

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВОЕННЫЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ
ИМ. П. В. МАНДРЫКА

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, несет
рекламодатели**

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

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

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0.

Усл. печ. л. 9,8.

Уч.-изд. л. 9,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2025

Том 103, № 3

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, доцент

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук, проф.

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

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

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук

П.Е. КРАЙНЮКОВ — д-р мед. наук, проф.

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, доцент

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)

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
"ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY"

CENTRAL MILITARY
CLINICAL HOSPITAL P.V.
MANDRYKA

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

2025

Volume 103, № 3

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, docent

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

P.E. KRAINUKOV — MD, PhD, prof.

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, 2025

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

Есипов А.В., Гуляев Н.И., Петько А.П., Прохорчик А.А., Мироненко Д.А., Худзиев Б.Г., Кутенкова И.В., Криволап Л.Е. Разгрузочно-диетическая терапия и прерывистое голодание как единая лечебно-профилактическая стратегия возраст-ассоциированных заболеваний человека

169

Корнилова Е.А., Холостов Д.В., Секисов И.А., Вознесенская С.А., Мушкаров Д.Р. Биологические основы депрессии и новые антидепрессанты: механизмы возникновения и современные методы лечения

181

Кван О.К., Теряева Н.Б. Фибриновый клей в хирургической практике

187

Оригинальные исследования

Сереброва Е.В. Нарушение зрительно-конструктивных и исполнительных навыков у пациентов с синдромом апноэ сна в остром периоде ишемического инсульта

196

Чушкин М.И., Шергина Е.А., Егорова А.Д., Аммансакхедов Р.Б., Карпина Н.Л. Нарушение вентиляционной функции легких у пациентов с микобактериозом

202

Писаревская О.Н., Рукавицын О.А. Взаимосвязь типа и количества моноклонального иммуноглобулина с тяжестью анемического синдрома у больных с плазмоклеточными новообразованиями и другими заболеваниями с парапротеинемией

208

Ваганов А.Г., Кузнецов М.Р., Лисицкий Д.А. Способ выполнения дистальной гибридной реконструкции с использованием бедренно-подколенного шунта с портом для интродюсера

217

В помощь практическому врачу

Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Этиологические факторы и особенности дифференциальной диагностики множественных язв желудка

223

Заметки и наблюдения из практики

Шаленкова М.А., Манюкова Э.Т., Муравьева Л.П., Муравьев В.В., Тарасова Е.Г. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии: лимфома в практике врача-терапевта

228

История медицины

Абашин В.Г., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Русская эмиграция «Первой волны»: военные врачи и сестры милосердия в Константинополе, Галлиполи и на острове Лемнос

233

Reviews and lectures

Esipov A.V., Gulyaev N.I., Petko A.P., Prokhorchik A.A., Mironenko D.A., Khudziev B.G., Kutenkova I.V., Krivolap L.E. Fasting-dietary therapy and intermittent fasting as a unified treatment and preventive strategy for age-associated human diseases

169

Kornilova E.A., Kholostov D.V., Sekisov I.A., Voznesenskaya S.A., Mushkarov D.R. Biological foundations of depression and new antidepressants: the mechanisms of onset and modern treatment methods

181

Kvan O.K., Teryaeva N.B. Clinical application of fibrin sealant

187

Original investigations

Serebrova E.V. Disturbance of visuospatial and executive functions in patients with sleep apnea syndrome in the acute period of ischemic stroke

196

Chushkin M.I., Shergina E.A., Egorova A.D., Amansakhedov R.B., Karpina N.L. Disorders of ventilatory function in patients with mycobacteriosis

202

Pisarevskaya O.N., Rukavitsyn O.A. The relationship between the type and amount of monoclonal immunoglobulin and the severity of anemic syndrome in patients with plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteinemia

208

Vaganov A.G., Kuznetsov M.R., Lisitsky D.A. A method for performing distal hybrid reconstruction using a femoral-popliteal shunt with an introducer port

217

Guidelines for practitioners

Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Etiological factors and peculiarities of differential diagnosis of multiple gastric ulcers

223

Notes and observations from practice

Shalenkova M.A., Manyukova E.T., Muravyova L.P., Muravyov V.V., Tarasova E.G. Differential diagnostics of lymphadenopathy: lymphoma in the clinical practice

228

History of medicine

Abashin V.G., Krynyukov P.E., Simonenko V.B., Dulin P.A. Russian emigration of the "First wave": military doctors and nurses in Constantinople, Gallipoli and Lemnos Island

233

Моргошия Т.Ш., Павлова Д.С., Мирзоян А.Н., Николаева А.Д., Сыроежин Н.А., Цветкова П.А., Гамбарчаева Ш.Г., Серова Е.С. Памяти выдающегося отечественного рентгенолога-новатора и учёного академика АМН СССР Г.А. Зедгенидзе

239

Morgoshiia T.Sh., Pavlova D.S., Mirzoyan A.N., Nikolaeva A.D., Syroezhin N.A., Tsvetkova P.A., Gambarchaeva Sh.G., Serova E.S. In memory of the outstanding domestic innovator radiologist and scientist academician of the ussr academy of medical sciences G.A. Zedgenidze

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, 2025

Есипов А.В.^{1,2}, Гуляев Н.И.^{1,2,3}, Петько А.П.¹, Прохорчик А.А.^{1,2}, Мироненко Д.А.¹,
Худзиев Б.Г.¹, Кутенкова И.В.¹, Криволап Л.Е.²

РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ПРЕРЫВИСТОЕ ГОЛОДАНИЕ КАК ЕДИНАЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия

²Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в г. Москве Минобороны России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Минобрнауки РФ (РУДН), Москва, Россия

Изменение стереотипа питания играет ведущую роль, особенно в качестве «средства» против ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний. За последние десятилетия схемы прерывистого голодания приобрели популярность как альтернатива традиционным стратегиям снижения веса, таким как разгрузочно-диетическая терапия и гипокалорийные диеты. Имеющиеся литературные источники свидетельствуют, что прерывистое голодание с учетом конкретных особенностей и потребностей человека может быть рекомендовано как в рамках индивидуальной программы по снижению веса и лечения метаболических заболеваний, так и после длительных циклов разгрузочно-диетической терапии с целью сохранения положительных результатов лечения в отдаленной перспективе. В рамках настоящего обзора показано, что методики низкокалорийного питания, прерывистого и полного голодания являются эффективным нефармакологическим вмешательством для коррекции кардиометаболических нарушений. Они способствуют увеличению продолжительности жизни, подавлению онкогенеза и их целесообразно рассматривать в рамках единой лечебно-профилактической стратегии возраст-ассоциированной патологии человека.

Ключевые слова: разгрузочно-диетическая терапия; прерывистое голодание; питание, ограниченное по времени; интервальное голодание; периодическое голодание.

Для цитирования: Есипов А.В., Гуляев Н.И., Петько А.П., Прохорчик А.А., Мироненко Д.А., Худзиев Б.Г., Кутенкова И.В., Криволап Л.Е. Разгрузочно-диетическая терапия и прерывистое голодание как единая лечебно-профилактическая стратегия возраст-ассоциированных заболеваний человека. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):169–180.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-169-180>

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

Alexander V. Esipov^{1,2}, *Nikolay I. Gulyaev*^{1,2,3}, *Anatoly P. Petko*¹, *Alexander A. Prokhorchik*^{1,2},
*Dmitry A. Mironenko*¹, *Batraz G. Khudziev*¹, *Irina V. Kutenkova*¹, *Leonid E. Krivolap*²

FASTING-DIETARY THERAPY AND INTERMITTENT FASTING AS A UNIFIED TREATMENT AND PREVENTIVE STRATEGY FOR AGE-ASSOCIATED HUMAN DISEASES

¹National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Russia

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

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

Changing dietary patterns plays a leading role, especially as a means against obesity and related metabolic diseases. Over the past decades, intermittent fasting regimens have gained popularity as an alternative to traditional weight loss strategies such as fasting-diet therapy and hypocaloric diets. Available literature suggests that intermittent fasting, taking into account the specific characteristics and needs of a person, can be recommended both as part of an individual program for weight loss and treatment of metabolic diseases, and after long cycles of fasting-dietary therapy in order to maintain positive treatment results in the long term. This review shows that the methods of complete fasting, low-calorie nutrition and intermittent fasting are effective non-pharmacological interventions for the correction of cardiometabolic disorders that contribute to an increase in life expectancy and suppression of oncogenesis and it is advisable to consider them within the framework of a unified treatment and preventive strategy for age-associated human pathology.

Key words: fasting-dietary therapy; intermittent fasting; time-restricted eating; interval fasting; periodic fasting.

For citation: Esipov A.V., Gulyaev N.I., Petko A.P., Prokhorchik A.A., Mironenko D.A., Khudziev B.G., Kutenkova I.V., Krivolap L.E. Fasting-dietary therapy and intermittent fasting as a unified treatment and preventive strategy for age-associated human diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):169–180. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-169-180>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Под лечебным голоданием понимают применение голода в лечебных целях, которое реализуется посредством полного отсутствия или недостаточного поступления в организм пищевых веществ, а также при выраженном изменении их состава.

До недавнего времени в клинической практике применялось преимущественно дозированное полное (влажное) голодание или голодание только на воде, часто именуемое в отечественной литературе как «разгрузочно-диетическая терапия» (РДТ)¹. Вместе с этим за последние десятилетия отмечено, что лечебные эффекты от прерывистого голодания (ПГ) и длительного низкокалорийного питания во многом схожи с полным голоданием, что сделало их потенциальными методами лечения, влияющими на качество и продолжительность жизни человека. Субстратом таких эффектов считается аутофагия («самопоедание»), которая индуцируется преимущественно голодом, а также окислительным или токсическим стрессом². Доклинические исследования указывают на аутофагию как на первичную детерминанту здоровья человека. Обусловленные голодом лечебные эффекты в первую очередь объясняются их выраженным корригирующим влиянием на кардиометаболические факторы риска, факторы старения и рака [1, 2].

В настоящее время ПГ наряду с низкокалорийными диетами (НКД) считается безопасным и приемлемым методом профилактического лечения как для снижения и управления весом, так и для лечения, которое способно потенциально повлиять на развитие и течение возраст-ассоциированных заболеваний, способных снизить качество и продолжительность жизни человека. А ввиду схожести наблюдаемых физиологических процессов и лечебных эффектов при проведении РДТ, ПГ и НКД, а также при необходимости их взаимозаменяемости или комбинированного применения, нам представляется оправданным рассматривать применение данных методик в настоящем обзоре в рамках единой лечебно-профилактической стратегии возраст-ассоциированной патологии человека.

Методики лечебного голодания и болезни человека

Сахарный диабет (СД) 2-го типа, гипертоническая болезнь (ГБ) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) неизменно входят в десятку ведущих причин смертности и инвалидности на протяжении последних двух десятилетий, становясь глобальной проблемой общественного здравоохранения. Контроль массы тела играет решающую роль в сдерживании этих факторов риска, что делает энергетический баланс и стратегии снижения массы тела важными факторами в рекомендациях по питанию. Ожирение, прежде всего накопление висцерального жира, способствует хроническому провоспалительному

состоянию, которое связано с развитием резистентности к инсулину — первичной стадией метаболических нарушений, которые, в свою очередь, являются патофизиологической основой развития ССЗ, ускоренного старения и онкогенеза. Профилактические и терапевтические вмешательства, направленные на борьбу с системным воспалением и резистентностью к инсулину, могут замедлить темп прогрессирования заболеваний и улучшить качество жизни [3].

Полное (влажное) голодание — это голодание продолжительностью, как правило, до трех недель, при полном отсутствии пищи без ограничения поступления воды не менее (2–3 л/сут). В настоящее время РДТ имеет широкий круг показаний при сравнительно небольшом числе противопоказаний. Многочисленные исследования свидетельствуют, что РДТ проявляет лечебный эффект при целом ряде заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной систем, опорно-двигательного аппарата, а также улучшает общее состояние больного, способствует нормализации обмена веществ, улучшению когнитивных процессов, нормализует деятельность иммунной системы [4]. Особенно обнадеживающими выглядят ближайшие результаты лечебного голодания при оценке биомаркеров метаболического, сердечно-сосудистого и общего состояния здоровья человека.

