Синдром Микулича встречается несколько чаще у лиц среднего и пожилого возраста. «Доброкачественное лимфоэпителиальное поражение слюнных и слезных желез» — современный термин данной патологии, а при одностороннем поражении речь идет о солидной аденолимфоме [5].

И. Микулич нередко оперировал богатых и знаменитых личностей в разных государствах Европы, в том числе и столичных городах нашей страны [5]. Так, например, И. Микулич-Радецкий прооперировал своего друга — видного отечественного петербургского хирурга XIX века, профессора Н.Д. Монастырского. И. Микулич выполнил операцию Нестору Дмитриевичу в своей клинике в Кенигсберге (1888) по поводу рака почки [2]. К сожалению, пациент умер в том же 1888 г. в возрасте 41 год.

Вроцлавский (по нем. Бреслау) период (1890–1905). В 1890 г. И.А. он переехал в Бреслау, где проработал до конца жизни (1905). В апреле 1891 г. в Бреслау открылась новая клиника, созданная по замыслу И.А. Микулича. В этой клинике И.А. Микулич развернул кипучую хирургическую и научную деятельность. Он пользовался авторитетом у населения и учеников (рис. 7).



Рис. 7. И. Микулич (на фото сидит третий слева) со своими коллегами и учениками

Fig. 7. I. Mikulich (in the photo, sitting third from the left) with his colleagues and students

Так стартовал самый продолжительный и насыщенный период в научно-практической деятельности профессора И. Микулича-Радецкого. В древнем польском городе Вроцлаве, попавшем в начале XVI века под власть Габсбургов и переименованном немцами в Бреслау, а в середине XVIII века ставшем вторым центром прусского королевства, И. Микулич был гордостью города, чуть ли не его достопримечательностью, одинаково почитаемой как поляками, так и немцами, составлявшими основное население Бреслау [1].

«— О! Иоганн Микулич! — восклицали прохожие, если приезжий спрашивался о том, как добраться до клиники. Они охотно и обстоятельно объясняли, что университет располагается в бывшем здании иезуитской коллегии, построенном в XVIII веке императором Карлом VI, рассказывали, как туда нужно проехать, и очень тактично, но настойчиво допытывались, для какой цели понадобился знаменитый хирург. Если в ответ на неожиданное любезное объяснение выяснилось, что приезжий желает у Микулича учиться, то обычно ответом ему было восклицание:

— О да! Тут можно многое узнать!

Если же сообщалось, что приезжий ищет избавления от недуга, то он получал тут же такую кучу комплементов в адрес ученого хирурга, что, как на крыльях, летел в его клинику» [1].

После назначения И. Микулича на должность руководителя клиники он достроил и оборудовал на свой вкус хирургическое отделение, перестроил операционную, которую сделал более просторной и комфортной. И. Микулич участвовал в создании методики антисептического и впоследствии асептического оперирования, он первый проводил хирургические операции в нитяных перчатках и марлевых масках. Он предложил комнату для анестезии и стерилизации инструментов. Следует особо отметить, что И. Микулич был первым хирургом в мире, который полностью отграничил асептическую операционную, отказался от проведения хирургических вмешательств в лекционных залах, что в то время было нормальным явлением и никого не удивляло. Согласно новому проекту Микулича, на кафедре было организовано три амбулаторных отделения: хирургическое, урологическое и ортопедическое, также он организовал при госпитале одну из крупнейших в Европе медицинских библиотек [11]. Весной 1897 г. ученый открыл прекрасный асептический операционный зал, один из лучших в Европе. В этом же году было закончено строительство его частной клиники, а в 1901 г. завершено специализированное ортопедическое отделение. В марте 1903 г. всемирно знаменитый хирург Иоганн Микулич совершает продолжительную поездку в Северную Америку, где он посетил более 20 клиник, читая доклады и демонстрируя операции [12].

В Бреслау (Вроцлаве) Иоганн Микулич-Радецкий дважды был избран деканом факультета (бюст ученого установлен в Вроцлавском университете). Он являлся почетным доктором городов Эдинбурга, Глазго и Филадельфии, а также почетным членом многих институ-

тов: Кракова, Вильнюса, Рима, Хельсинки, Кенигсберга, Минска, Лондона, Нью-Йорка, Вены и др. Он особенно гордился своей принадлежностью к Медицинскому обществу Буковины (*Societas medicorum Bucovinae*). В 1904 г. И.А. Микулич избирался председателем IV Конгресса немецких хирургов-ортопедов, который посвящался изучению механики сколиозов [13].

С лета 1904 г. И.А. Микулич почувствовал боли в области желудка, которые вскоре прошли. В конце этого же года Иоганн Микулич сам нащупал у себя в эпигастральной области опухоль. 6 января 1905 г. в частной клинике И. Микулича проф. фон Эйсельсберг произвел лапаротомию, при которой был обнаружен иноперабельный рак желудка. После операции И.А. Микулич вернулся к работе, читал лекции, консультировал и оперировал больных. Однако его состояние вскоре значительно ухудшилось. К сожалению, судьба сыграла с И. Микуличем «злую шутку»: основоположник хирургии рака желудка умер от злокачественной опухоли желудка в возрасте 55 лет 14 июня 1905 г. в своем доме на ул. Ауэнштрассе (*Auenstrasse*), 8 и похоронен во Вроцлаве (рис. 8). Незадолго до своей кончины И.А. Микулич написал своему другу проф. Эйсельсбергу пророческое письмо: «Расстаюсь с жизнью без страха, а с чувством удовлетворения; я работал, сколько мог, встретил большое признание и был счастлив...» [14, 15].

И.А. Микулич, безусловно, обладал огромным трудолюбием и целеустремленностью. Нет, пожалуй, ни одной отрасли в хирургии, в которую он не внес свой вклад, обессмертив свое имя многочисленными изобретениями и открытиями. «Король в королевстве хирургов» — так называли современники выдающегося хирурга и клинициста конца XIX столетия, ученого с мировым именем Иоганна Микулича-Радецкого. Трудно переоценить вклад И. Микулича в практическую медицину. Будучи сперва горячим сторонником антисептического мето-

да Листера, И.А. Микулич вскоре обнаружил его недостатки и внес свои коррективы, уделяя особое внимание асептике, чем в значительной мере способствовал развитию брюшной хирургии. Им был предложен метод для обработки рук хирурга перед операцией. Он также впервые применил нитяные перчатки с наружным швом, которые менял по несколько раз во время хирургического вмешательства. И.А. Микулич разработал по предложению Теодора Бильрота методику лечения свищей и натечников при костно-суставном туберкулезе йодоформ-глицериновыми инъекциями, заменив в дальнейшем йодоформ изоформом. Для лечения вяло заживающих ран И. Микулич предложил свою «черную» мазь (1% ляпис + 10% перувианский бальзам на вазелине). Изобретение эзофагоскопа и практическая разработка этого способа обследования, удаление инородных тел из пищевода, а также первые попытки внедрения гастроскопии также связаны с именем Иоганна Микулича [2, 5].

Особый вклад внес И.А. Микулич в разработку абдоминальной хирургии. Многие из предложенных им способов оперативного лечения, приемов и инструментов используются до наших дней: дренирование брюшной полости «тампоном Микулича», пилоропластика и кардиопластика по Микуличу, его модификация (вместе с Рудольфом Кренлейном) резекции желудка, разработка резекции сигмовидной кишки, операции при выпадении прямой кишки и многие другие. Изобретенный им зажим (зажим Микулича) является необходимым и незаменимым инструментом [12].

Одним из первых И.А. Микулич оперировал больных с прободением язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. И.А. Микулич успешно производил предложенную Рутковским пластику мочевого пузыря, пользуясь выключенной петлей тонкой кишки. Он также пересаживал треугольник мочевого пузыря вместе с мочеточниками в сигмовидную или прямую кишку.

Он один из первых в Европе применил простатэктомию, которую видел и освоил в Америке. Одновременно с видным хирургом того времени проф. Теодором Кохером И. Микулич разработал хирургическое лечение эндемического зоба. Он был сторонником резекции щитовидной железы с двух сторон. Как уже отмечалось, И.А. Микуличу принадлежит также описание своеобразного симптомокомплекса симметричного поражения слезных и околоушных слюнных желез (болезнь Микулича) [4, 5].

Он описал увеличенные в 4–6 раз лейкоциты, заполненные бактериями при риносклероме («клетки Микулича»). Очень большое внимание уделял Иоганн Микулич ортопедии. Он разработал операцию при врожденной кривошее (метод Микулича), доказав, что экстирпация мышцы вместе с ее задней фасцией предупреждает рецидивы. Он успешно разработал методику бескровного лечения врожденного вывиха бедра у детей, впервые применил резекцию трубчатых костей при злокачественных опухолях. И.А. Микулич разработал методику различных пластических операций. Как уже было указано выше независимо от В.Д. Владимирова он описал (1873)



Рис. 8. Могила И. Микулича-Радецкого
Fig. 8. Grave of I. Mikulicz-Radetzky

способ остеопластической резекции стопы, так называемую операцию Владимирова–Микулича [4, 11, 12].