Отсутствие общепринятой терминологии для описания различных режимов прерывистого ограничения энергии создает немалые трудности для их стандартизации и классификации. Так, для обобщения пищевых режимов с регулярными, но достаточно длительными периодами голодания, чаще используется понятие «периодическое голодание», подразумевающее режимы питания с периодами голодания продолжительностью от 2 до 21 и более дней. Понятие «интервальное голодание» чаще используется для обобщения режимов питания, в т.ч. питания, ограниченного по времени (ПОВ), при которых люди проводят длительные периоды времени (например, 16–48 ч) с минимальным потреблением энергии или без нее, чередующиеся с периодами нормального приема пищи на регулярной основе. Однако существует мнение, что отнесение ПОВ к интервальному голоданию не совсем корректно, так как ПОВ принципиально отличается от полного дня/дней голодания или даже дня/дней, имитирующих голодание (ИГ), обычно определяемого как день, в который люди потребляют до 25% дневной необходимости в энергии [5].

В комплексном терапевтическом подходе, направленном на модификацию пищевого поведения, диетические вмешательства играют ведущую роль. В клинической практике часто прибегают к НКД с постоянным ограничением калорий 7 дней в неделю (70% от расчетного потребления энергии в сутки, с дефицитом энергии 20% в сутки, высоким содержанием углеводов или мононенасыщенных жиров). Прерывистое голодание, в свою очередь, также представлено немалым количеством диетических схем как периодического голодания (ограниченное количество калорий 2 раза в неде-

¹ В нашей стране данная «классическая» методика была разработана Ю.С. Николаевым, им же предложен термин «разгрузочно-диетическая терапия».

² Японский молекулярный биолог Е. Осуми в 2016 г. удостоен Нобелевской премии по медицине и физиологии за «открытие механизмов аутофагии».

лю, 5 дней без ограничения энергии и 2 дня с дефицитом энергии 75%, голодание через день, голодание в течение 24 ч после завтрака 3 дня подряд в неделю, очень низкокалорийное питание и др.), так и схем ПОВ (раннее, позднее) [6–8].

Наиболее популярными и широко применяемыми на сегодняшний день среди диетических вмешательств наряду с НКД считаются три режима ПГ.

1. Голодание через день, которое состоит из разгрузочного дня, чередующегося с днем, когда участники могут есть по своему желанию. Существует два основных варианта: с нулевой калорийностью и модифицированное голодание через день. В режиме с нулевой калорийностью в дни голодания можно употреблять напитки не содержащие калорий, тогда как модифицированное голодание через день позволяет потребление калорий в дни голодания от 20 до 30% от нормального диетического потребления.

2. Диета 5 : 2 — характеризуется чередованием нормального питания в течение 5 дней в неделю с голоданием (или пониженным потреблением калорий) в течение двух последовательных или не последовательных дней.

3. Питание, ограниченное по времени, при котором люди обычно голодают в течение 14–16 ч в день и потребляют пищу без ограничений в пределах 4–12-часовых периодов кормления [9, 10].

Лечебное голодание и кардиометаболические факторы риска

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ). Достоверным подтверждением МС считается наличие трех критериев: одного основного и двух дополнительных (см. таблицу).

Разгрузочно-диетическая терапия и диетические схемы ПГ за последнее время все чаще применяются в программах комплексного лечения ССЗ. Вместе с этим данные методики хорошо зарекомендовали себя и как самостоятельное нефармакологическое вмешательство для эффективной коррекции кардиометаболических факторов риска, о чем свидетельствует большое количество проведенных исследований, подтверждающих их пользу для здоровья человека. На некоторых из них мы остановимся в настоящем обзоре. Так, при изучении влияния 5-дневного голодания только на воде на маркеры МС и возрастного риска у 45 человек с нормальным весом наблюдалось снижение массы тела в среднем на 4,59 кг, уменьшение ОТ талии на 9,85 см и снижение индекса массы тела (ИМТ) на 1,64 кг/м². Уровень инсулина упал от исходного примерно в 2,8 раза ниже исходного уровня, а инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) снизился в общей сложности на 26%, в большей степени у женщин. После возобновления кормления на протяжении 1 мес. масса тела, ОТ и ИМТ все еще были ниже исходного уровня. Значительно снизилось АД, при этом диастолическое АД (ДАД) снижалось больше, чем систолическое АД (САД), и постепенно оба повышались до исходного уровня к 98 дню [12].

В другом исследовании с 8-дневным полным голоданием у 12 здоровых пациентов в возрасте 50,25 ± 14,18 года, не имеющих хронических заболеваний, наблюдалось снижение массы тела в среднем на 5,96 кг, ИМТ на 1,87 кг/м². Значения глюкозы после голодания сохранялись на уровне 3,66 ± 0,27 ммоль/л. Усиление кетогенеза является одним из определяющих факторов в поддержании не только физического, но и эмоционального благополучия. Концентрация кетоновых тел, таких как β-гидроксибутират (β-НВ), значительно увеличивается уже через несколько дней полного голодания. Они оказывают нейропротекторное действие за счет усиления митохондриального дыхания, обеспечивающего выработку АТФ. В частности, по завершении данного исследования показатель β-НВ в плазме крови составил 4,77 ± 0,7 ммоль/л (увеличился в 16 раз от исходного уровня). Для оценки интенсивности воспринимаемого стресса использовалась Шкала воспринимаемого стресса-10 (PSS-10). По результатам проведения PSS-10 было обнаружено, что 8-дневное голодание на воде снизило уровень воспринимаемого стресса с 23,83 ± 4,73 (классифицируется как высокий уровень стресса) до 12,76 ± 3,45 (граница умеренного и низкого уровня стресса) [13].

Влияние длительного полного голодания с последующим возобновлением диеты, состоящей исключительно из цельных растительных продуктов, на показатели сердечно-сосудистого риска и метаболического здоровья изучалось в проспективном исследовании, включавшем 48 пациентов с избыточным весом и ожирением (НГН < 6,99 ммоль/л и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 7% и ИМТ > 25 кг/м²), из которых 26 завершили протокол, средний возраст участников составлял

Влияние длительного полного голодания с последующим возобновлением диеты, состоящей исключительно из цельных растительных продуктов, на показатели сердечно-сосудистого риска и метаболического здоровья изучалось в проспективном исследовании, включавшем 48 пациентов с избыточным весом и ожирением (НГН < 6,99 ммоль/л и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 7% и ИМТ > 25 кг/м²), из которых 26 завершили протокол, средний возраст участников составлял

Критерии метаболического синдрома

Criteria for metabolic syndrome

Основной критерий	Центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин)
Дополнительные критерии	Уровень артериального давления >140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами Повышение уровня триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л Снижение уровня липопротеинов высокой плотности < 1,0 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин Повышение уровня липопротеинов низкой плотности > 3,0 ммоль/л Нарушенная толерантность к глюкозе — повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л Нарушенная гликемия натощак — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6.1 и < 7.0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет > 7.8 ммоль/л [11]

57 (42–68) лет. Критериями исключения из исследования были злокачественное новообразование, активное воспалительное и аутоиммунное заболевание, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника, инсульт или сердечный приступ в течение последних 90 дней. Средняя продолжительность полного голодания и повторного питания составила 17 и 8 дней, а минимальная продолжительность голодания и повторного питания — 10 и 5 дней соответственно. В конце голодания наблюдалось клинически значимое снижение массы тела в среднем на 9 кг, ОТ на 7,1 см и ИМТ на 3,2 кг/м². В конце возобновления питания сохранялось достоверное снижение массы тела в среднем на 7,3 кг, ОТ на 5,7 см и ИМТ на 2,5 кг/м². Показатели АД в конце голодания снизились: САД в среднем на 14 мм рт. ст., ДАД в среднем на 3 мм рт. ст., а в конце возобновления питания регистрировалось снижение в среднем САД на 13 мм рт. ст., ДАД на 6 мм рт. ст. от исходного значения. Показатели глюкозы и инсулина клинически значимо снизились с 4,94 ммоль/л и 40,2 пмоль/л исходно до 4,13 ммоль/л и 36 пмоль/л в конце голодания и увеличились до 5,55 ммоль/л и 75,3 пмоль/л в конце возобновления питания. Данные показатели использовались для оценки индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Соответственно, медиана НОМА-IR (инсулин натощак (мкМЕ/л) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5) снизилась с 1,4 на исходном уровне до 1,1 в конце голодания, а затем увеличилась до 3,1 в конце возобновления питания и была значимой в обоих случаях. Наблюдалось также клинически значимое снижение общего холестерина (ОХ) от умеренно повышенного исходного уровня (5,67 ммоль/л) до нормального в конце возобновления питания (4,87 ммоль/л). Вместе с этим отмечено значительное снижение уровня ЛПНП от исходного уровня до завершения возобновления питания на 0,75 ммоль/л, а у участников с исходным уровнем ЛПНП > 3,11 ммоль/л на 0,92 ммоль/л. Показатели ЛПВП от исходного уровня в конце возобновления питания снизилось на 0,09 ммоль/л, а ТГ и ЛПОНП увеличились на 0,62 ммоль/л и 0,3 ммоль/л соответственно [14].

В другом исследовании, включавшем 40 участников, 38 завершили лечение полным голоданием с возобновлением питания, а 33 из числа последних завершили полный протокол исследования, включая 6-недельный последующий визит к врачу. Из 38 участников, завершивших исследование, — 31 женщина, средний возраст — 60 (52–65) лет. Средняя продолжительность полного голодания и повторного питания составила 14 и 6 дней соответственно, а минимальная — 10 дней с периодом возобновления питания не менее половины продолжительности голодания. Далее следовало соблюдение диеты «без SOS» (соли, масла и сахара), состоящей исключительно из цельных растительных продуктов, с последующим посещением врача в среднем через 45 (43–50) сут. В конце голодания наблюдалось клинически значимое снижение показателей массы тела, ИМТ, ОТ, которое сохранялось и при посещениях после возобновления питания. При визите к врачу через 45 суток расчетные

различия по массе тела, ИМТ и ОТ также сохранялись значимыми и составили в среднем –7,52 кг, –2,70 кг/м² и –6,58 см соответственно, как и клинически значимое снижение медианы САД и ДАД. При этом расчетные различия САД и ДАД составили в среднем –7,68 мм рт. ст. и –2,44 мм рт. ст. соответственно. При посещении в конце голодания наблюдалось достоверное снижение медианного уровня глюкозы, инсулина и НОМА-IR и их последующее увеличение при посещении в конце возобновления питания. Так расчетная разница в значениях НОМА-IR между визитами в конце голодания и исходными посещениями составила в среднем –0,58, которая увеличилась в конце возобновления питания на 0,54 выше исходного посещения и на 1,12 выше, чем в конце голодания. Однако расчетная разница НОМА-IR между посещениями через 45 суток и в конце возобновления питания значительно снизилась и составила в среднем –0,63. Наблюдались достоверные различия с исходными показателями в медиане ОХ и ЛПНП при наблюдениях в конце возобновления питания, расчетные различия составили в среднем –0,51 ммоль/л и –0,59 ммоль/л соответственно, и –0,35 ммоль/л и –0,34 ммоль/л соответственно через 45 суток. Средние значения ЛПВП оставались в пределах нормального референсного интервала (> 1,01 ммоль/л) на протяжении всего исследования. Наблюдалось значительное увеличение ЛПОНП и ТГ между посещениями в конце возобновления питания и исходным уровнем, но не было различий между посещениями через 45 суток и исходным уровнем. В данном исследовании также рассчитывался индекс стеатоза печени, который является предиктором метаболических заболеваний и указывает на повышенный риск развития СД2 независимо от резистентности к инсулину. По сравнению с исходным уровнем наблюдалось снижение медианного индекса стеатоза печени в каждый момент наблюдений. В частности, наблюдались достоверные различия с исходными показателями и через 45 суток, расчетные различия составили –11,8 [15].

Таким образом, полное голодание (голодание только на воде) несомненно влияет на кардиометаболические факторы риска. Причем, если эффекты в части касающейся массы тела и АД очевидны уже непосредственно после завершения голодания и могут сохраняться от 1,5 до 3 мес., то позитивных изменений углеводного, липидного, пуринового обменов в полной мере стоит ожидать в течение 1,5 мес. после завершения восстановительного периода полного голодания. При этом выраженность метаболических улучшений напрямую зависит от сроков проведения РДТ и соблюдения определенных диетических ограничений по завершению восстановительного периода.

Рассматривая схемы ПГ, одним из наиболее показательных, ввиду значительного числа обследованных, нам представляется годичное наблюдательное исследование 1422 пациентов, участвовавших в программе ПГ по Бухингеру, которая состоит из периодов голодания продолжительностью от 4 до 21 дня. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от продолжитель-

ности периода голодания 5 ± 2 , 10 ± 2 , 15 ± 2 и 20 ± 2 дня. Протокол включал ежедневный клинический мониторинг, потребление 2–3 л воды в день и 200–250 ккал пищи (25–35 г углеводов) на человека в день. Как и ожидалось, масса тела и ИМТ показали клинически значимое снижение во всех 4 группах. Потеря массы тела увеличивалась с увеличением продолжительности периода голодания и варьировала от $3,2 \pm 0,0$ кг до $8,6 \pm 0,3$ кг в зависимости от группы голодания. Окружность талии также клинически значимо уменьшилась в зависимости от группы голодания от $4,6 \pm 0,1$ см до $8,8 \pm 0,8$ см соответственно. Уменьшение массы тела и ОТ было достоверно выше у мужчин во всех группах по сравнению с женщинами. Средние значения САД для всей когорты клинически значимо снизились со $131,6 \pm 0,7$ до $120,7 \pm 0,4$ мм рт. ст. и ДАД с $83,7 \pm 0,4$ до $77,9 \pm 0,3$ мм рт. ст. Достоверное снижение САД и ДАД было более выраженным в группах пациентов, голодавших дольше (без гендерных различий), стабилизируясь для всей когорты на уровне около 120/78 мм рт. ст. Значения глюкозы достоверно снизились без различий в продолжительности периода голодания и стабилизировались в среднем на уровне 4,7 ммоль/л. Отмечено значимое снижение HbA1c, которое варьировало в зависимости от продолжительности голодания по группам от $1,2 \pm 0,1$ до $2,6 \pm 0,5$ ммоль/моль. Голодание достоверно снижало уровень ТГ во всех группах в среднем на 0,44 ммоль/л, причем их показатели в конце голодания были одинаковыми во всех группах — $1,1 \pm 0,0$ ммоль/л. Для всей когорты снижение ОХ составило $0,7 \pm 0,0$ ммоль/л, ЛПВП — $0,2 \pm 0,0$ ммоль/л, ЛПНП — $0,3 \pm 0,0$ ммоль/л, было значимым и более значительным в группах пациентов, которые голодали дольше. Голодание не повлияло на соотношение ЛПНП/ЛПВП [16].

Проведенный сравнительный метаанализ, объединивший 24 исследования ($n = 1768$), наиболее популярных на сегодняшний день диетических режимов ПГ (голодания через день и его модификация, диета 5 : 2, ПОВ) по снижению и управления массой тела с НКД, показал их сопоставимость и эффективность. Периоды диетического вмешательства варьировали от 2 до 26 нед. Комплаентность в целом была высокой ($> 80\%$) в исследованиях продолжительностью до 3 мес., а в долгосрочных исследованиях более 3 мес. приверженность составляла $< 73\%$. Возраст участников колебался от 23 ± 1 до $68 \pm 2,7$ года, ИМТ колебался от $21,7 \pm 0,8$ кг/м² до $39,5 \pm 6,0$ кг/м². Голодание через день и его модификация вызывали потерю массы тела в диапазоне от 0,77 до 12,97%, тогда как диета 5 : 2 — от 1,70 до 7,97%, а ПОВ — от 0,95 до 8,60%. Степень потери массы тела, достигнутая в диетических группах (голодания через день, диеты 5 : 2 и ПОВ), статистически не отличалась друг от друга. Также метарегрессионный анализ показал, что потеря массы тела статистически не отличалась при сравнении режимов ПГ и НКД [10].

В другом метаанализе рандомизированных контролируемых исследованиях также сравнивались эффекты трех типов диет ПГ (голодания через день, диеты 5 : 2

и ПОВ) с НКД на антропометрические и кардиометаболические маркеры риска у внешне здоровых взрослых, с нормальной, избыточной массой тела или ожирением. Исследование объединило 28 исследований ($n = 2043$). Периоды диетических вмешательств варьировали от 2 до 52 нед. Средний возраст участников варьировал от 27 до 68 лет, а средний ИМТ от 22 до 40 кг/м². По антропометрическим данным (масса тела, ИМТ, ОТ) не было обнаружено существенных различий между диетическими схемами ПГ и НКД. Однако диета ПОВ показала большее влияние на эффект снижения массы тела, жировой массы, безжировой массы и ОТ, чем НКД, тогда как голодание через день и диета 5 : 2 достигли сопоставимых с НКД значений. Значения САД и ДАД значительно снизились, но существенно не отличались в группах между диетами ПГ и НКД, кроме этого, ни одна из диет ПГ по отдельности по данным показателям существенно не отличалась от НКД. По лабораторным данным между диетами ПГ и НКД показатели глюкозы, инсулина, НОМА-IR, концентрации сывороточных липидов и липопротеинов не различались. Однако голодание через день больше улучшило показатели НОМА-IR, чем НКД [17].

Прерывистое голодание является эффективной альтернативной стратегией НКД для снижения уровня HbA1c и сравнимо с постоянным ограничением энергии у пациентов с СД 2-го типа. Так в рандомизированном исследовании, включавшем 137 участников с СД 2-го типа, были выделены 2 группы с параллельным питанием: диета 5 : 2 с ограничением энергии (500–600 ккал/сут) соблюдалась 2 дня подряд в неделю (участники соблюдали обычную диету в течение остальных 5 дней); НКД (1200–1500 ккал/сут) в течение 7 дней в неделю в течение 12 мес. Анализ лабораторных данных показал одинаковое снижение среднего уровня HbA1c в обеих группах. Кроме того, не выявлено существенных различий в уровнях глюкозы натощак, липидов и в целом в общей оценке эффекта лечения через 12 мес. [18]. Похожие результаты — отсутствие преимущества ПГ в сравнении с НКД — показал проведенный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований влияния различных форм ПГ на показатели HbA1c и НГН у пациентов с СД2. Тем не менее, по мнению авторов, в качестве профилактической диеты у людей с МС, особенно в возрастной группе старше 60 лет, ПГ может использоваться, поскольку оно хорошо работает в долгосрочной перспективе для достижения контролируемого уровня сахара [6].

Как отмечено в представленных выше исследованиях, будь то полное голодание или ПГ, при достижении позитивного результата по снижению массы тела закономерно регистрируется и снижение АД. В рандомизированном контролируемом исследовании ($n = 70$) определялась эффективность диет ПОВ (16/8) и НКД в отношении метаболических биомаркеров и контроля массы тела среди взрослых пациентов с МС в возрасте 18–65 лет, ИМТ > 27 кг/м². Всем участникам необходимо было придерживаться диетического режима с сокращением обычного потребления энергии на 25% в течение 12-недельного периода вмешательства

и поддерживать свой обычный образ жизни без каких-либо изменений в уровне физической активности. На 12-й неделе в группах с ПОВ и НКД наблюдалось достоверное снижение САД с $131,88 \pm 2,49$ до $124,53 \pm 2,11$ мм рт. ст., а ДАД с $83,97 \pm 1,36$ до $79,22 \pm 1,15$ мм рт. ст. и САД с $140,73 \pm 2,69$ до $127,73 \pm 1,85$ мм рт. ст., а САД с $89,06 \pm 1,66$ до $80,85 \pm 0,95$ мм рт. ст. соответственно. При этом межгрупповых различий в изменениях АД не установлено. Среди других показателей метаболического здоровья на 12-й неделе в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение количества телесного жира примерно на 5,5 и 4 кг соответственно, и ОТ и ИМТ, а также показателей ОХ, ТГ, ЛПНП, глюкозы натощак, и HbA1c, но также без межгрупповых различий. При этом НОМА-IR значительно снизился только в группе ПОВ [19].

Изменение показателей АД отмечено в ходе наблюдения за пациентами с ГБ ($n = 137$), находившихся на 11-дневном неполном голодании на глюкозе (с приемом глюкозы (50 г/сутки), малыми порциями в период бодрствования, без ограничения приема воды). Исходно избыточная масса тела регистрировалась у 96,3% пациентов. Медикаментозное лечение отменялось постепенно в течение 1–4 дней. При средней потере массы тела $9,3 \pm 0,35$ кг на момент завершения голодания отмечено снижение АД — среднесуточной величины (у больных ГБ I и II стадий на 19/13 и 16/9 мм рт. ст. соответственно) [20].

Механизм, с помощью которого лечебное голодание снижает АД, может быть обусловлен повышением парасимпатической активности, вызванной нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF), а также повышением экскреции норадреналина и повышенной чувствительностью к инсулину и натрийуретическим пептидам. В свою очередь, BDNF стимулирует холинергические нейроны к высвобождению ацетилхолина, который через блуждающий нерв контролирует сердечную функцию в синоатриальном узле, вызывая снижение частоты сердечных сокращений и АД [21]. Принимая во внимание тот факт, что при повышении САД на каждые 20 мм рт. ст. выше нормы риск сердечно-сосудистых событий удваивается, а на каждый 1 кг потери массы тела ожидается снижение АД примерно на 1 мм рт. ст., применение любых диетических вмешательств, приводящих к снижению массы тела, у пациентов с избыточной массой тела можно считать оправданным [21, 22]. У гипертоников с нормальной массой предпочтительны другие меры, такие как DASH-диета (система питания, разработанная для поддержания в норме уровня АД, за счет уменьшения потребления натрия (< 1500 мг/день) и увеличения калия, кальция, магния). Длительное соблюдение ПГ — это эффективный способ похудеть и тем самым повлиять на АД. Однако замечено, что польза для здоровья сердечно-сосудистой системы сохраняется только до тех пор, пока продолжается ПГ. Давление возвращается к исходным значениям после завершения диеты [21].

В целом представленные выше исследования показали, что схемы ПГ (голодания через день, диета 5 : 2, ПОВ) и некоторые другие диетические ограничения достаточ-

но эффективны в отношении коррекции кардиометаболически нарушений. Кроме того, они сравнимы по эффективности с традиционными гипокалорийными диетами и являются их альтернативой для снижения и управления весом, особенно в отдаленной перспективе.

Лечебное голодание и факторы, влияющие на старение

Помимо выраженного корригирующего влияния на кардиометаболические факторы риска, голодание способствует увеличению продолжительности жизни и подавлению онкогенеза. Основные факторы, влияющие на старение, включают: 1) окислительное повреждение белков, ДНК и липидов; 2) воспаление; 3) накопление дисфункциональных белков и органелл; 4) повышенный уровень глюкозы, инсулина и IGF-1 [23].

Согласно «свободнорадикальной теории старения» Д. Хармана старение связано с окислительным повреждением, когда активные формы кислорода (супероксид, перекись водорода и др.) — побочные продукты окислительного фосфорилирования в митохондриях — повреждают ДНК, липиды и белки, что приводит к ускоренному биологическому старению. Современная теория связывает старение с окислительным стрессом в целом. Имеющиеся данные как доклинических, так и клинических исследований, указывают на то, что ограничение калорий приводит к снижению скорости метаболизма. Этот феномен, называемый метаболической адаптацией, связан с меньшим окислительным повреждением ДНК. Так в ходе двухлетнего рандомизированного клинического исследования у здоровых людей, не страдающих ожирением, проверялось влияние ограничения калорий на способность уменьшать системные окислительные повреждения. Установлено, что ограничение калорий примерно на 15% за 2-летний период привело к потере веса в среднем на 8,7 кг. Измеренная в группе с ограничением калорий 24-часовая затрата энергии значительно снизилась по сравнению с исходным уровнем через 1 и 2 года. При этом достоверно значимое снижение абсолютного расхода энергии наблюдалось во время сна примерно на 10%, что указывает на устойчивую метаболическую адаптацию в ответ на снижение массы тела. Данное обстоятельство также объясняется снижением внутренней температуры тела, зарегистрированным в ночное время (адаптивный термогенез) в стадии поддержании веса на 2-м году наблюдений. Через год наблюдений метаболическая адаптация была связана с более значительным снижением уровня лептина (пептидного гормона, регулирующего энергетический обмен, который преимущественно вырабатывается жировыми клетками и энтероцитами в тонкой кишке). Через 2 года связь метаболической адаптации с лептином уже не была значимой, а характеризовалась прежде всего значительным снижением активности щитовидной железы (Т3, Т4) и индикаторов уровня окислительного стресса (F2-изопростана). Экскреция F2-изопростана с мочой, отражающая продукцию активных форм кислорода, была значительно снижена после фазы потери массы тела и оставалась

значительно ниже исходного уровня после 2-го года [24]. Стоит отметить, что митохондриальные эффекты избытка ТЗ включают активные формы кислорода и повреждение ДНК и считаются ускорителями старения. В ряде исследований в человеческих популяциях показана благоприятная роль низкого метаболизма гормонов щитовидной железы на здоровье и продолжительность жизни, что позволяет рассматривать ТЗ как маркер долголетия [25, 26]. В рандомизированном контролируемом исследовании со строгим голоданием через день показано, что даже его кратковременное 4-недельное применение достаточно для снижения уровня циркулирующего ТЗ без нарушения функции щитовидной железы, а уровень β -НВ был повышен даже в дни без голодания. Кроме того, в дни голодания истощалось количество метионина — аминокислоты, способствующей старению [27]. Высокий уровень β -НВ во время голодания имеет особое значение, поскольку β -НВ является специфическим ингибитором деацетилаз гистонов класса I, способствует защите от окислительного стресса и является важным фактором против старения. Антивозрастные эффекты полного голодания по многим параметрам схожи с таковыми при ПГ и диетах с ограничением калорий. Так в исследовании с 5-дневным полным голоданием отмечено достоверное снижение ТЗ без нарушения функции щитовидной железы. Вместе с этим после 5-дневного голодания содержание кетоновых тел увеличилось на 95,2% (уровень β -НВ увеличился в 51 раз, а уровень ацетоацетата — более чем в 30 раз) [12].