За свою жизнь Иоганн Микулич опубликовал 146 научных работ. Наибольшее значение имеют «Атлас заболеваний полости рта и гортани» (в соавторстве с Михельсоном. Берлин, 1892), «Заболевания полости рта» (в соавторстве с В. Кюммель. Иена, 1892), «Ортопедическая гимнастика при искривлениях позвоночника» (в соавторстве с В. Томашевской. Иена, 1904), «Руководство по практической хирургии» в 4 томах (в соавторстве с Е. Бергманом и П. фон Брунс. Штутгарт, 1899–1901), «Сообщения пограничных областей медицины и хирургии» в 14 томах (в соавторстве с Наунином. Штутгарт, 1895) [6].

Иоганн Микулич-Радецкий оставил огромный след в становлении и развитии современной мировой хирургии. Вся жизнь ученого отличалась большой целеустремленностью, неутомимостью в труде и поисках нового в медицинской науке. Судьба дала ему все возможности применять на деле свое дарование, научные знания и энергию. Результаты его 30-летней деятельности были отмечены высокими наградами от руководства европейского здравоохранения, глубоким уважением и признанием среди хирургов всего мира, своих учеников и многочисленных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ценципер М. Человек будет жить. М. 1958:496. [Tsentsiper M. Man will live. M. 1958:496. (In Russian)].
2. Земляной В.П., Сигуа Б.В., Филенко Б.П., Мельников В.А., Захаров Е.А., Кулагин Д.В. Иоганн Микулич-Радецкий — один из основоположников современной европейской хирургии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;21(1):260–264. [Zemlyanoy V.P., Sigua B.V., Filenko B.P., Melnikov V.A., Zakharov E.A., Kulagin D.V. Johann Mikulicz-Radetzky is one of the founders of modern European surgery. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;21(1):260–264. (In Russian)].
3. Руденко А.К. История операции Владимирова–Микулича (К 100-летию со дня предложения операции). *Хирургия*. 1972;1:151–154. [Rudenko A.K. History of the Vladimirov–Mikulich operation (To the 100th anniversary of the proposal of the operation). *Surgery*. 1972;1:151–154. (In Russian)].
4. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. А.Н. Бакулева. Том 5. Везикула-Вулканизация (издание второе). ГИМЛ. М., 1958:1248. [Big medical encyclopedia. Ed. A.N. Bakuleva. Volume 5. Vesicle-Vulcanization (second edition). GIML. M., 1958:1248. (In Russian)].
5. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. А.Н. Бакулева. Том 18. Мерсалил-Моносахариды (издание второе). *Советская энциклопедия*. М., 1960:1168. [Big medical encyclopedia. Ed. A.N. Bakuleva. Volume 18. Mersalyl Monosaccharides (second edition). *Soviet Encyclopedia*. M., 1960:1168. (In Russian)].
6. Gorecki P. Jan Mikulicz-Radecki (1850–1905) — the creator of modern European surgery. *Digestive surgery*. 2002;19(4):313–320.
7. Mikulicz J. Tiber Gastroskopie und Osophagoskopie. *Wien. med. Presse*. 1881:1405–1409.
8. Zajaczkowski T. Johann Anton von Mikulicz-Radecki (1850–1905) — a pioneer of gastroscopy and modern surgery: his credit to urology. *World journal of urology*. 2008;26(1):75–86.
9. Laskowski I.A. Eponymous surgeon: who and what was Mikulicz? *Current surgery*. 2004;61(3):301–306.
10. Kuczkowski J. Jan Mikulicz-Radecki (1850–1905): a fundamental contributor to world surgery; surgeon of the head, neck, and esophagus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(8):1999–2001.
11. Kielan W. Jan Mikulicz-Radecki: one of the creators of world surgery. *The Keio journal of medicine*. 2005;54(1):1–7.
12. Grzybowski A. Jan Mikulicz-Radecki (1850–1905): His impact on modern medicine. *Clinics in dermatology*. 2012;30(1):129–136.
13. Anschutz W. Zur Erinnerung an Johannes von Mikulicz. *Berl. klin. Wschr*. 1905:1163–1167.
14. Eiselsberg A. J. Mikulicz-Radecki, Zbl. Chir. *Beilage*, 1905;26.
15. Pearlman S.J. Johann von Mikulicz and the development of esophagoscopy. *Quarterly Bulletin of the Northwestern University Medical School*. 1957;31(3):265–268.

Поступила 14.03.2024

Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Моргошия Темури Шакроевич — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Калашикова Валерия Дмитриевна — студентка ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Сыроеждин Николай Александрович — врач-рентгенолог ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»

Information about the authors

Temuri Sh. Morgoshiya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia
Valeria D. Kalashnikova — a student of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia
Nikolay A. Syroezhin — radiologist at Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Абашин В.Г.¹, Безменко А.А.², Бескровный С.В.², Захаров И.С.², Гайворонских Д.И.²

ГЕОРГИЙ ЕРМОЛАЕВИЧ РЕЙН: АКАДЕМИК И ПЕРВЫЙ МИНИСТР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ (К 170-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

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

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

В 2024 г. исполнилось 170 лет со дня рождения выдающегося врача акушера-гинеколога Георгия Ермолаевича Рейна. Академик Г.Е. Рейн внес огромный вклад в развитие кафедры акушерства и гинекологии Императорской медико-хирургической (Военно-медицинской) академии, оставив огромный отпечаток не только в истории академии, но и в гражданской медицине России и мира. Под его руководством были построены новые современные клиники как в России, так и за рубежом. Г.Е. Рейн принимал активное участие в жизни страны: в 1912 г. — выступил автором проекта реформы здравоохранения в России, в 1916 г. — стал первым министром здравоохранения России. Имя Г.Е. Рейна известно во всем мире: он состоял почетным членом акушерских обществ и академий наук 16 стран Европы и Америки.

Ключевые слова: Рейн Г.Е.; первый министр здравоохранения России; Императорская военно-медицинская академия; акушерство и гинекология; реформа здравоохранения; клиника баронета Виллие; действительный тайный советник.

Для цитирования: Абашин В.Г., Безменко А.А., Бескровный С.В., Захаров И.С., Гайворонских Д.И. Георгий Ермолаевич Рейн: академик и первый министр здравоохранения России (к 170-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12): 929–934. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-929-934>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — AVG-56@list.ru

Victor G. Abashin¹, Alexander A. Bezmenko², Sergey V. Beskrovnyy², Igor S. Zakharov², Dmitry I. Gaivoronskikh²
GEORGY ERMOLAEVICH REIN: ACADEMICIAN AND FIRST MINISTER OF HEALTH OF RUSSIA
(ON THE 170th ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

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

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

In 2024, it will be 170 years since the birth of the outstanding physician and obstetrician-gynecologist Georgy Yermolaevich Rein. Academician G.E. Rein made a tremendous contribution to the development of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy, leaving a significant mark not only in the history of the academy but also in civil medicine in Russia and around the world. Under his leadership, new modern clinics were built both in Russia and abroad. G.E. Rein actively participated in the life of the country: in 1912, he authored a project for healthcare reform in Russia, and in 1916, he became the first Minister of Health of Russia. The name G.E. Rein is known worldwide: he was an honorary member of obstetric societies and academies of sciences in 16 countries across Europe and America.

Key words: G.E. Rein; first Minister of Health of Russia; Imperial Military Medical Academy; obstetrics and gynecology; healthcare reform; Baronet Wylie's clinic; actual secret councilor.

For citation: Abashin V.G., Bezmenko A.A., Beskrovny S.V., Zakharov I.S., Gaivoronskikh D.I. Georgy Ermolaevich Rein: Academician and First Minister of Health of Russia (on the 170th anniversary of his birth). *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):929–934. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-929-934>

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 24.04.2024

Accepted 18.06.2024

История Военно-медицинской (Медико-хирургической) Академии насчитывает более 225 лет. В ее стенах были сделаны мировые открытия в разных областях химии, физики, биологии, медицины. Здесь работали сотни всемирно известных ученых и врачей, сочетавших практическую медицину и организацию российского здравоохранения.

Одним из них был Георгий Ермолаевич Рейн.

1877 г. стал памятным для академии. По «Высочайшему повелению» состоялось учреждение в Императорской медико-хирургической академии (ИМХА) новых подразделений: двух акушерско-гинекологических кафедр и кафедры детских болезней со своими клиниками.

11 сентября 1877 г. на кафедру клинического акушерства и гинекологии с присвоением звания экстраординар-

ного профессора был назначен Мартын Исаевич Горвиц (1836–1883), а на кафедру теоретического акушерства и гинекологии экстраординарным профессором — Кронид Федорович Славянский (1847–1898).

В 1881 г. состоялось еще одно знаменательное событие: было введено в действие «Временное положение...», по которому академия окончательно передавалась военному министерству и из «Медико-



хирургической» она была преобразована в «Военно-медицинскую»¹.

В 1884 г. К.Ф. Славянского (он возглавил кафедру клинического акушерства и гинекологии) сменил проф. А.И. Лебедев. В связи со смертью К.Ф. Славянского в 1898 г. кафедра перешла в заведование А.И. Лебедева.

В 1900 г. приказом военного министра генерал-лейтенанта А.Н. Куропаткина на кафедру теоретического акушерства и гинекологии с пропедевтической клиникой был утвержден профессор Г.Е. Рейн (1854–1942). Назначен на должность 4 апреля 1900 г.

Георгий Ермолаевич Рейн родился 20 апреля 1854 г. в Петербурге в семье унтер-офицера. Среднее образование получил в 4-й Петербургской Ларинской гимназии (в память купца П.Д. Ларина; Васильевский остров, 6-я линия, в доме №15). Звание лекаря получил в 1874 г. Выпускник Императорской медико-хирургической академии, «с вручением золотой медали и Премии Иванова»² и с занесением фамилии на мраморную доску.

Будучи студентом академии, Г.Е. Рейн выполнил две научные работы («К вопросу об удалении фибромиомы матки посредством чревосечения» и «Очерк исторического развития овариотомии»), получившие высокую оценку. Одна из них в последующем стала темой его диссертации на степень доктора медицины³.

После окончания ИМХА Г.Е. Рейн был оставлен в ее стенах на 3 года, как «институтский врач»⁴ и специализировался в акушерской клинике проф. А.Я. Красновского. В эти годы он разработал и предложил в целях уменьшения послеоперационной материнской смертности свой вариант «кесарского сечения». Г.Е. Рейн (теоретически, 1876 г.) и итальянский акушер Эдуардо Порро (практически, 1876 г.) параллельно предложили во время «кесарского сечения» удалять тело матки как источник инфицирования. В историю мировой акушерской науки операция вошла как «операция Рейна–Порро»⁵.

В качестве хирурга военного временного госпиталя Г.Е. Рейн был направлен на Русско-турецкую войну

(1877–1878 гг.). За переправу через Дунай (июнь 1877 г., VIII армейский корпус) он был награжден орденом Св. Анны 3-й степени с мечами (1877).

Вскоре после возвращения в академию он был по конкурсу послан в зарубежную стажировку на 2 года.

В 1883 г., после смерти профессора М.И. Горвица, Г.Е. Рейн участвовал в конкурсе на должность заведующего кафедрой теоретического акушерства и гинекологии (совместно с А.И. Лебедевым и др.), но, получив приглашение, занял кафедру в университете Св. Владимира в Киеве. Этот период он посвятил научной, педагогической и клинической деятельности и приобрел широкую известность и авторитет. В Киеве в 1888 г. им была построена новая акушерско-гинекологическая клиника, основано Киевское научное акушерско-гинекологическое общество (1886), стали издаваться труды общества.

Г.Е. Рейн в Императорской военно-медицинской академии

После назначения на должность профессора кафедры в академии тематика научных исследований Г.Е. Рейна была посвящена актуальным вопросам физиологического и патологического акушерства и гинекологии. Под руководством профессора Г.Е. Рейна выполнено более 200 научных работ, в том числе диссертации А.А. Редлиха, Г.Ф. Писемского, К.К. Скробанского, И.В. Судакова, С.Г. Зарецкого.



Будучи талантливым хирургом-гинекологом, Г.Е. Рейн писал: «Гинекология, как дочь хирургии, имеет и общие с нею методы исследования... общие технические приемы при остановке кровотечений, наложении швов и их материале, последовательное лечение после операций, наложение повязок, дренирование, лечение последствий тяжелых кровотечений первичных и последовательных, способы наркоза общего и местного, предупреждение и лечение осложнений ран... Все это не должно забываться нами — гинекологами, и для успеха нашего дела мы должны непрестанно помнить о нашей кровной связи с хирургией, с которой мы составляем единое целое». Он считал, что «взгляд, что к ведению гинекологов относятся только половые органы женщины, все же находящиеся рядом, над и под ними, не подлежат их компетенции, несомненно, ошибочен... Если гинекологи возьмут на себя труд изучения мочевой системы женщин и ее лечение, то для них явится возможность лечить не болезнь, а излечить больную, которая не знает, кто ее должен лечить, и, переходя от одного специалиста к другому, не получает благоприятных результатов от их лечения»⁶.

⁶ Рейн Г.Е. О задачах медицинских обществ со включением очерка организации родовспоможения в России. Журнал «Акушерства и женских болезней». 1906. Т. XX, № 10. С. 484–491.

¹ Полное Собрание Законов Российской Империи. 314. 10.07.1881 г. стр. 206–207.

² Премия действительного статского советника Иванова: «Выдается в награду отличнейшим из окончивших курс студентов...» (около 150 руб.). Проценты с капитала в 7143 руб. (Полное собрание законов, т. XXIV, 8-го ноября 1849 г., ст. 23632).

³ Рейн Г.Е. К вопросу об удалении фибромиом матки посредством чревосечения: Дис. на степ. д-ра мед. Георгия Рейна, орд. Акад. акушер. клиники. Санкт-Петербург: тип. Я. Трея, 1876. 2, 58, LXXXVIII, 59–118 с.

⁴ Институт для усовершенствования врачей был основан при Медико-хирургической академии в 1858 г. ее президентом А.П. Дубовицким. Срок усовершенствования — 3 года. Ежегодно для усовершенствования в академии оставалось до 7–10 человек.

⁵ О замене «кесарского сечения» вырезыванием беременной матки. Д-ра медицины Георгия Рейна. Ординатора гинекологического отделения Клинического Военного Госпиталя. Сообщено в заседании Общества Русских врачей в С.-Петербурге 16-го октября 1876 года. Санкт-Петербург: Типография Я. Трея, Разъезжая, №51. 1879. 35 с.

Им впервые в России была разработана и выполнена операция пересадки мочеточника в прямую кишку у женщины (1894), о чем Г.Е. Рейн доложил на XI международном съезде врачей в Риме.

Г.Е. Рейн был убежденным сторонником государственной системы здравоохранения. В работе «Великая реформа в современном акушерстве и хирургии» он дал картину материнской смертности от родильной горячки⁷.

В 1904 г. он с сотрудниками выполнил масштабную работу по анализу родовспоможения в России, в которой было прослежено состояние акушерско-гинекологической помощи не только в отдельных губерниях, но и в наиболее типичных уездах России. О результатах этой работы Г.Е. Рейн доложил на IX Пироговском съезде. По полученным им данным, в России «на каждые 1000 рожениц приблизительно около 5 умирает. Это — цифры, которые не дают самые кровопролитные сражения. Мы хорошо знаем, как протекает большинство этих родов, какую жалкую помощь они обставлены»⁸.

В первые годы работы в академии Г.Е. Рейну было присвоено звание академика Императорской ВМА (1901) и Заслуженного профессора (1905). Г.Е. Рейн состоял почетным членом акушерских обществ в Санкт-Петербурге, Киеве и Лейпциге, почетным членом Итальянского акушерско-гинекологического общества. Был членом Государственной думы (второго созыва, от Волынской губернии), мировым судьей Острожского уезда Волынской губернии.

Акушерско-гинекологическая клиника проф. Г.Е. Рейна

К началу XX в. в академии уже сложилось твердое мнение о необходимости реорганизации работы Михайловской клинической больницы им. Я.В. Виллие для улучшения расположения клиник [1].



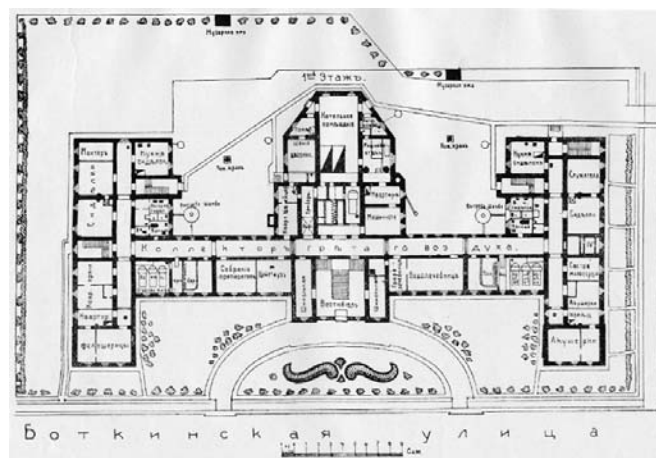
Особенно неблагоприятно была расположена кафедра и клиника детских болезней, которая находилась в непосредственной близости от «взрослых» клиник. Она имела всего 20 коек, поэтому с потоком студентов 4 и 5-го курсов (более 400 человек) справлялась с трудом.

На обращение конференции академии с предложением строительства отдельного здания для клиники детских болезней военный министр дал предварительное письменное согласие. Как выяснилось позже, военный ми-

нистр дал согласие и на строительство отдельного здания для хирургической клиники.