В 2000 г. К. Франчески дополнил общую «теорию старения» гипотезой «воспалительного старения», основанную на том, что старение многих организмов, включая человека, сопровождается повышением уровня воспалительных маркеров в крови, клетках и тканях. Это хроническое, не связанное с наличием инфекционного агента, а в первую очередь обусловленное эндогенными причинами, вялотекущее (субклиническое или бессимптомное) воспаление ассоциируется со старением [28]. Биомаркерами «воспалительного старения» считаются повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов (интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и факторов свертывания крови. К возраст-ассоциированным заболеваниям, в основе которых лежат провоспалительные реакции, относятся диабет, остеопороз, атеросклероз и др. В рандомизированном контролируемом исследовании изменения показателей СРБ наблюдались после трех последовательных циклов ПГ (с низким содержанием калорий, сахара и белка, но с высоким содержанием ненасыщенных жиров) в течение 5 дней подряд в месяц в течение 3 мес. Установлено, что СРБ не снижался у субъектов с уровнем ниже 1 мг/л, но снижался на $1,6 \pm 1,3$ мг/л и возвращался к нормальным уровням у большинства субъектов с исходным уровнем СРБ выше 1 мг/л [29]. Вместе с этим в краткосрочной перспективе, по данным исследований по программе как ПГ по Бухингеру, так и полного голодания, непосредственно во время голодания возможно повышение уровня

СРБ, которое, как правило, не превышает предела нормальных значений ($< 5,0$ мг/л), с дальнейшим значимым снижением СРБ в отдаленной перспективе. Подобное кратковременное умеренное повышение СРБ объясняется временным увеличением циркулирующих уровней катехоламинов [14–16].

В 2-летнем рандомизированном контролируемом исследовании в группе пациентов, не страдающих ожирением, с 25% ограничением калорий потеря массы тела достигла $11,7 \pm 0,7\%$ на 1-м году исследования и сохранялась $10,4 \pm 0,4\%$ на 2-м году. При этом установлено, что наряду с достоверным снижением ТЗ и высокочувствительного СРБ на 1-м и 2-м годах исследования имело место снижение ФНО- α , которое достигло достоверных значений на 2-м году исследования [26]. Значительное ингибирование экспрессии воспалительных факторов, таких как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 наблюдалось в исследовании с 5-дневным голоданием только на воде [30]. В рандомизированном контролируемом исследовании продолжительностью более 6 мес. со строгим голоданием через день, уменьшением потребления калорий за неделю в среднем на 37,4%, помимо значимого снижения ТЗ от исходного уровня (отличий ТТГ и Т4 от исходного уровня не было, что свидетельствовало о нормальной функции щитовидной железы), наблюдалось снижение уровня маркера возрастных заболеваний и воспаления — молекул клеточной адгезии (ICAM-1). Как известно, ICAM-1 в низкой концентрации находится на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. При стимуляции цитокинами (ИЛ-1, ФНО- α) экспрессия ICAM-1 резко увеличивается. Повышенный уровень растворимых форм ICAM-1 выявлен при многих возраст-ассоциированных заболеваниях [27].

Другими потенциальными источниками биомаркеров старения, неразрывно связанного с процессами воспаления в организме, являются изменения в иммунной системе, так как хроническое воспаление может повышать риск ССЗ, болезней печени, почек, легких, ревматических болезней и инфекций и является маркером сниженной продолжительности жизни. Как известно, CD4+Т-клетки (Т-хелперы) посредством продукции цитокинов и ИЛ запускают реакцию клеточного иммунного ответа. В ряде ситуаций способствуют развитию аллергических реакций, воспалительных процессов и аутоиммунных заболеваний. В ответ на чужеродный антиген CD8+Т-клетки (Т-киллеры) производят цитокины и цитолитические ферменты, которые в конечном итоге приводят к апоптозу инфицированных и дисфункциональных клеток-мишеней. CD8+Т-клетки являются важнейшим компонентом адаптивной иммунной системы и играют важную роль в иммунной защите от внутриклеточных патогенов, таких как вирусы и бактерии, а также от опухолей. Центральные регуляторы иммунного ответа Трег-клетки контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-киллеров). В ходе исследования с 5-дневным полным голоданием отмечено, что количество пан-Т-клеток, CD4+Т-клеток,

CD8+Т-клеток и В-клеток уменьшалось. В то время как частота Трег-клеток значительно увеличивалась во время голодания и превышала исходный уровень через 3 мес. после возобновления питания. Это важное преимущество, поскольку Трег-клетки, являясь ключевым звеном супрессии иммунного ответа, обеспечивают противовоспалительный эффект [12].

В другом исследовании с 5-дневным полным голоданием показано подавление воспалительной реакции у больных с рассеянным склерозом, которое подтверждалось снижением человеческого антигена дифференцировки моноцитов CD14+ в протеомных показателях мочи. Как известно, моноциты CD14+/CD16+ наряду с нейтрофилами крови и микроглиальными клетками мозга являются аналогом моноцит/макрофагальной системы в мозге, которые участвуют в развитии системного неинфекционного воспаления в организме человека. Было показано, что среди 16 идентифицированных белков мочи, связанных с воспалением во время периода голодания, CD14+ продемонстрировал значительное снижение. При этом на фоне снижения массы тела отмечено значительное снижение уровня лептина в крови. Лептин участвует в активации CD14+, а его высокий уровень рассматривается как клинико-лабораторный маркер риска многих возраст-ассоциированных заболеваний [30].

Среди основных эффектов голодания, связанных со старением и болезнями, выявляются изменения уровней биомаркеров старения, таких как IGF-1 и белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), глюкозы и инсулина. Изучение роли IGF-1 в долголетию человека показало, что у потомков долгожителей имелась относительно более низкая биологическая активность циркулирующего IGF-1 по сравнению с потомками контрольной группы, которая была обратно пропорциональна чувствительности к инсулину. Эти данные подтверждают роль системы IGF-1/инсулин в модуляции процесса старения человека [31]. Как известно, повышенный уровень IGF-1 блокирует фактор транскрипции генов, тем самым блокируя апоптоз, замедляя обновление клеток, приводя к сокращению количества стволовых клеток и их старению, и является фактором, ограничивающим продолжительность жизни, а также фактором риска развития онкологических заболеваний. Дополнительным эффектом голодания на клетки человека, которое можно рассматривать как потенциально «антивозрастное», является ингибирование мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), влияющих на клеточный рост и выживание, поскольку комплекс mTOR активируется преимущественно факторами роста. Отмечено, что при голодании у людей регистрируется выраженное снижение циркулирующего IGF-1, аналогичное наблюдениям на доклинических моделях. Данный эффект голодания в основном обусловлен ограничением белка, а также ограничением калорий, поскольку снижение уровня инсулина во время голодания способствует снижению IGF-1. Кроме того, голодание вызывает изменения в белках, связывающих IGF-1, приводя к повышению IGFBP-1, основного сывороточного носителя IGF-1, который частич-

но сдерживает его биологическую активность [32, 33]. Так, в частности, у людей пять дней голодания вызывают снижение уровня IGF-1 более чем на 60% и пятикратное или более увеличение уровня IGFBP-1 [23, 32]. В другом исследовании с 5-дневным полным голоданием наблюдалось снижение уровня инсулина в 2,8 раза ниже исходного значения, уровень IGF-1 снизился в общей сложности на 26%, больше у женщин, чем у мужчин [12]. Только диетические ограничения у здоровых людей, если не снижается потребление белка, не влияют на уровни общего и свободного IGF-1. Снижение массы тела, вызванное физическими упражнениями, также не сопровождается снижением уровней IGF-1 в сыворотке крови [34]. В рандомизированном контролируемом исследовании изменения показателей IGF-1 наблюдались после трех последовательных циклов диеты ИГ (с низким содержанием калорий, сахара и белка, но с высоким содержанием ненасыщенных жиров), в течение 5 дней подряд в месяц за период 3 мес. Отмечено, что уровни IGF-1 у субъектов с исходным уровнем выше 225 нг/мл были снижены на $55,1 \pm 45,6$ нг/мл, что почти в четыре раза больше, чем снижение на $14,1 \pm 39,9$ нг/мл, наблюдаемое у участников с исходной концентрацией IGF-1 ниже 225 нг/мл [29].

В 4-х дневном рандомизированном контролируемом исследовании ПОВ (еда с 08:00 до 14:00, 6-часовой период приема пищи) изучалось в т.ч. влияние времени приема пищи на экспрессию генов, связанных с долголетием (SIRT1, mTOR) и аутофагией (LC3A, ATG12). SIRT1 — ген, кодирующий белок сиртуин-1, расположенный преимущественно в клеточном ядре, который влияет на клеточную регуляцию, способствует секреции и действию инсулина; регулирует жировой обмен; защищает от воспаления, окислительного стресса и повреждения ДНК; повышает стабильность теломер; и продлевает продолжительность жизни. LC3A кодирует важный структурный компонент аутофагосомных мембран. Белок, связанный с аутофагией, LC3A, участвует в формировании аутофагосомных вакуолей (аутофагосом). Белок, связанный с аутофагией — ATG12 — участвует в апоптозе. Исследование показало, что ПОВ достоверно повышало уровни SIRT1 на $10 \pm 3\%$ и LC3A на $22 \pm 5\%$ утром и повышало уровни mTOR на $9 \pm 3\%$ вечером. Ген аутофагии ATG12 также был повышен на $5 \pm 2\%$ вечером, но этот эффект не был значимым. Среди других результатов, полученных в ходе данного исследования, необходимо отметить достоверное повышение уровня BDNF на $2,46 \pm 1,34$ нг/мл (кодируемый геном BDNF, относящийся к нейротрофинам, веществам, стимулирующим и поддерживающим развитие нейронов), тогда как ожидаемое снижение IGF-1 и IGFBP-1, связанных с риском развития рака и старением, не достигло статистической значимости [35].

Таким образом, практически все известные схемы лечебного голодания можно рассматривать как потенциально «антивозрастные». Данные, полученные на доклинических моделях, подтверждаются многочисленными клиническими исследованиями. В этой связи модуляция

аутофагии в терапевтических целях посредством голодания остается многообещающей стратегией лечения возраст-ассоциированных патологий человека.

Голодание и рак — перспективы клинического применения

В настоящее время в клинической практике диетические подходы, основанные на голодании, которые используются в онкологии, включают голодание только на воде и диеты ИГ — режим питания с очень низким содержанием калорий (обычно от 300 до 1100 ккал в день). Последние выглядят предпочтительнее с учетом их лучшей переносимости у данной категории больных. Эти диетические схемы с целью подавления онкопатологии применяются преимущественно в комбинации со стандартными методами лечения и обладают высоким потенциалом для обеспечения «безраковой» выживаемости пациентов. Многие типы раковых клеток не способны приспособиться и выжить в токсичной среде с дефицитом питательных веществ, возникающей в результате сочетания голодания и химиотерапии. Применение диет ИГ повышает устойчивость к химиотерапии нормальных, но не раковых клеток, и способствуют регенерации нормальных тканей, что может помочь предотвратить вредные и потенциально опасные для жизни побочные эффекты химиотерапевтического лечения. Голодание заставляет здоровые клетки переходить в режим медленного деления и высокой защиты, который защищает их от токсического воздействия противораковых препаратов, одновременно повышая чувствительность различных типов раковых клеток к этим препаратам. При этом ключевым механизмом, с помощью которого голодание повышает переносимость химиотерапии, считается подавление IGF-1 [36].

В изучении механизмов, влияющих на онкогенез у долгожителей и обеспечивающих защиту от рака, рассматриваются низкие показатели IGF-1, и высокие уровни противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 и TGF-бета (белок, трансформирующий фактор роста бета, действует как антипролиферативный фактор в нормальных эпителиальных клетках и на ранних стадиях онкогенеза), которые, в свою очередь, сходятся на опухолевом супрессоре p53 и приводят к защите от рака [37]. В этой связи лечебное голодание имеет потенциал для применения в профилактике рака. Вместе с этим было замечено, что в ряде популяций людей с тяжелым дефицитом IGF-1, вызванным дефицитом рецепторов гормона роста, рак развивается редко. Так в 22-летнем наблюдении за группой из 90 человек с мутациями в гене рецептора гормона роста, приводящими к тяжелому дефициту рецептора гормона роста IGF-1, отмечено только одно несмертельное злокачественное новообразование и не наблюдалось случаев диабета [38]. В другом исследовании в группе из 222 человек с врожденным дефицитом IGF-1 ни у одного из пациентов не диагностирован рак, тогда как среди 338 родственников первой и второй степени родства у 9–24% в анамнезе имели место злокачественные новообразования [39].

Накопление клинических данных подтвердило положительный эффект полного (влажного) голодания и диет ИГ в сочетании с противоопухолевой терапией. Первое завершённое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, оценивающее влияние диеты ИГ на токсичность и эффективность химиотерапии у 131 онкологической пациентки с HER2-негативным раком молочной железы II/III стадии, без диабета и с ИМТ > 18 кг/м² показало, что диеты ИГ в течение 3 дней до и во время неoadъювантной химиотерапии достоверно снижают, по сравнению с контрольными пациентами, уровень инсулина, глюкозы и IGF-1 в плазме, которые являются одними из медиаторов воздействия голодания на раковые клетки, поскольку эти факторы могут способствовать росту и предотвращать апоптоз. Диета представляла собой 4-дневную растительную диету с низким содержанием аминокислот, (включая супы, бульоны, чай и другие жидкости). Потребление калорий составляло 1200 ккал в день в первый день, затем 200 ккал в течение следующих трех дней (при этом сложные углеводы обеспечивали более 80% энергии). Это же исследование свидетельствует, что диеты ИГ уменьшают вызванное химиотерапией повреждение ДНК в Т-лимфоцитах и усиливают эффекты неoadъювантной химиотерапии у пациентов с ранним раком молочной железы. Хотя интенсивность γ -H2AX (фосфорилированного белка, участвующего в репарации ДНК) увеличилась через 3 ч после химиотерапии в обеих группах для каждого типа клеток, повреждения ДНК после химиотерапии было значительно меньше в CD45⁺ CD3⁺ Т-лимфоцитах у пациентов на диете ИГ по сравнению с пациентами, использующими обычную диету. Рентгенологически полный или частичный ответ в 3 раза чаще наблюдался у пациентов, использующих диеты ИГ. При этом, чем больше циклов диеты ИГ было завершено, тем больше пациентов имели полный или частичный радиологический ответ на терапию. Более того, патологический ответ Миллера и Пейна 4/5, указывающий на 90–100% потерю опухолевых клеток, чаще встречался у пациентов, использующих диеты ИГ. Результаты исследования свидетельствуют, что голодание в качестве дополнения к химиотерапии безопасно и хорошо переносится. Токсичность III/IV степени, оцениваемая во время всех циклов химиотерапии, существенно не отличалась между группами. Токсичности V степени не наблюдалось [40].

Другие небольшие клинические, в том числе рандомизированные исследования оценили потенциал голодания для улучшения лечения рака, и их результаты в целом соответствовали результатам представленного выше исследования. Исследованию и наблюдению подвергались пациенты преимущественно с раком молочной железы, реже — раком предстательной железы, яичников, матки, легких и аденокарциномой пищевода [40–42]. Еще одно исследование показало, что диета ИГ улучшает противоопухолевый иммунитет у больных с колоректальным раком за счет ингибирования IgA⁺ В-клеток, и с учетом ее терапевтической безопасности имеет неплохие перспективы в качестве адъювантной терапии колоректального

рака [43]. Проведенный системный обзор и метаанализ показали, что голодание в сочетании с химиотерапией осуществимо, безопасно, переносимо и не усиливает побочные эффекты, вызванные химиотерапией. Однако из-за небольшого количества публикаций по этой теме подтвердить в полной мере эффективность лечебного голодания во время химиотерапии не представляется возможным. Поэтому изучение данной проблемы считается оправданным, а дальнейшие крупные рандомизированные исследования помогут пролить свет на потенциальные преимущества терапевтического голодания у конкретных групп пациентов [42].

Обобщенные данные литературы свидетельствуют, что полное голодание (голодание только на воде) улучшает здоровье и может помочь мотивировать пациента к здоровому образу жизни. Лечебные эффекты разгрузочно-диетической терапии по многим параметрам похожи на лечебные эффекты диет с ограничением калорий, прерывистого голодания и других диетических ограничений, а в краткосрочной перспективе могут их превосходить. Вместе с этим схемы прерывистого голодания достаточно эффективны в отношении коррекции кардиометаболических нарушений и сравнимы по эффективности с традиционными гипокалорийными диетами и являются их альтернативой для снижения и управления весом, особенно в отдаленной перспективе. Методики полного голодания, низкокалорийного питания и прерывистого голодания являются эффективными нефармакологическими вмешательствами для коррекции кардиометаболических нарушений, способствующими увеличению продолжительности жизни и подавлению онкогенеза, их целесообразно рассматривать в рамках единой лечебно-профилактической стратегии широкого спектра возраст-ассоциированной патологии человека. Их взаимозаменяемость и/или комбинированное применение, позволяют расширить возможности лечащего врача в рамках индивидуальной программы модификации пищевого поведения пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell. Res.* 2014;24(1):9–23. DOI: 10.1038/cr.2013.169
- Klionsky D.J., Petroni G., Amaravadi R.K., Baehrecke E.H., Ballabio A., Boya P. et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 2021;40(19):e108863. DOI: 10.15252/embj.2021108863
- Silveira Rossi J.L., Barbalho S.M., Reverete de Araujo R., Bechara M.D., Sloan K.P., Sloan L.A. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2022;38:e3502. DOI: 10.1002/dmrr.3502
- Максимов В.А. Разгрузочно-диетическая терапия заболеваний органов пищеварения. В кн.: Немедикаментозные методы лечения заболеваний органов пищеварения. М. Адамант. 2018:289–339. [Maksimov V.A. Fasting-dietary therapy for diseases of the digestive system. In: Non-drug methods for treating diseases of the digestive system. M. Adamant. 2018:289–339. (In Russian)].
- Берковская М.А., Гурова О.Ю., Хайкина И.А., Фадеев В.В. Питание, ограниченное по времени, как новая стратегия терапии ожирения и коморбидных состояний. *Проблемы эндокринологии.* 2022;68(4):78–91. [Berkovskaya M.A., Gurova O.Y., Khaykina I.A., Fadeev V.V. Time-restricted eating as a novel strategy for treatment of obesity and its comorbid conditions. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(4):78–91. (In Russian)]. DOI <http://dx.doi.org/10.14341/probl13078>
- Sharma S.K., Mudgal S.K., Kalra S., Gaur R., Thakur K., Agarwal R. Effect of intermittent fasting on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *touchREV Endocrinol.* 2023;19(1):25–32. DOI: 10.17925/EE.2023.19.1.25
- Shazman S. Understanding type 2 diabetes mellitus risk parameters through intermittent fasting: a machine learning approach. *Nutrients.* 2023;15(18):3926. DOI: 10.3390/nu15183926
- Naouf E., Achkar A., Mitri J. Intermittent fasting and its effects on weight, glycemia, lipids, and blood pressure: a narrative review. *Nutrients.* 2023;15(16):3661. DOI: 10.3390/nu15163661
- Aragon A.A., Schoenfeld B.J. Does timing matter? A narrative review of intermittent fasting variants and their effects on bodyweight and body composition. *Nutrients.* 2022;14(23):5022. DOI: 10.3390/nu14235022
- Elortegui Pascual P., Rolands M.R., Eldridge A.L., Kassis A., Mainardi F., Lê K.A., Karagounis L.G., Gut P., Varady K.A. A meta-analysis comparing the effectiveness of alternate day fasting, the 5:2 diet, and time-restricted eating for weight loss. *Obesity.* 2023;31(1):9–21. DOI: 10.1002/oby.23568
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. М.:2013:43. [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome: clinical guidelines. M. 2013:43. (In Russian). [Electronic resource]. URL: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf
- Jiang Y., Yang X., Dong C., Lu Y., Yin H., Xiao B. et al. Five-day water-only fasting decreased metabolic-syndrome risk factors and increased anti-aging biomarkers without toxicity in a clinical trial of normal-weight individuals. *Clin. Transl. Med.* 2021;11(8):e502. DOI: 10.1002/ctm2.502
- Ogłodek E., Pilis W. Is water-only fasting safe? *Glob. Adv. Health Med.* 2021;10:21649561211031178. DOI: 10.1177/21649561211031178
- Scharf E., Zeiler E., Neube M., Kolbe P., Hwang S.Y., Goldhamer A., Myers T.R. The effects of prolonged water-only fasting and refeeding on markers of cardiometabolic risk. *Nutrients.* 2022;14(6):1183. DOI: 10.3390/nu14061183
- Gabriel S., Neube M., Zeiler E., Thompson N., Karlsen M.C., Goldman D.M. et al. A six-week follow-up study on the sustained effects of prolonged water-only fasting and refeeding on markers of cardiometabolic Risk. *Nutrients.* 2022;14(20):4313. DOI: 10.3390/nu14204313
- de Toledo F.W., Grundler F., Bergouignan A., Drinda S., Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One.* 2019;14:e0209353. DOI: 10.1371/journal.pone.0209353
- Schroor M.M., Joris P.J., Plat J., Mensink R.P. Effects of intermittent energy restriction compared with those of continuous energy restriction on body composition and cardiometabolic risk markers — a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults. *Adv. Nutr.* 2024;15(1):100130. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.10.003
- Carter S., Clifton P.M., Keogh J.B. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA Netw. Open.* 2018;1(3):e180756. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0756
- Kunduraci Y.E., Ozbek H. Does the energy restriction intermittent fasting diet alleviate metabolic syndrome biomarkers? a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2020;12(10):3213. DOI: 10.3390/nu12103213
- Петко А.П., Худзиев Б.Г., Михайлов Н.Е., Евдокимов А.С., Исаева О.Л. Роль разгрузочно-диетической терапии в комплексном немедикаментозном лечении гипертонической болезни. *Воен.-мед. журн.* 2015; 336(2): 55–57. [Petko A.P., Khudziev B.G., Mikhailov N.E., Evdokimov A.S., Isaeva O.L. The role of fasting and dietary therapy in the complex non-drug treatment of hypertension. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal.* 2015;336(2):55–57. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/issue/view/3968>
- Kodala P., Okeke M., Guntuku S., Lingamsetty S.S.P., Slonovschi E. Management of hypertension with non-pharmacological interventions: a narrative review. *Cureus.* 2023;15(8):e43022. DOI: 10.7759/cureus.43022