Алексея Николаевича Куропаткина (военного министра в 1898–1904 гг.) и Г.Е. Рейна еще со времен 11-й Русско-турецкой войны (1877–1878) связывали давние дружеские отношения. Вероятно, их знакомство и дружба сыграли большую роль в дальнейшем развитии академии. На докладной записке Г.Е. Рейна (от 01.12.1901 г.) о необходимости новой акушерской клиники А.Н. Куропаткиным была наложена резолюция: «Главному начальнику инженеров. Оказать содействие. Признать возможным отпустить из запасного кредита в будущем году 50 тысяч рублей и в 1903 г. 100 тысяч рублей. Этого мало».

Вместо новой детской или хирургической клиник в августе 1903 г. началось строительство нового здания акушерско-гинекологической клиники при Михайлов-



Проект акушерско-гинекологической клиники при Михайловской больнице им. Я.В. Виллие (1-й этаж: парадный вход, квартиры сотрудников, комнаты сотрудников, технические помещения, кухня сиделок, водолечебница)

Project of the obstetric-gynecological clinic at the Mikhailovskaya Hospital named after Y.A. Wylie (1st floor: main entrance, staff apartments, staff rooms, technical premises, nurses' kitchen, hydrotherapy room)



Акушерско-гинекологическая клиника Виллие (ныне — клиника госпитальной хирургии), 1908–1910 гг. (вид со стороны парка академии)

Obstetric-gynecological clinic of Wylie (now it's a clinic of hospital surgery), 1908–1910 (view from the academy park)

⁷ Рейн Г.Е. Великая реформа в современном акушерстве и хирургии: Речь, произнес. проф. Г.Е. Рейном на торжеств. акте Ун-та св. Владимира 8 янв. 1886 г. Киев: Унив. тип. (И.И. Завадского), 1886. [2], 18 с.

⁸ Рейн Г.Е. Акушерство и женские болезни: Извлеч. из 6 т. Тр. 9 Съезда О-ва рус. врачей в память Н.И. Пирогова. СПб.: Тип. М.П.С. (Т-ва И.Н. Кушнерев и К), 1906. 101 с.



Г.Е. Рейн с сотрудниками кафедры (музей кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова)

G.E. Rein with department staff (museum of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov)

ской больнице. Впоследствии освобождение помещений акушерской клиники в Михайловской больнице способствовало улучшению размещения детской клиники.

Проектирование и строительство нового академического здания было поручено военному инженеру Александру Михайловичу Вишнякову [2].

При строительстве клиники Г.Е. Рейн неоднократно обращался за помощью к военному министру генерал-лейтенанту А.Н. Куропаткину, всегда благожелательно относившемуся к нуждам академии.

Новое здание клиники акушерства и гинекологии в торжественной обстановке было открыто 16.11.1908 г. При ее открытии академик Г.Е. Рейн произнес проникновенную речь: «... пожелаем, чтобы в этом новом детище академии горело священное пламя науки, озаряя умы работающих и учащихся светом истины знания и согревая сердца их любовью к своему великому подвигу — утоления страданий ближних...» [3].

В начале XX в. клиника действительно отвечала самым строгим требованиям и по праву считалась одной из лучших в Европе. В этом ряду было и здание Императорского клинического повивально-гинекологического института архитектора Леонтия Николаевича Бенуа, открытое в 1904 г. в Санкт-Петербурге.

В акушерско-гинекологической клинике баронета Виллие появилась возможность лечить беременных, принимать роды, проводить терапию гинекологических заболеваний на современном уровне. Она располагала кабинетами для физио- фото-, гидро-, бальнеотерапии и др. Активизировались научные исследования.

В 1908 г. Г.Е. Рейн получил звание почетного лейб-хирурга двора Его Величества и чин действительного



Слушатели академии в зале акушерской гинекологической клиники Виллие [4]

Academy students in the hall of the obstetric-gynecological clinic of Wylie [4]

тайного советника⁹. В 1908 г. по рекомендации П.А. Столыпина он был назначен председателем медицинского совета министерства внутренних дел, фактически — первым министром здравоохранения России [5]. С марта 1915 г. — член Государственного совета Российской империи.

В 1910 г. Г.Е. Рейн оставил преподавательскую деятельность в академии.

В 1911 г. Г.Е. Рейн посетил торжества по случаю открытия в Киеве памятника императору («Освободителю») Александру II, сопровождая Николая II и председателя совета министров П.А. Столыпина. Первого сентября 1911 г.

⁹ Действительный тайный советник — гражданский чин, соответствовал званию «генерала рода войск» («полного» генерала), адмирала и высшим придворным чинам.

в Киевском городском театре на П.А. Столыпина было совершено покушение. Г.Е. Рейн находился около смертельно раненого П.А. Столыпина, оказывая ему первую помощь.

Участвуя в работе правительства, в 1912 г. Г.Е. Рейн выступил автором проекта назревшей реформы здравоохранения в России. 12 марта 1912 г. Г.Е. Рейн возглавил Высочайше утвержденную «Межведомственную комиссию по пересмотру врачебно-санитарного законодательства».

В 1915 г., в период продолжающейся войны, Г.Е. Рейн обратился к Николаю II с предложением о создании Главного управления здравоохранения России. В сентябре 1916 г. по настоянию Николая II, несмотря на сопротивление Совета министров и без одобрения Государственной Думы (по 87-й чрезвычайной статье) было создано «Главное управление государственного здравоохранения» (1916–1917 гг.). Было создано первое в истории России министерство здравоохранения. Главным управляющим (т.е. фактически первым министром здравоохранения России) 1.09.1916 г. был назначен академик Георгий Ермолаевич Рейн.

Российской империей действительный тайный советник Г.Е. Рейн был награжден: орденами Св. Анны 3-й ст. с мечами (1877), Св. Анны 2-й ст. (1886), Св. Анны 1-й ст. (1911), Св. Станислава 2-й ст. (1879); Св. Станислава 2-й ст. 1-й ст. (1908), Св. Владимира 4-й ст. (1900), Св. Владимира 3-й ст. (1903), Св. Владимира 2-й ст. (1913). В 1914 г. Г.Е. Рейн был награжден орденом Почетного легиона, большой офицерский крест.

В эмиграции

После Октябрьской революции, не приняв ее, Г.Е. Рейн примкнул к «белому движению». Еще до окончания Гражданской войны он в числе более 200 русских врачей-эмигрантов прибыл в Болгарию [6].

Русские врачи приняли активное участие и составили значительную долю профессоров и преподавателей при образовании в 1918 г. медицинского факультета Софийского университета им. Святого Климента Охридского¹⁰, основанного в 1888 г.



Георгий Ермолаевич Рейн в эмиграции в Болгарию

Georgiy Yermolaevich Rein in emigration in Bulgaria

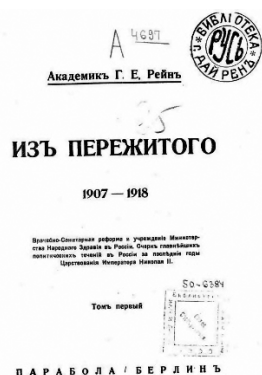
С 1919 г. Г.Е. Рейн возглавлял кафедру акушерства и гинекологии Софийского университета (до 1926 г.). Параллельно преподаванию он открыл в Софии благоустроенную клинику, организовал школу акушеров, работал в Софийском «Доме матери», издал на болгарском языке учебник «Оперативное акушерство»¹¹.

¹⁰ Климент Охридский — ученик славянских апостолов святых братьев Кирилла и Мефодия, просветитель болгар.

¹¹ Рейн Г.Е. Оперативное акушерство (на болгарском языке). София, Болгарский университет Софии, 1926:428.

Рейн Г.Е. Из пережитого, 1907–1918: *врачебно-санитарная реформа и учреждение Министерства Народного Здравия в России. Очерк главнейших политических течений в России за последние годы Царствования Императора Николая II. Академик Г.Е. Рейн. Берлин: Парабола, [1935]. 2 тома (представленное фото: книга из состава библиотеки «Русь» г. Дайрен (г. Далянь, г. Дальний) около Порт-Артура, Кутай)*

Rein G.E. From experience, 1907–1918: *medical-sanitary reform and the establishment of the Ministry of Public Health in Russia. An outline of major political trends in Russia during the last years of tsar Nicholas II's reign. Academician G.E. Rein. Berlin: Parabola, [1935]. 2 volumes (presented photo: book from the library "Rus" in Dairen (Dalian, Dalny) near Port Arthur, China).*



В 1925 г. медицинская общественность Софии отмечала 50-летие научной, врачебной и общественной деятельности проф. Г.Е. Рейна. Болгарское правительство наградило его орденом «За гражданские заслуги» 2-й степени («...предназначался для награждения государственных служащих, которые примерной службой или значительными заслугами приобрели право на благодарность Отечества»).

В 1926 г. Г.Е. Рейн закончил преподавание в Софии и переехал жить в Ниццу. Здесь он начал писать свои воспоминания «Из пережитого...».

В Ницце его навещал известный в кругах русской эмиграции доктор медицины Иван Павлович Алексинский (15.05.1871, усадьба Опарино, Владимирская губ. — 28.08.1945, Касабланка).

В газете «Возрождение» в январе 1935 г. И.П. Алексинский писал: «Оглядываясь теперь на долгий пройденный путь трудной и ответственной работы врача, педагога, ученого, организатора и руководителя, Георгий Ермолаевич имеет великое счастье сознавать, что тяжелый труд его славного прошлого не исчерпал еще его больших природных сил, что и в настоящее время он остается ценным участником человеческого прогресса и на избранном им врачебном пути, и в других областях духовной жизни».

Скончался Георгий Ермолаевич Рейн 13.12.1942 г. в возрасте 88 лет и был похоронен на кладбище «Кокад» (Caucade) в Ницце (Прованс–Альпы–Лазурный берег — регион на юго-востоке Франции), участок №174¹².

Основные работы Г.Е. Рейна

1. Рейн Г.Е. К вопросу об удалении фибромиом матки посредством чревосечения: дисс. на степень д-ра мед. Георгия Рейна, ордина-

¹² Русское кладбище «Кокад» (Caucade) — «Николаевское кладбище» — русское православное кладбище на западной окраине Ниццы (в квартале Кокад, на склоне холма Кокад) было образовано в 1867 г. Повелением императора Александра II было названо «Николаевским» в память наследника престола цесаревича Николая Александровича, скончавшегося в 1865 г. в Ницце.

- тора Академ. акушер. клиники. СПб.: Тип. Я. Трея, 1876. 2, 58, LXXXVIII, 59–118 с.
2. Рейн Г.Е. Об иннервации матки. *Врач*. 1880, № 33. С. 537–541; № 34. С. 558–563.
 3. О замене кесарского сечения вырезыванием беременной матки. Д-ра медицины Георгия Рейна. Ординатора гинекологического отделения Клинического Военного Госпиталя. Сообщено в заседании Общества Русских врачей в С.-Петербурге 16-го октября 1876 года. Санкт-Петербург: Типография Я. Трея, Разъезжая, №51. 1879. 35 с.
 4. Рейн Г.Е. Великая реформа в современном акушерстве и хирургии: Речь, произнес. проф. Г.Е. Рейном на торжественном акте Ун-та св. Владимира 8 янв. 1886 г. Киев: Унив. тип. (И.И. Завадского), 1886. 18 с.
 5. Рейн Г.Е. О русском народном акушерстве: Речь проф. Г.Е. Рейна, произнес. в торжеств. заседании III Съезда Общества русских врачей в память Н.И. Пирогова 6 янв. 1889 г. СПб.: Тип. М.М. Стасюлевича, 1889. 68 с.
 6. Рейн Г.Е. Материалы к учению о внематочной беременности. Киев: Тип. Ун-та св. Владимира (Киев. отд-ние т-ва печ. дела и торг. И.Н. Кушнерев и К в Москве), 1890. 29 с.
 7. Рейн Г.Е. Два случая вторичного чревосечения при внематочной беременности с исходом в выздоровление. Киев: Тип. Ун-та св. Владимира (Киев. отд-ние т-ва печ. дела и торг. И.Н. Кушнерев и К в Москве), 1890.
 8. Рейн Г.Е. Первое пятилетие Акушерской поликлиники при Университете св. Владимира. Киев: тип. Ун-та св. Владимира (Киев. отд-ние т-ва печ. дела и торг. И.Н. Кушнерев и К в Москве), 1891.
 9. Рейн Г.Е. Обзор 310 чревосечений. Киев: Киев. отд-ние т-ва печ. дела и торговли И.Н. Кушнерев и К в Москве, 1892.
 10. Рейн Г.Е. Речь, произнесенная при торжестве освящения надстройки здания акушерской клиники в Киеве, 7 ноября 1893 года. СПб.: 1894.
 11. Рейн Г.Е. Памяти А.Я. Красковского. Журнал «Акушерства и женских болезней». 1898. Т. XII, № 10. С. 1221–1223.
 12. Рейн Г.Е. Речь, произнесенная 14 мая на освящении отделения Акушерско-гинекологической клиники в Киеве в память В.Л. Бродской проф. Г.Е. Рейном. Киев: Тип. т-ва И.Н. Кушнерев и К, 1900.
 13. Рейн Г.Е. Акушерство и женские болезни: Извлеч. из 6 т. Тр. 9 Съезда О-ва рус. врачей в память Н.И. Пирогова. СПб.: Тип. М.П.С. (Т-ва И.Н. Кушнерев и К), 1906. 101 с.
 14. Рейн Г.Е. Родовспоможение в России: Сб. докл. на IX Пирогов. съезде. — СПб.: Тип. М.П.С. (Т-ва И.Н. Кушнерев и К), 1906. 144 с.
 15. Рейн Г.Е. О задачах медицинских обществ со включением очерка организации родовспоможения в России. Журнал «Акушерства и женских болезней». 1906. Т. XX, №10. С. 484–491.
 16. Рейн Г.Е. Два месяца деятельности правых партий в Государственной Думе (из набросков правого). СПб.: Тип. А.С. Суворина, 1907.
 17. Рейн Г.Е. О пограничных областях гинекологии. Журнал «Акушерства и женских болезней». 1906. Т. XXIII, № 5–6. С. 472–491.
 18. Рейн Г.Е. Отчет по борьбе с холерой главноуполномоченного Российского Красного креста акад. Г.Е. Рейна. СПб.: Тип. В.Ф. Киришаума, 1911. 140 с.
 19. Рейн Г.Е. Речь, произнесенная в торжественном заседании Акушерско-гинекологического общества в Киеве 28 марта 1912 г. по поводу исполнившегося двадцатипятилетия Общества. Киев: Тип. АО «П. Барский в Киеве», 1914.
 20. Рейн Г.Е. Оперативно акушерство (на болгарском языке). София, Болгарский университет Софии, 1926. 428 с.
 21. Рейн Г.Е. Из пережитого: 1907–1918: врачебно-санитарная реформа и учреждение Министерства народного здоровья в России, очерк главнейших полит. течений в России за послед. годы царствования императора Николая II. Берлин: Изд-во «Парабола», предисл. 1935 в 2-х томах. Т. I. 276 с.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лихачев Алексей Алексеевич. Краткий очерк празднования 100-летнего юбилея Военно-медицинской академии: Сост.

- по поручению начальника Академии пр.-доц. А. Лихачевым. Санкт-Петербург: тип. М. Меркушева, 1899:55. [Likhachev Alexey Alekseevich. A brief outline of the celebration of the 100th anniversary of the Military Medical Academy: Comp. on behalf of the head of the Academy, Associate Professor A. Likhachev. St. Petersburg: M. Merkushev's type, 1899:55. (In Russian)].
2. Вишняков А.М. Акушерско-гинекологическая клиника баронета Виллие, состоящая при Военно-медицинской академии по проекту военного инженера, генерал-майора Вишнякова и заслуженного профессора Военно-медицинской академии, академика Г.Е. Рейна [Воен. инж. ген.-майор Вишняков]. Санкт-Петербург: типо-лит. Н.Г. Уль, 1908:34, 5 л. схем. [Vishnyakov A.M. Obstetrics and gynecology clinic baroneta Villier, located at the military medical academies designed by the military engineer, Major-General Vishnyakova and honorary professor of Military Medical academies, Academics G.Well. Raina [Vaughan. Eng, general-major Vishnyakov. St. Petersburg: tipo-lit. N.G. Ul, 1908:34. 5 L. schema. (In Russian)].
 3. Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Рухляда Н.Н. Георгий Ермолаевич Рейн — академик, зодчий, государственный деятель. *Журнал акушерства и женских болезней*. 1998;3–4:107–112. [Tsvelev Yu.V., Refugee V.F., Rukhlyada N.N. Georgy Ermolaevich Rein — academician, architect, statesman. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 1998;3–4:107–112. (In Russian)].
 4. Котив Б.Н., Лобачев И.В., Круглов В.И. Императорская Военно-медицинская академия в фотографиях конца XIX — начала XX веков. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2018:200. илл. [Kotiv B.N., Lobachev I.V., Kruglov V.I. Imperial Military Medical Academy in photographs of the late XIX — early XX centuries. St. Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 2018:200. fig. (In Russian)].
 5. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798–1998) (ред. Ю.Л. Шевченко). СПб.: Наука, 1998:37 (316 с.). [Professors of the Military Medical (Medico-surgical) Academy (1798–1998) (ed. by Y.L. Shevchenko). St. Petersburg: Nauka, 1998:37 (316 p.). (In Russian)].
 6. Александровский Б.Н. Из пережитого в чужих краях [Текст]: Воспоминания и думы бывшего эмигранта. Б.Н. Александровский. Москва: Мысль, 1969:372. [Alexandrovsky B.N. From experiences in foreign lands [Text]: Memoirs and thoughts of a former emigrant. B.N. Alexandrovsky. Moscow: Mysl, 1969:372. (In Russian)].