22. Ghadieh A.S., Saab B. Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Can. Fam. Physician.* 2015; 61(3): 233–239. [Electronic resource]. URL: <https://www.cfp.ca/content/cfp/61/3/233.full.pdf>
23. Longo V.D., Mattson M.P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181–192. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.008
24. Redman L.M., Smith S.R., Burton J.H., Martin C.K., Il'yasova D., Ravussin E. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab.* 2018;27(4):805–815. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.019
25. Rozing M.P., Westendorp R.G., de Craen A.J., Frölich M., Heijmans B.T., Beekman M. et al. Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity: the Leiden Longevity Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2010;65(4):365–368. DOI: 10.1093/gerona/glp200
26. Ravussin E., Redman L.M., Rochon J., Das S.K., Fontana L., Kraus W.E. et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015;70(9):1097–1104. DOI: 10.1093/gerona/glv057
27. Stekovic S., Hofer S.J., Tripolt N., Aon M.A., Royer P., Pein L. et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab.* 2019;30(3):462–476. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.07.016
28. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000;908:244–254. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
29. Wei M., Brandhorst S., Shelhchi M., Mirzaei H., Cheng C.W., Budniak J. et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(377):eaa18700. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8700
30. Jiang Y., Tang Z., Zhu X., Xiao B., Tian H., Lei X. et al. Non-invasive omics analysis delineates molecular changes in water-only fasting and its sex-discriminating features in metabolic syndrome patients. *Med. Comm. (2020)*. 2023;4(6):e393. DOI: 10.1002/mco.2.393
31. Vitale G., Brughts M.P., Ogliaeri G., Castaldi D., Fatti L.M., Varewijck A.J. et al. Low circulating IGF-I bioactivity is associated with human longevity: findings in centenarians' offspring. *Aging (Albany NY)*. 2012;4(9):580–589. DOI: 10.18632/aging.100484
32. Thissen J.P., Ketelslegers J.M., Underwood L.E. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr. Rev.* 1994;15(1):80–101. DOI: 10.1210/edrv-15-1-80
33. Fontana L., Partridge L., Longo V.D. Dietary restriction, growth factors and aging: from yeast to humans. *Science*. 2010;328(5976):321–326. DOI: 10.1126/science.1172539
34. Fontana L., Weiss E.P., Villareal D.T., Klein S., Holloszy J.O. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*. 2008;7(5):681–687. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00417.x
35. Jamshed H., Beyl R.A., Della Manna D.L., Yang E.S., Ravussin E., Peterson C.M. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*. 2019;11(6):1234. DOI: 10.3390/nu11061234
36. Nencioni A., Caffa I., Cortellino S., Longo V.D. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat. Rev. Cancer*. 2018;18(11):707–719. DOI: 10.1038/s41568-018-0061-0
37. Salvioli S., Capri M., Bucci L., Lanni C., Racchi M., Uberti D., Memo M., Mari D., Govoni S., Franceschi C. Why do centenarians escape or postpone cancer? The role of IGF-1, inflammation and p53. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009;58(12):1909–17. DOI: 10.1007/s00262-008-0639-6
38. Guevara-Aguirre J., Balasubramanian P., Guevara-Aguirre M., Wei M., Madia F., Cheng C.W. et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci. Transl. Med.* 2011;3(70):70ra13. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001845
39. Shevah O., Laron Z. Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: a preliminary report. *Growth Horm IGF Res.* 2007;17(1):54–57. DOI: 10.1016/j.gthir.2006.10.007
40. de Groot S., Lugtenberg R.T., Cohen D., Welters M.J.P., Ehsan I., Vreeswijk M.P.G. et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat. Commun.* 2020;11(1):3083–3093. DOI: 10.1038/s41467-020-16138-3
41. Safdie F.M., Dorff T., Quinn D., Fontana L., Wei M., Lee C., Cohen P., Longo V.D. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(12):988–1007. DOI: 10.18632/aging.100114
42. Ferro Y., Maurotti S., Tarsitano M.G., Lodari O., Pujia R., Mazza E. et al. Therapeutic fasting in reducing chemotherapy side effects in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(12):2666. DOI: 10.3390/nu15122666
43. Zhong Z., Zhang H., Nan K., Zhong J., Wu Q., Lu L. et al. Fasting-mimicking diet drives antitumor immunity against colorectal cancer by reducing iga-producing cells. *Cancer Res.* 2023;83(21):3529–3543. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-0323

Поступила 19.04.2024

Принята в печать 21.05.2024

Информация об авторах

Есипов Александр Владимирович — д-р мед. наук, доцент, начальник ФГБУ НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, профессор кафедры хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики ВМедА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва) Минобороны России

Гуляев Николай Иванович — д-р мед. наук, доцент, начальник кардиологического центра НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, профессор кафедры терапии неотложных состояний ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России, преподаватель кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Петько Анатолий Петрович — канд. мед. наук, начальник центра традиционной медицины и восстановительного лечения НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России

Прохорчик Александр Александрович — канд. мед. наук, главный терапевт НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России

Мироненко Дмитрий Андреевич — канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением центра традиционной медицины и восстановительного лечения НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России

Худзиев Батраз Гасаевич — канд. мед. наук, врач-терапевт терапевтического отделения центра традиционной медицины и восстановительного лечения НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России

Кутенкова Ирина Владимировна — врач-терапевт терапевтического отделения центра традиционной медицины и восстановительного лечения НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России

Криволап Леонид Евгеньевич — клинический ординатор кафедры терапии неотложных состояний ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России

Information about the authors

Alexander V. Esipov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense, Professor of the Department of Surgery with a course in Oncology and Radiation Diagnostics Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia

Nikolay I. Gulyaev — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Cardiology Center of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Professor of the Department of Emergency Treatment, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia, Lecturer at the Department of Hospital Therapy with courses in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University)

Anatoly P. Petko — Candidate of Medical Sciences, Head of the Center for Traditional Medicine and Rehabilitation Treatment of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia

Alexander A. Prokhorchik — Candidate of Medical Sciences, Chief Therapist of the National Medical Research Center for High Medical

Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Lecturer at the Department of Emergency Treatment, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia
Dmitry A. Mironenko — Candidate of Medical Sciences, Head of the Therapeutic Department of the Center for Traditional Medicine and Rehabilitation Treatment of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia
Batraz G. Khudziev — Candidate of Medical Sciences, general practitioner of the therapeutic department of the center of traditional

medicine and rehabilitation treatment of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia
Irina V. Kutenkova — Internist at the therapeutic department of the center of traditional medicine and rehabilitation treatment of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia
Leonid E. Krivolap — Clinical resident of the department of emergency treatment of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia

Корнилова Е.А.¹, Холостов Д.В.², Секисов И.А.¹, Вознесенская С.А.¹, Мушкарлов Д.Р.¹

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕПРЕССИИ И НОВЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ: МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

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

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Барнаул, Россия

Депрессия является значительной медицинской проблемой, влияющей на качество жизни и общественную продуктивность. Исследование биологических основ депрессии необходимо для разработки эффективных методов лечения. Цель работы: анализ биологических механизмов депрессии и современных методов лечения, включая применение новых антидепрессантов. Материал и методы. Обзор научной литературы по генетическим, нейрохимическим и нейроанатомическим аспектам депрессии. Оценка эффективности различных антидепрессантов и психотерапевтических методов. Результаты. Определены ключевые биологические факторы, влияющие на развитие депрессии, включая дисбаланс моноаминов, нейроэндокринные и иммунологические изменения. Рассмотрены современные антидепрессанты, такие как SSRI, SNRI и новые препараты, включая кетамин и его производные. Выявлены преимущества и недостатки различных методов лечения. Заключение. Эффективное лечение депрессии требует индивидуализированного подхода, включающего комбинацию медикаментозной терапии и психотерапии. Новые антидепрессанты и мультимодальные подходы представляют перспективные направления для будущих исследований и клинической практики.

Ключевые слова: депрессия; биологические основы; нейрохимия; нейроанатомия; генетика; антидепрессанты; SSRI; SNRI; кетамин; мультимодальные антидепрессанты; когнитивно-поведенческая терапия; межличностная терапия.

Для цитирования: Корнилова Е.А., Холостов Д.В., Секисов И.А., Вознесенская С.А., Мушкарлов Д.Р. Биологические основы депрессии и новые антидепрессанты: механизмы возникновения и современные методы лечения. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):181–186. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-181-186>

Для корреспонденции: Корнилова Елизавета Артуровна — e-mail: kornilova_liz@rambler.ru

Elizaveta A. Kornilova¹, Dmitry V. Kholostov², Ilya A. Sekisov¹, Sofia A. Voznesenskaya¹, Daniil R. Mushkarov¹ BIOLOGICAL BASIS OF DEPRESSION AND NEW ANTIDEPRESSANTS: THE MECHANISMS OF OCCURRENCE AND MODERN TREATMENT METHODS

¹Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, Russia

²Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia

Depression is a significant medical problem that affects quality of life and social productivity. Investigating the biological basis of depression is essential for developing effective treatment methods. The aim of this work is to analyze the biological mechanisms of depression and modern treatment methods, including the use of new antidepressants. Material and methods. A review of scientific literature on the genetic, neurochemical, and neuroanatomical aspects of depression. An assessment of the effectiveness of various antidepressants and psychotherapeutic methods. Results. Key biological factors influencing the development of depression were identified, including monoamine imbalance, neuroendocrine, and immunological changes. Modern antidepressants such as SSRI, SNRI, and new drugs including ketamine and its derivatives were discussed. The advantages and disadvantages of various treatment methods were highlighted. Conclusion. Effective treatment of depression requires an individualized approach that includes a combination of pharmacotherapy and psychotherapy. New antidepressants and multimodal approaches represent promising directions for future research and clinical practice.

Keywords: depression; biological basis; neurochemistry; neuroanatomy; genetics; antidepressants; SSRI; SNRI; ketamine; multimodal antidepressants; cognitive-behavioral therapy; interpersonal therapy.

For citation: Kornilova E.A., Kholostov D.V., Sekisov I.A., Voznesenskaya S.A., Mushkarov D.R. Biological foundations of depression and new antidepressants: the mechanisms of onset and modern treatment methods. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):181–186. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-181-186>

For correspondence: Elizaveta A. Kornilova — e-mail: kornilova_liz@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.07.2024

Accepted 17.09.2024

Депрессия представляет собой одно из наиболее распространенных и социально значимых психических расстройств, оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов, их социальное функционирование и общую заболеваемость [1].

Депрессивное состояние сопровождается когнитивными искажениями, моторной заторможенностью, сни-

жением мотивации к деятельности и соматовегетативными нарушениями. Одной из ключевых характеристик пациентов с депрессией является нарушенная способность обрабатывать эмоциональные стимулы.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) депрессия затрагивает около 280 миллионов человек. В последние десятилетия наблюдается значительное

увеличение числа случаев депрессии, что связано как с улучшением диагностики, так и с возросшими психосоциальными стрессами (рис. 1) [2].

Актуальность исследования биологических основ депрессии обусловлена необходимостью разработки более эффективных и целенаправленных методов лечения, учитывающих индивидуальные особенности пациентов. Современные антидепрессанты, несмотря на их широкое распространение, не всегда демонстрируют достаточную эффективность и часто сопровождаются побочными эффектами, поэтому необходим поиск новых терапевтических подходов и молекулярных мишеней [3].

Целью настоящего обзора является систематизация и анализ данных о биологических механизмах возникновения депрессии, а также оценка современных методов ее лечения, с акцентом на новые антидепрессанты. Рассмотрение психотерапевтических методов и их комбинации с медикаментозной терапией позволит выявить наиболее эффективные стратегии лечения депрессии. Также в работе будут рассмотрены генетические и нейрохимические факторы, нейроанатомические и гормональные изменения, а также роль стресса в развитии депрессии. Особое внимание будет уделено различным теориям возникновения депрессии, таким как теория моноаминов, гипотеза нейротрофических факторов и воспалительная теория, а также дисфункции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Биологические основы депрессии

Многочисленные исследования подтверждают генетический механизм возникновения депрессии [4]. Семейные и близнецовые исследования показывают, что риск развития депрессии у родственников первой степени родства пациентов с депрессией выше, чем в общей популяции [5]. Геномные исследования (Genome-wide association studies — GWAS) выявили несколько генов, связанных с депрессией, таких как гены, кодирующие транспортеры серотонина (*5-HTTLPR*) и рецепторы дофамина (*DRD4*) [6]. Полиморфизмы данных генов могут влиять на заболеваемость, изменяя нейротрансмиссию и регуляцию настроения. Среди других наиболее вероятных генов суицидальности исследователи выделяют *CDH4*, *GNAS*, *CACNAID*, *PALMD*, *EPB41L3*, *FAM134B* [7].

В возникновении депрессии участвуют и наследственно передающиеся аномалии в подкорковых системах, которые регулируют вегетативные и эндокринные процессы организма [8]. Психотравмирующие ситуации приводят к перенапряжению и истощению активирующих и координирующих отделов мозга.