Поступила 24.04.2024
Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»

Безменко Александр Александрович — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России

Бескровный Сергей Васильевич — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России

Захаров Игорь Сергеевич — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России

Гайворонских Дмитрий Иванович — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России

Information about the authors

Victor G. Abashin — Doctor of medical Sciences, Professor, Honored doctor of the Russian Federation, retired Colonel of medical service obstetrician-gynecologist of the Advisory Department of the Central military clinical hospital. P.V. Mandryka

Alexander A. Bezmenko — candidate of Medical Sciences, associate professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov

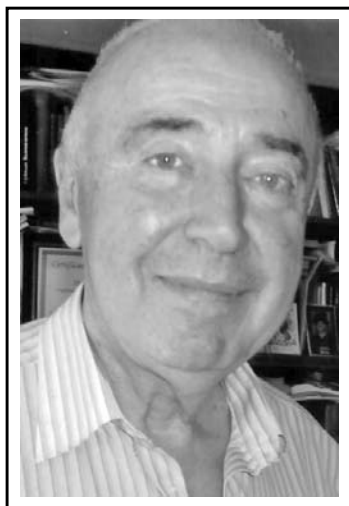
Sergey V. Beskrovnyy — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Igor S. Zakharov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Dmitry I. Gaivoronskikh — candidate of Medical Sciences, associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov.

Некролог

ПАМЯТИ МИХАИЛА МИХАЙЛОВИЧА КНОПОВА



22 ноября 2024 года на 85-м году жизни от нас ушел наш друг – член редакционной коллегии журнала «Клиническая медицина», выдающийся историк военной медицины, профессор, полковник медицинской службы в отставке и очень хороший человек Михаил Михайлович Кнопов. Он родился в Москве незадолго до начала Великой Отечественной войны. Окончил московскую среднюю школу и в 1957 году поступил на лечебный факультет Первого Московского медицинского института имени И.М.Сеченова. Учился в дружной хорошей студенческой компании, где его все любили. В 1963 году он закончил институт, получил диплом врача и сразу же поступил на службу в Советскую армию. Служить ему довелось и на Чукотке в поселке Беринговском, и в Коврове, и в Таманской дивизии. Служил он хорошо, старательно, прослужил 31 год и вышел в отставку в звании полковника медицинской службы. Ему повезло, что из Таманской дивизии его взяли на военную кафедру ЦИУ (сейчас это Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования). Начальник кафедры предложил ему заниматься историей военной медицины, что он и делал до конца жизни.

Занимаясь преподавательской деятельностью, Михаил Михайлович начал делать и научную работу. Свою кандидатскую диссертацию он посвятил выдающемуся отечественному хирургу генерал-лейтенанту Михаилу Никифоровичу Ахутину. Напомнив всем о величии этого человека Михаил Михайлович добился того, что бы на

родине Ахутина в городе Череповец появилась улица М.Н. Ахутина.

Кандидатскую диссертацию он защитил в 1981 году и сразу же начал работать над докторской. В своей работе он впервые провел углубленное комплексное исследование поэтапного развития отечественной военно-полевой хирургии в ходе Великой Отечественной войны. Докторская диссертация была защищена в 1990 году, а в 1991 году Михаилу Михайловичу было присвоено звание профессора.

Большую педагогическую работу он проводил параллельно с научно-исследовательской деятельностью. Им опубликовано более 500 статей и 10 монографий. Особого внимания заслуживают две трилогии. В первую входят книги: «Главные хирурги фронтов и флотов в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов», «Главные терапевты фронтов и флотов в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов» и «Руководители медицинской службы фронтов и флотов в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов». Вторая трилогия состоит из таких книг: «Военно-полевая хирургия в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов», «Военно-полевая терапия в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов», и «Военная эпидемиология в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов». Особого внимания заслуживает его книга «Военная медицина в годы Великой Отечественной войны (люди, события, итоги)». Она была опубликована в 2014 году и отмечена премией в номинации «За лучшее учебное издание». Длительное время он был председателем секции военной медицины в Научном обществе историков медицины, членом редколлегий журналов «Клиническая медицина» и «Медицина катастроф».

Высокий профессионализм, постоянная доброжелательность и готовность всегда прийти на помощь нуждающимся высоко ценились окружающими. В конце жизни он был избран Председателем Совета старейшин РАМНПО.

Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования (РАМНПО), филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, редколлегия журнала «Клиническая медицина» выражают свои искренние соболезнования его родным и близким и заверяют, что он всегда будет жить в наших сердцах.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2024 ГОДУ

Передовая

Симоненко В.Б. Биологические основы выживания в блокадном Ленинграде (к 80-летию освобождения Ленинграда от немецко-фашистской блокады) 1:5–11

Обзоры и лекции

Авдеева Т.И., Колосков А.В. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура. 4:309–314

Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Возможности мРНК-терапии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. 8:585–592

Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. мРНК-терапия как новый метод эффективного лечения редких наследственных заболеваний. 5–6:410–414

Алиева А.М., Валиев Р.К., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Шнахова Л.М., Сарыев М.Н., Котикова И.А., Никитин И.Г. Хитиназа-3-подобный белок 1 (CHI3L1, UKL-40) при сердечно-сосудистой патологии. 9–10:698–706

Бокарев И.Н. Гемокоагуляция. Современное состояние. 4:285–290

Бродский В.Я. Лекарства — организаторы клеточных популяций. 2:118–124

Войтковская Е.Ю., Булатова О.А., Боднарчук М.В., Нечаева А.А., Казанская А.А. Ишемическая болезнь сердца в молодом возрасте: Современные тенденции и перспективы в диагностике и лечении. 9–10:689–697

Громова Т.А., Леваков С.А., Мушкюрова Д.Р. Самостоятельное тестирование на вирус папилломы человека как скрининговый метод выявления групп риска. 5–6:415–421

Демьяненко А.В., Варавин Н.А., Сантаков А.А. Амилоидоз сердца, возможности диагностики и лечения. 1:27–35

Демьяненко А.В., Варавин Н.А., Сантаков А.А., Суржиков П.В. Нестабильные атеросклеротические бляшки: от патогенеза к диагностике. 11–12:793–799

Драчук Е.С., Губанова А.А., Хаидбаев И., Бурмистрова В.Н., Андреянова К.А., Хертек Ю.А., Тучина В.Е., Кузьмина С.В., Куликова О.В., Бородин А.Р., Петраков А.А., Ом С.М., Бабюк В.В. Эффективность препарата марибавир по данным клинических исследований. 2:101–108

Зайцев А.А., Макаревич А.М., Паценко М.Б., Синопальников А.И., Серговец А.А., Крюков Е.В. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих (методические указания). 3:212–229

Зайцева Е.В., Попов В.В., Хидирова Л.Д. Особенности развития кардиоваскулярной патологии у женщин в климактерическом периоде. 7:493–498

Зюзин В.С. Роль шкал оценки риска кровотечения в прогнозировании развития осложнений в кардиохирургии. 5–6:400–409

Исламова А.И., Сабирова А.Р., Батыршина Э.Р., Музафарова Г.Н., Хабибуллина Л.Х., Кираева А.Э., Пяташина А.В., Арсланова Э.Ф., Винникова А.А., Писарев А.А., Набиуллина А.Ф., Гимазиева А.И., Кузнецов К.О. Новый класс препаратов для лечения сахарного диабета. 7:499–509

Коптева Л.А., Обьедков Е.Г., Мишина Е.С., Иванов И.С., Терентьев А.К., Обьедкова Н.Ю. Использование хитозана различного происхождения в медицине. 8:602–609

Кочубейник Н.В., Грошин В.С., Кубасов Р.В., Закревский Ю.Н., Шатов Д.В., Кубасова Е.Д., Линченко С.Н., Коробицын А.П. Влияние послеоперационной анестезии на когнитивные нарушения у пациентов. 9–10:736–741

Крылов В.В., Рагимов М.Р., Мисникова И.В. Патологические аспекты морфологических изменений створок атриовентрикулярных клапанов при сахарном диабете. 2:109–117

Лаптей А.А., Кильмаева К.С., Герасименко М.Ю., Гамидова С.Н., Никулина Е.С., Кривова Т.А. Современные методы неинвазивной диагностики и профилактики меланомы. 11–12:812–823

Маев И.В., Лямина С.В. Кишечная микробиота: новые возможности диагностики и лечения. 4:297–308

Мельников А.П., Московкина Е.И., Гасанова К.С. Профилактика тромбозов в онкогинекологии. 11–12:824–830

Мельников А.П., Хрусталева Т.Ю., Бокарев И.Н. Профилактическая гепаринотерапия в акушерской практике. 9–10:727–735

Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупова Т.Ф., Юсупова З.Ф., Юсупов Ф.А., Ибрагимова Т.М. Системные васкулиты: современный взгляд на проблему. 3:230–240

Насонов Е.Л., Лиля А.М. Достижения ревматологии в XXI веке: вклад российской ревматологии. 3:197–204

Некрасов А.И., Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Орлинская Н.Ю., Луговая Л.А., Мельниченко О.В. Узловой зоб и перенесенный COVID-19: клинико-патогенетические взаимосвязи, сонографические и цитологические особенности. 9–10:714–722.

Панова Е.И., Морозова Е.П., Коньшева М.С. Механизмы формирования и прогрессирования кардиоваскулярной патологии при ожирении. 11–12:800–811

Паценко М.Б., Глотко В.Л., Широков Е.А., Гайворонский И.Н. Патогенез поражений нервной системы и клинические синдромы новой коронавирусной инфекции COVID-19. 9–10:707–713

- Полянская В.В., Варыпаев М.С., Кардашева А.Э., Шарифьянова Л.М., Хайдаров Э.З. Эффективность современных методик реабилитации после инфаркта головного мозга. 7:485–492
- Пономарева И.Б., Глотов С.И., Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Ермачкова А.Н. Современный взгляд на клиническое фенотипирование хронической обструктивной болезни легких. 7:510–517
- Скирденко Ю.П., Зорькина М.А., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Андреев К.А., Зенченко К.Г., Николаев Н.А. Внеклеточные нейтрофильные ловушки при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и перспективы исследования. 1:19–26
- Суковатых Б.С., Боломатов Н.В., Сидоров Д.В., Суковатых М.Б. Геморрагические осложнения экстренных эндоваскулярных вмешательств. 4:315–322
- Тарасов Р.В., Захарова А.М., Тихонов А.М., Красникова Е.В., Садовникова С.С., Багиров М.А. Лимфотропная терапия в лечении туберкулеза. 8:593–601
- Телегина М.А., Белая Ж.Е. Редкие формы тиреотоксикоза: тиреотропин-секретирующие аденомы гипофиза. 4:291–296
- 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. 8:610–615
- Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Аутоиммунный гастрит и инфекция *Helicobacter pylori*: как эти заболевания соотносятся друг с другом? 9–10:723–726
- Широков Е.А., Сапроненкова О.А. Церебральная болезнь мелких сосудов — новые представления о хронической ишемии мозга. 3:205–211
- Шкуренко Ю.В., Ибатов А.Д., Алиева У.Э. Медико-социальные аспекты преэклампсии. 1:12–18
- Юсупов Ф.А., Ыдырысов И.Т., Юлдашев А.А. Множественная системная атрофия. 5–6:385–399
- Оригинальные исследования**
- Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г., Емануилов В.И., Юнонин И.Е. Лабораторные показатели воспаления, инфекции и атеросклероза у больных системной красной волчанкой и инфарктом миокарда. 7:542–549
- Бобылева Т.А., Ткаченко С.Б. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема прямых антикоагулянтов. 11–12:862–867
- Бокарев М.И., Мамыкин А.И., Менастри А., Белов Д.Ю., Аракелов А.В., Демьянов А.И., Столярчук Е.В., Соколов Р.А., Антонов О.Н., Синявин Г.В., Гараев Ю.А. Значение темпов развития гнойного перитонита для пациентов с острой хирургической патологией. 11–12:894–900
- Боташев Р.Н. Хирургическое лечение пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей от истоков до наших дней. 7:518–522
- Бояринцев В.В., Молохоев Е.Б., Ардашев В.Н., Исаева Т.В. Прогноз исходов ишемических инсультов с острой окклюзией крупного церебрального сосуда после эндоваскулярной тромбэктомии. 11–12:831–839
- Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Оценка артериальной ригидности и суточного профиля артериального давления у женщин с впервые выявленным раком молочной железы. 1:40–47
- Ваганов А.Г., Лисицкий Д.А., Гавриленко А.В. Рациональность проведения дистальной гибридной реконструкции в зависимости от степени атерокальциноза артерий голени. 11–12:888–893
- Ваганов А.Г., Ночной М.С., Лисицкий Д.А., Гавриленко А.В. Первый опыт дистальной гибридной операции на артериях нижних конечностей с установкой порт-системы. 2:133–138
- Ваганов А.Г., Ночной М.С., Лисицкий Д.А., Гавриленко А.В. Эффективность различных способов гибридных реконструкций артерий нижних конечностей. 9–10:760–766
- Власов А.П., Аль-Кубайси Ш.-А.С., Власова Т.И., Мышкина Н.А., Синявина К.М., Хозина Е.А., Худайбернова О.Д., Хачатуров М.Ю. Нарушения гомеостаза при остром панкреатите различной степени тяжести. 2:125–132
- Гавриленко А.В., Пирадов М.А., Танаян М.М., Аль-Юсеф Н.Н., Булатова Л.Р., Зиярова Д.Я., Тарабрин Е.А. Отдаленные результаты лечения больных с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии и контралатеральной окклюзией. 4:344–350
- Далинин В.В., Борисов И.А., Горин Д.Ю. Бесшовные биологические протезы аортального клапана. 100 имплантаций и 10 лет наблюдений. 4:323–330
- Ермаков В.С., Кравчук В.Н., Порембская О.Я. Респираторные исходы и предикторы развития дыхательной недостаточности при хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов, перенесших COVID-19. 11–12:854–861
- Зайцев А.Е., Асанов О.Н., Сандалов Е.Ж., Зайцева А.В. Клинический опыт применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения хронических ран. 2:147–151
- Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии при хронической обструктивной болезни легких. 11–12:840–847
- Иевлев Е.Н., Казакова И.А. Качество жизни как отражение метаболических показателей у пациентов, нахо-

- дящихся на программном гемодиализе. 5–6:427–432
- Каримов Р.Р., Салахеева Е.Ю., Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С. Изучение исходного васкулотоксического риска у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до начала проведения полихимиотерапии. 1:48–56
- Колеватова Л.А., Овчинников Ю.В., Гуляев Н.И., Прохорчик А.А., Эуро Л.Л. Снижение концентрации свободного глутатиона крови в острой фазе коронавирусной инфекции. 4:331–337
- Левченко Е.В., Кузьминов В.С. Возрастные и половые особенности распространенности астенического синдрома. 9–10:750–753
- Ломоносов Д.А., Ломоносов А.Л., Казаков А.Ю., Воронин А.С., Ломоносов Г.Д. Тактика ведения больных с одноузловым тромбозом наружных геморроидальных узлов. 7:550–556
- 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. 8:634–640
- Михайловичева А.И., Смирнов В.В., Стручков П.В., Носенко Н.С., Сотникова А.Г., Дьячкова Е.О., Дивакова Т.И., Баженова-Бессонова Ю.А., Маничев И.А. Исследование респираторной функции легких у курящих лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких. 3:241–246
- Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кузалева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А. Значимость полиморфного варианта rs1050450 гена глутатионпероксидазы 1 в структуре факторов риска прогрессирования ишемической болезни сердца. 7:536–541
- Мустафаев А.Н. Возможности лучевых методов в диагностике острого послеоперационного панкреатита. 7:529–535
- Останина Ю.О., Яхонтов Д.А., Лукинов В.Л. МикроРНК и толщина эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца со стенозами коронарных артерий. 9–10:754–759
- Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения в зависимости от типа овариального ответа на стимуляцию. 11–12:901–907
- Прибылов В.С., Маль Г.С. Прогностическая оценка артериальной ригидности, легочной гипертензии и толщины эпикардального жира у коморбидных больных. 11–12:848–853
- Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н., Быкова А.П. Клиническое значение перенесенного COVID-19 с учетом полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, у пациентов с гипертонической болезнью. 5–6:433–440
- Саяндыкова Н.С., Бауржан М.Б., Шбайр М.И., Папулова Н.М., Касенова Д.С., Айгожина Б.Х. Сравнительная характеристика аэродинамических показателей воздушного потока полости носа пациентов с деформацией носовой перегородки и здоровых. 3:247–251
- Самгина Т.А., Кочетова Л.В. Лечебная тактика при остром алкогольно-алиментарном панкреатите с перитонеальным синдромом. 5–6:422–426
- Суковаткин С.И., Сулиманов Р.А., Суздальцев С.Е., Коротков И.В., Калюжная О.Ю., Гасайниев Т.М. Результаты лечения больных с рубцовыми послеожоговыми стриктурами пищевода методом бужирования. 1:36–39.
- Суковатых Б.С., Вишневский В.И., Болматов 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. 8:641–646
- Титова Е.А., Лысенко Т.А., Коблов А.Г. Прокальцитонин при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), осложненной пневмонией, сепсисом, у больных сахарным диабетом. 7:523–528
- Усенко Г.А., Васендин Д.В., Величко Н.П., Колодин Д.Л. Сила и выносливость кисти и уровень осложнений у больных артериальной гипертензией и варианты антигипертензивной терапии. 4:338–343
- Федотов В.Д. Клинические фенотипы ХОБЛ профессиональной этиологии и кардиоваскулярная коморбидность. 8:624–633
- Хазова Е.В., Булашова О.В. Траектории отдаленного исхода сердечной недостаточности при сопутствующей хронической болезни почек: значение высокочувствительного С-реактивного белка. 11–12:880–887
- Шевченко Ю.Л. Значение явления превышения артериальной бактериемии над венозной в этиологической диагностике внутрисердечной инфекции. 8:616–623
- Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Дряженкова И.В., Бутусова С.В., Ильин М.В., Четвертакова Ж.Е. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний и коморбидных состояний. 11–12:868–873
- Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. Оценка эффективности фармакотерапии обострений хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с вирусной инфекцией. 2:152–162
- Щегольков А.М., Юдин В.Е., Ярошенко В.П., Климов В.В., Сычев В.В., Гузенко И.Е., Калинина С.В., Массальский Р.И., Медведев И.Ю. Современные методы медицинской реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. 9–10:742–749
- Щербинина Н.В., Широков Е.А. Инфекционный фактор в этиологии и патогенезе хронических заболеваний. 11–12:874–879