Наиболее признанной в настоящее время является моноаминовая теория патогенеза депрессий, которая предполагает нейрохимический дисбаланс и дефицит катехоламинов (норадреналин) и индоламинов (серотонин), связывая такие нарушения с определенными характеристиками депрессивных расстройств [9]. Норадреналин играет важную роль в пробуждении эмоциональной реакции, тогда как серотонинергические механизмы участвуют в проявлении симптомов импульсивности, тревожно-

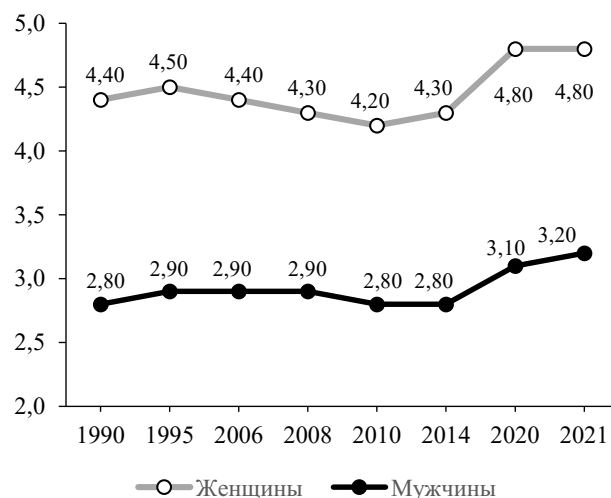


Рис. 1. Распространенность депрессии в мире в период 1990–2021 г., %

Fig. 1. Prevalence of depression in the world during the period 1990–2021, %

сти, депрессии и суицидальных тенденций. Недостаток серотонина в синаптической щели, вызванный сниженной активностью транспортеров серотонина или изменениями в рецепторах серотонина, приводит к депрессивным симптомам. Аналогичным образом, снижение уровня норадреналина и дофамина влияет на энергетический уровень, мотивацию и чувство удовольствия [10, 11].

В дополнение к серотонину другие нейромедиаторы, такие как дофамин и норадреналин, также играют роль в возникновении депрессии. Исследования группы авторов во главе с С.Н. Yohn [12] показали, что дисфункции в дофаминергической системе могут способствовать развитию агрессивного поведения и импульсивности, что является значимыми факторами риска для суицидальных действий. В данном исследовании было также обнаружено, что уровни дофамина в мозге суицидентов были на 20–30% ниже, чем у контрольной группы.

Исследование D. Erritzoe и соавт. [13] с применением позитронно-эмиссионной томографии показало, что у людей с депрессией и суицидальными тенденциями наблюдается изменение связывания серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} в префронтальной коре.

В настоящее время обсуждается роль глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в патогенезе депрессии [14]. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге и играет ключевую роль в нейропластичности, синаптической передаче и когнитивных функциях (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки).

В одном из исследований М.А.С. Khodoruth и соавт. [14] выяснили, что уровень глутамата в префронтальной коре у пациентов с диагностированной депрессией был на 20–30% ниже, чем у здоровых людей.

Нейромодуляторы, такие как кетамин, действующие на N-Methyl-D-Aspartate (NMDA-N-метил-D-аспарат) — рецепторы глутамата, показали быстрый антидепрессивный эффект [15]. В клинических испытаниях кетамин показал уменьшение депрессивных симптомов на 50–70%

в течение нескольких часов после введения у пациентов с резистентной депрессией [16].

Основным ингибирующим нейротрансмиттером в центральной нервной системе является ГАМК. Дисфункция ГАМКергической системы также связана с развитием депрессивных расстройств, так как уровни ГАМК и активность ГАМКергических нейронов снижены у пациентов с депрессией. В одном исследовании было показано, что уровень ГАМК в мозге пациентов с депрессией был на 30% ниже по сравнению с контрольной группой [14]. Подобное снижение приводит к нарушению балансирования возбуждающей и ингибирующей нейротрансмиссии в мозге, способствуя развитию симптомов депрессии, таких как тревожность и нарушение сна. Фармакологические агенты, модулирующие ГАМК-рецепторы, обладают антидепрессивным эффектом. Так в исследовании W. Cui и соавт. (2019) было установлено, что применение ГАМК-рецепторных модуляторов у депрессивных пациентов приводило к значительному снижению симптомов депрессии в среднем на 40–60% в течение нескольких недель [16].

Интерес представляют данные, представленные R. Dantzer в 2018 г. [17], которые указывают на взаимосвязь клинических характеристик депрессивных расстройств с иммунологическими, нейромедиаторными и гормональными показателями, а также на вовлеченность гомеостатических систем в механизмы психонейроиммуномодуляции и патогенез депрессивных расстройств. С увеличением продолжительности заболевания значимость иммунной системы в патогенезе депрессии возрастает, особенно это касается цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров — ключевых клеток иммунной защиты от вирусных инфекций и опухолей, что позволяет предположить, что хроническое течение депрессии повышает риск развития иммунодефицитных состояний. При этом увеличение концентрации серотонина в синаптической щели способствовало усилению активности серотонинергической системы и проявлению ее иммуносупрессивного эффекта [18].

Депрессия часто ассоциируется с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси, что приводит к гиперсекреции кортизола [19]. Хронически повышенный уровень кортизола оказывает нейротоксическое действие на гиппокамп и другие мозговые структуры, усиливая депрессивные симптомы. Нарушения в регуляции других гормонов, таких как тиреоидные гормоны и половые гормоны (эстрогены и тестостерон), также могут способствовать развитию депрессии [20]. Например, гипотиреоз часто сопровождается депрессивными состояниями, а изменения уровня эстрогенов могут объяснять высокую частоту депрессии у женщин в периоды гормональных изменений, таких как менопауза и состояние после родов.

Стресс является одним из ключевых факторов, способствующих развитию депрессии [21]. Хронический стресс приводит к длительной активации ГГА оси, повышению уровня кортизола и изменению нейрохимического баланса. Социальные факторы, такие как межлич-

ностные конфликты, утраты, низкий социальный статус и изоляция также играют значительную роль в возникновении депрессии. Взаимодействие генетических и внешних факторов обуславливает индивидуальные различия в восприимчивости к стрессу и развитию депрессивных состояний.

Методы лечения депрессии

Современный подход к лечению депрессии включает комбинирование различных методов медикаментозной терапии (антидепрессантов) и психотерапии [22]. Фармакологические свойства антидепрессантов рассматриваются в контексте современной моноаминовой теории патогенеза депрессии, которая постулирует дисбаланс серотонинергической и норадренергической систем мозга. Патогенетические аспекты отразились на классификации антидепрессантов, которые делятся на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors — SSRIs), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (reversible inhibitors of monoamine oxidase A — RIMAs), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (norepinephrine reuptake inhibitors — NARIs), препараты двойного действия (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors — SNRIs)), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (noradrenergic and specific serotonergic antidepressants — NaSSAs), а также селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors — SSRIs), трициклические антидепрессанты (tricyclic antidepressants — TCAs) (табл. 1.)

Учитывая побочные эффекты традиционных антидепрессантов, существует необходимость в альтернативных методах борьбы с депрессией. В последние годы были разработаны новые антидепрессанты, нацеленные на альтернативные механизмы действия, что расширяет возможности для лечения депрессии, особенно у пациентов с резистентными формами заболевания.

К современным антидепрессантам относится *кетамин* и его производные. Кетамин является антагонистом NMDA-рецепторов, продемонстрировал быстрый антидепрессивный эффект у пациентов с резистентной депрессией. Кетамин работает, ингибируя NMDA-рецепторы и вызывая дисинхибицию ГАМКергических интернейронов, что приводит к увеличению нейропластичности и синаптогенезу. Исследование L.A. Jelen, и соавт. [23] показывает, что одноразовая инфузия кетамина может снизить депрессивные симптомы на 50–70% в течение нескольких часов, с эффектом, продолжающимся до двух недель.

Эскетамин представляет собой S-энантиомер кетамина и был одобрен Food and Drug Administration (FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) для лечения резистентной депрессии. Данный препарат действует аналогично кетамину, но может применяться в виде назального спрея, что упрощает его использование в клинической практике. Данные исследования

Таблица 1. Сравнение основных групп антидепрессантов

Table 1. Comparison of the main groups of antidepressants

	Механизм действия	Примеры препаратов	Эффективность	Побочные эффекты	Примечание
SSRIs	Блокируют обратный захват серотонина, увеличивая его концентрацию в синаптической щели	Флуоксетин, Сертралин	Высокая	Сексуальная дисфункция, ЖКТ-расстройство	Первая линия терапии из-за высокой безопасности
RIMAs	Селективно и обратимо ингибируют MAO-A, увеличивая концентрацию серотонина и норадреналина	Моклобемид	Высокая	Риск гипертензивных кризов при потреблении тирамина	Требуют строгих диетических ограничений
NARIs	Ингибируют обратный захват норадреналина, увеличивая его концентрацию	Ребоксетин, Атомоксетин	Средняя	Повышение артериального давления, бессонница	Для пациентов, не отвечающих на SSRIs
SNRIs	Ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, увеличивая их концентрацию	Венлафаксин, Дулоксетин	Высокая	Повышение артериального давления, потоотделение	Для резистентных к SSRIs пациентов
NaSSAs	Антагонисты альфа-2 адренергических рецепторов и специфические серотониновые рецепторы	Миртазапин	Высокая	Увеличение аппетита, седация	Эффективны при тревожной депрессии
SSRIs	Стимулируют обратный захват серотонина, повышая его уровень	Вортоксетин	Высокая	ЖКТ-расстройства, головные боли	Обладает мультимодальным действием
TCAAs	Блокировка обратного захвата серотонина и норадреналина	Амитриптилин	Средняя-высокая	Седативный эффект, кардиотоксичность	Для тяжелой депрессии

J. Swainson и соавт. (2019) показали, что эскетамин может значительно уменьшить симптомы депрессии, с эффектами, сохраняющимися до нескольких недель [24].

Вортиоксетин представляет собой мультимодальный антидепрессант. Он воздействует на различные серотониновые рецепторы и транспортер серотонина. Клиническое исследование J.D. Long (2019) [25] показало, что вортиоксетин эффективен для лечения депрессии и улучшения когнитивных функций с минимальными побочными эффектами, такими как тошнота и головные боли.

Агонист 5-HT_{1A}-рецепторов (вилазодон) может быть применен при лечении депрессии. Данный препарат сочетает свойства SSRI и частичного агониста 5-HT_{1A}-рецепторов, что обеспечивает более быстрое начало действия и меньшую частоту побочных эффектов по сравнению с традиционными SSRI. Вилазодон эффективен при лечении депрессии и хорошо переносится пациентами [26].

К альтернативным методам лечения депрессии можно отнести *терапию мозговой стимуляции* [27]. Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) и электросудорожная терапия (ECT) являются эффективными методами лечения депрессии, особенно у пациентов с резистентными формами заболевания. RTMS направлена на стимуляцию префронтальной коры, улучшает симптомы депрессии за счет модуляции нейронной активности. ECT, несмотря на свою инвазивность, остается одним из самых эффективных методов лечения тяжелой депрессии, вызывая значительное улучшение симптомов у большинства пациентов.

Исследуются новые подходы, включающие использование нейропептидов и гормонов, таких как кортикотропин-рилизинг фактор, антагонисты и вазопрессиновые

антагонисты, которые могут модулировать стресс-ответ и улучшать депрессивные симптомы [28]. Данные методы лечения направлены на коррекцию дисфункций ГТА оси и других стрессовых систем организма.

Возрастающий интерес вызывает у исследователей роль *кишечной микробиоты* в регуляции настроения и поведения человека [29]. Исследования показывают, что пробиотики могут модулировать ось «кишечник–мозг», влияя на нейротрансмиттерные системы и снижая симптомы депрессии. Подобные данные открывают новые перспективы для разработки пробиотических терапий в лечении депрессии.

Психотерапевтические методы лечения депрессии

Психотерапевтические методы являются неотъемлемым компонентом комплексного подхода к лечению депрессии [30]. Они могут использоваться самостоятельно или в сочетании с медикаментозной терапией для достижения оптимальных результатов. Различные формы психотерапии могут существенно снизить негативный эффект от симптомов депрессии, повысить качество жизни пациентов, а также снизить риск рецидива (табл. 2).

Каждое из этих направлений психотерапии представляет собой специализированный подход к лечению депрессии, ориентированный на конкретные аспекты психологического и поведенческого воздействия на пациента.