Ярославская Е.И., Гаранина В.Д., Широков Н.Е., Криночкин Д.В., Осокина Н.А., Коровина И.О., Мигачева А.В., Сапожникова А.Д., Петелина Т.И. Динамика клинических и эхокардиографических параметров больных сердечно-сосудистыми заболеваниями через 3, 12 и 26 месяцев после пневмонии COVID-19. 2:139–146

В помощь практическому врачу

Антипенко Е.А., Шульдин А.В., Муромцев А.С. Синдром вегетативной дисфункции у пациентов с последствиями новой коронавирусной инфекции в амбулаторной практике. 7: 557–562

Ворылов А.А., Михайлова З.Д. Фенотипы метаболического синдрома и особенности течения у мужчин молодого и среднего возраста. 3:257–263

Зайцев А.А., Брико Н.И., Акимкин В.Г., Шубин И.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции в особых группах риска: современные клинические рекомендации. 1:62–68.

Захаров И.С., Безменко А.А., Соломко Д.В., Борщевский В.Г., Тригубчук Н.А., Назаренко А.А., Бухарина Ю.М. Клинический случай митотически активной миомы матки. 4:351–354

Каверина А.А., Вавринчук С.А., Косенко П.М. Диагностика и лечение острого аппендицита у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. 4:360–366

Малкова А.А., Габдрахимова И.Д., Гараева А.Э., Назмутдинов Д. В. Острый диссеминированный рассеянный энцефаломиелит. 8:647–651

Соколова Е.С., Паламаренко М.А., Осипов А.А., Чаулин А.М., Елисеева Е.В., Корякин Е.С. COVID-19 и сахарный диабет: риски для здоровья. 3:252–256

Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Богомоллова Е.А. Дистанционное мониторирование течения бронхиальной астмы у детей. 2:163–171

Шептулин А.А., Кириловский А.А., Кириловская К.С. Побочные эффекты ингибиторов протонного насоса: насколько они реальны в клинической практике? 1: 57–61.

Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Большие и гигантские язвы желудка: факторы риска и особенности дифференциальной диагностики. 11-12:908–911

Ширалиева Р.К., Асадова У.А. Туберосклероз. Клиническое наблюдение 10-летней девочки. 4:355–359

Заметки и наблюдения из практики

Альпидовская О.В., Гималдинова Н.Е., Романова Л.П. Случай заражения COVID-19, осложненный вирусной ковидной пневмонией, спонтанным разрывом в истонченной части хронической аневризмы, при инфаркте миокарда 2-го типа. 9–10:772–776

Аннаев М.С., Гельцер Б.И., Стегний К.В., Пак О.И., Гончарук Р.А., Селютин С.М., Морозова А.М., Цыганкова О.Г., Маслянец Е.В., Фисенко В.Г. Проблемы диагностики и лечения синдрома Конншинга. 4:367–374

Баксиян Г.А., Завьялов А.А. Метастазирующая лейомиома легких. 11-12:912–915

Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Солдатов Ю.О., Шаблиннова Т.С., Ширманкина М.В., Дуварова Т.М., Дурнайкина Д.В., Шабунина Ю.Н. Синкопальное состояние у подростка, занимающегося спортом. 3:268–272

Безменко А.А., Захаров И.С., Шаров В.О., Кладко Д.Ю., Файзуллина Е.К., Абашиев В.Г., Виноградов А.В. Эндометриоз послеоперационного рубца. 5–6:450–453

Боташев Р.Н. Комплексное лечение пациентки с венозной трофической язвой. 5–6:447–449

Ибрагимов Д.Р., Минигалиева Э.Р., Хафизов А.Р., Олейник Б.А., Мурасов Т.М., Каипов А.Э. Лечение варикозной болезни у пациента с протезированным митральным клапаном. 5–6:441–446

Иванова Т.А., Коган М.Я., Нечаева Ю.С., Петушков И.Л. Эффективность комплексного лечения трубно-перитонеального бесплодия с применением иммуномодулирующей терапии. 8:652–654

Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Диденко Н.С., Глушко И.В. Первичная надпочечниковая недостаточность. 3:264–267

Ломакин Н.В., Васичкин С.В., Широков Е.А., Курбанова Б.Ш. Успешный тромболизис у пожилой больной с обширным полушарным инфарктом мозга. 8:661–664

Лутохина Ю.А., Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Саркисова Н.Д., Коган Е.А., Рамеев В.В. AL-амилоидоз после коронавирусной инфекции с острым нетипичным поражением сердца. 1:69–79

Мартынов А.Ю., Иркабаева М.М., Мальсагова И.У., Байрамов С. Инфаркт миокарда левого желудочка у молодого пациента с миокардиальным мостиком коронарной артерии. 7:563–569

Романова Л.П., Альпидовская О.В. Синдром Целена–Геллерстедта с развитием микрокровоизлияний в легкие после повторного инфицирования SARS-CoV-2. 11-12:916–919

Федорченко В.Е., Ивченко Д.Р., Николаев К.Н., Родина Н.В. Хирургическая тактика при торакоабдоминальном ранении. 2:178–182

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. 8:655–660

Цехомский А.В. Редкий случай эндокардит-опосредованной железодефицитной анемии. 9–10:767–771.

Якушин С.С. Клиническое мышление и инструментальная диагностика в поздней стадии гиперсенситивного пневмонита. 2:172–177

Дискуссии

Альшеевский В.В. Абашин В.Г. Медицинская помощь или медицинская услуга? 11-12:920–922

Макарова Н.А. Ретроспективный анализ результатов ферротерапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. 5–6:454–467

История медицины

Абашин В.Г., Безменко А.А., Бескровный С.В., Захаров И.С., Гайворонских Д.И. Георгий Ермолаевич Рейн: Академик и первый министр здравоохранения России (к 170-летию со дня рождения). 11-12:929–934

Абашин В.Г., Бескровный С.В. Повивальное искусство: легенды и мифы Древней Руси глазами современников. 1:85–89

Абашин В.Г., Дулин П.А. Забытые лица Первой мировой: сестра милосердия Александра Петровна Филиппова. 3:279–280

Абашин В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Военные медики: личные трагедии на фоне Гражданской войны. 5–6:472–480

Бокарев И.Н. Александр Леонидович Мясников (к 125-летию со дня рождения). 9-10:

Воробьев П.А. Гипотезы. Теории. Практика: 95 лет академику Андрею Ивановичу Воробьеву. 1:90–96

Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Величко И.И. Авиация и медицина. Врачи авиачастей русской императорской армии в Первую мировую войну. 2:183–187

Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Величко И.И. Авиация и медицина. Гатчинская офицерская школа авиации. 1:80–84

Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Величко И.И., Дулин П.А. Антонин Францевич Лингарт и создание санитарной авиации в СССР. 5–6:468–471.

Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Военные врачи в ликвидации маньчжурской эпидемии чумы. 3:273–278

Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. Врачи и сестры милосердия в Гражданской войне. 8:665–674

Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. Сестры милосердия в составе санитарных отрядов и в организации госпитального дела в России. 7:570–580

Меркушев И.А., Абашин В.Г. Врач, педагог и наставник — Петр Францевич Лесгафт. 2:188–192

Моргошия Т.Ш. Профессор Христиан Альберт Теодор Бильрот (1829–1894): жизнь и творчество великого мастера хирургии (к 195-летию со дня рождения). 8:675–682

Моргошия Т.Ш., Калашикова В.Д., Сыроеждин Н.А. Памяти профессора Иоганна (Йоханна) Микулича-Радецкого (1850–1905) — крупнейшего абдоминального хирурга с мировым именем и ученика Теодора Бильрота (к 150-летию со дня операции Владимиров-Микулича, 1873–2023 гг.). 11-12:923–928

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Профессор А.А. Максимов и развитие учения о кроветворении (к 150-летию со дня рождения). 4:375–378

Симоненко В.Б., Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Дулин П.А. Военные врачи и сестры милосердия, похороненные на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. 9-10:777–784

Юбилей

Игорь Николаевич Бокарев (к 85-летию со дня рождения). 8:683–684

Некролог

Памяти Валерия Григорьевича Демихова. 1:379–380

Памяти Михаила Михайловича Кнопова. 11-12:935