Заключение

Традиционные антидепрессанты, такие как SSRIs и SNRIs, являются основной терапией при лечении депрессии. Несмотря на их эффективность, данные группы препаратов имеют значительные ограничения, включая длительное время до начала действия и побочные эф-

Таблица 2. Психотерапевтические методы лечения депрессии

Table 2. Psychotherapeutic methods for treating depression

Терапия	Описание	Основные аспекты
Когнитивно-поведенческая терапия	Основана на модификации дисфункциональных мыслей и убеждений, фокусируется на поведенческих техниках, таких как поведенческая активация. Показала высокую эффективность в краткосрочной и долгосрочной перспективе	Идентификация и модификация дисфункциональных мыслей. Поведенческая активация для увеличения участия в приятных активностях. Устойчивые результаты и низкий уровень рецидивов в сравнении с медикаментозной терапией
Межличностная терапия	Направлена на улучшение межличностных отношений и разрешение конфликтов. Эффективна для пациентов с межличностными проблемами и стрессом	Работа с межличностными конфликтами и дефицитами. Улучшение ролевых переходов и управление утратами. Поддержание стабильных отношений для снижения депрессивных симптомов
Психодинамическая терапия	Фокусируется на выявлении и разрешении внутренних конфликтов и бессознательных факторов, способствующих депрессии. Помогает улучшить самоосознание и изменить поведенческие паттерны	Работа с внутренними конфликтами и эмоциональными блоками Повышение самосознания и осознание эмоций. Изменение поведенческих паттернов и отношения к себе с целью снижения депрессии
Поведенческая активация	Направлена на увеличение активности пациента и участие в приятных и значимых для него деятельности. Цель — улучшение настроения и снижение депрессивных симптомов через поведенческие изменения	Планирование и включение в приятные и значимые для пациента активности. Постепенное увеличение физической и социальной активности. Фокус на достижении конкретных целей и улучшении настроения
Терапия осознанности	Сочетает когнитивные подходы с практикой осознанности для предотвращения рецидивов депрессии. Направлена на развитие навыков осознанного восприятия и снижение реактивности на негативные мысли и эмоции	Использование медитации и практик осознанности для снижения степени реактивности на стресс и негативные эмоции. Изучение когнитивных аспектов депрессии и их влияние на эмоциональное состояние пациента

фекты, такие как сексуальная дисфункция и желудочно-кишечные расстройства.

Новые разработки в фармакотерапии предлагают альтернативные механизмы действия. Кетамин и его производные, эскетамин демонстрируют быстрый антидепрессивный эффект за счет ингибирования NMDA-рецепторов и повышения нейропластичности. Данные препараты особенно эффективны для пациентов с резистентной депрессией. Мультимодальные антидепрессанты, такие как вортиоксетин и вилазодон, воздействуют на различные серотониновые рецепторы, улучшая когнитивные функции и снижая побочные эффекты.

В дополнение к фармакологическим методам лечения депрессии могут применяться психотерапевтические методы, что в совокупности обеспечивает более высокую эффективность терапии. Когнитивно-поведенческая терапия доказала свою эффективность в изменении негативных мыслительных паттернов и поведения, что способствует улучшению эмоционального состояния и снижению риска рецидива. Межличностная терапия направлена на улучшение межличностных отношений и разрешение конфликтов, что также эффективно снижает депрессивные симптомы.

Демонстрируют высокую эффективность в лечении депрессии психодинамическая терапия, поведенческая активация и терапия осознанности, которые фокусируются на различных аспектах психического здоровья и могут быть адаптированы к индивидуальным потребностям пациентов, что способствует их широкому применению в клинической практике.

Таким образом, комплексный подход к лечению депрессии, включающий биологические, фармакологические и психотерапевтические методы, позволяет значительно улучшить результаты терапии. Понимание биологических основ депрессии и разработка новых терапевтических средств, таких как кетамин и мультимодальные антидепрессанты, открывает новые возможности для эффективного лечения. Комбинирование медикаментозной терапии с психотерапевтическими методами обеспечивает более комплексный подход, что способствует улучшению качества жизни пациентов и снижению риска рецидива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козлов В.А., Голеньков А.В., Орлов Ф.В. Эпигенетика, генетика и биохимия суицида. *Суицидология*. 2023;14(3(52)):27–50. [Kozlov V.A., Golenkov A.V., Orlov F.V. Epigenetics, genetics and biochemistry of suicide. *Suicidology*. 2023;14(3(52)):27–50. (In Russian)]. DOI: 10.32878/suiciderus.23-14-03(52)-27-50
2. Канова Т. Н., Волобуева Н. М. Депрессия и ее психосоматические проявления. *Universum: психология и образование*. 2022;10(100). [Kanova T.N., Volobueva N.M. Depression and its psychosomatic manifestations. *Universum: psychology and education*. 2022;10(100). (In Russian)]. URL: <https://7universum.com/ru/psy/archive/item/14361> (accessed: 16.06.2024).
3. Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Розанов В.А., Мазо Г.Э. Повышают ли антидепрессанты риск суицида? *Суицидология*. 2019;10(4(37)):85–98. [Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Rozanov V.A., Mazo G.E. Do antidepressants increase the risk of suicide? *Suicidology*. 2019;10(4(37)):85–98. (In Russian)].

4. Земсков А.М., Бакулева Н.И., Ширяев О.Ю., Костенко С.М., Пелешенко Е.И., Земскова В.А., Ливенцева Д.В. Современные представления о нейрохимических, иммунологических и генетических аспектах тревоги и депрессии (обзор литературы). *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2023;11(4):581–593. [Zemskov A.M., Bakuleva N.I., Shiryaev O.Yu., Kostenko S.M., Peleshenko E.I., Zemskova V.A., Liventseva D.V. Modern ideas about neurochemical, immunological and genetic aspects of anxiety and depression (literature review). *Science of the Young – Eruditio Juvenium*. 2023;11(4):581–593. (In Russian).] DOI: 10.23888/HMJ2023114581-593
5. Козлов В.А., Голенков А.В. Биология суицидальности. близнецы и суициды. *Суицидология*. 2023;14(4(53)):3–38. [Kozlov V.A., Golenkov A.V. Biology of suicidality. twins and suicide. *Suicidology*. 2023;14(4(53)):3–38. (In Russian).] DOI: 10.32878/suicidology.23-14-04(53)-3-38.
6. Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022;6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-12.pdf> (дата обращения: 22.06.2024). [Karkusova M.D. Biological effects of serotonin (review article). *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2022;6. (In Russian). URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-12.pdf> (access date: 06/22/2024)]. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12
7. Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Роль генома в суицидальном поведении (обзор литературы). *Суицидология*. 2021;12(1(42)):3–22. [Kozlov V.A., Golenkov A.V., Sapozhnikov S.P. The role of the genome in suicidal behavior (literature review). *Suicidology*. 2021;12(1(42)):3–22. (In Russian)]. DOI: 10.32878/suicidology.21-12-01(42)-3-22.
8. Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Лазарева А.В., Сысоева В.П. Клинико-психопатологические особенности депрессий при органических заболеваниях головного мозга в позднем возрасте. *Доктор.Ру*. 2021;20(9):54–59. [Kinkulkina M.A., Tikhonova Yu.G., Lazareva A.V., Sysoeva V.P. Clinical and psychopathological features of depression in organic diseases of the brain in late age. *Doctor.Ru*. 2021;20(9):54–59. (In Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-54-59.
9. Логинов И.П., Савин С.З., Солодка Е.В. Нейробиологические аспекты исследований расстройств депрессивного спектра (аналитический обзор). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2021;4:84–92. [Loginov I.P., Savin S.Z., Solodkaya E.V. Neurobiological aspects of studies of depressive spectrum disorders (analytical review). *Far Eastern Medical Journal*. 2021;4:84–92. (In Russian)]. DOI: 10.35177/1994-S191-2021-4-18
10. Романов Д.В., Петелин Д.С., Волель Б.А. Депрессии в неврологической практике. *МС*. 2018;1:38–45. [Romanov D.V., Petelin D.S., Volel B.A. Depression in neurological practice. *MS*. 2018;1:38–45. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45
11. Fanelli G., Serretti A. The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;88:375–387. DOI: 10.1016/j.pnpb.2018.08.007
12. Yohn C.N., Gergues M.M., Samuels B.A. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain*. 2017;10(1):28. DOI: 10.1186/s13041-017-0306-y
13. Erritzoe D., Godlewska B.R., Rizzo G., Searle G.E., Agnorelli C., Lewis Y. et al. Brain serotonin release is reduced in patients with depression: a [11C] Cimbi-36 positron emission tomography study with a d-amphetamine challenge. *Biol Psychiatry*. 2023;93(12):1089–1098. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.10.012
14. Khodoruth M.A.S., Estudillo-Guerra M.A., Pacheco-Barrios K., Nyundo A., Чапа-Колоффон Г., Оуанес С. Glutamatergic System in Depression and Its Role in Neuromodulatory Techniques Optimization. *Front Psychiatry*. 2022;13:886918. DOI: 10.3389/fpsy.2022.886918
15. Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75–90. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.013
16. Cui W., Ning Y., Hong W., Wang J., Liu Z., Li M.D. Crosstalk between inflammation and glutamate system in depression: signaling pathway and molecular biomarkers for ketamine's antidepressant effect. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3484–3500. DOI: 10.1007/s12035-018-1306-3.
17. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev*. 2018;98(1):477–504. DOI: 10.1152/physrev.00039.2016
18. Sørensen N.V., Benros M.E. The immune system and depression: from epidemiological to clinical evidence. *curr Top Behav Neurosci*. 2023;61:15–34. DOI: 10.1007/7854_2022_369.
19. Leistner C., Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:55-64. DOI: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7
20. Karakatsoulis G.N., Tzapakis E.M., Mitkani C., Fountoulakis K.N. Subclinical thyroid dysfunction and major depressive disorder. *Hormones (Athens)*. 2021;20(4):613–621. DOI: 10.1007/s42000-021-00312-3
21. Park C., Rosenblat J.D., Brietzke E., Pan Z., Lee Y., Cao B., Zuckerman H., Kalantarova A., McIntyre R.S. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:139–152. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
22. Drugs for Depression. *Med Lett Drugs Ther*. 2020;62(1592):25–32.
23. Jelen L.A., Stone J.M. Ketamine for depression. *Int Rev Psychiatry*. 2021;33(3):207–228. DOI: 10.1080/09540261.2020.1854194
24. Swainson J., Thomas R.K., Archer S., Chrenek C., MacKay M.A., Baker G. et al. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(10):899–911. DOI: 10.1080/14737175.2019.1640604
25. Long J.D. Vortioxetine for depression in adults. *Issues Ment Health Nurs*. 2019;40(9):819–820. DOI: 10.1080/01612840.2019.1604920
26. Chauhan M., Parry R., Bobo W.V. Vilazodone for major depression in adults: pharmacological profile and an updated review for clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:1175–1193. DOI: 10.2147/NDT.S279342
27. Zrenner B., Zrenner C., Gordon P.C., Belardinelli P., McDermott E.J., Soekadar S.R., Fallgatter A.J., Ziemann U., Müller-Dahlhaus F. Brain oscillation-synchronized stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in depression using real-time EEG-triggered TMS. *Brain Stimul*. 2020;13(1):197–205. DOI: 10.1016/j.brs.2019.10.007
28. Hazell P. Updates in treatment of depression in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(6):593–599. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000749
29. Jach M.E., Serefko A., Szopa A., Sajnaga E., Golczyk H., Santos L.S., Borowicz-Reutt K., Sieniawska E. The role of probiotics and their metabolites in the treatment of depression. *Molecules*. 2023;28(7):3213. DOI: 10.3390/molecules28073213
30. Rogan T., Wilkinson S.T. The role of psychotherapy in the management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2023;46(2):349–358. DOI: 10.1016/j.psc.2023.02.006

Поступила 16.07.2024

Принята в печать 17.09.2024

Информация об авторахКорнилова Елизавета Артуровна — студент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0008-4273-4754>Холостов Дмитрий Владимирович — студент, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0003-5844-347X>Секисов Илья Андреевич — студент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0003-8530-423X>Вознесенская Софья Алексеевна — студент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0002-3546-8255>Мушкарёв Даниил Русланович — студент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0008-4273-4754>**Information about authors**Elizaveta A. Kornilova — student, Ural State Medical University; <https://orcid.org/0009-0008-4273-4754>Dmitry V. Kholostov — student, Altai State Medical University; <https://orcid.org/0009-0003-5844-347X>Ilya A. Sekisov — student, Ural State Medical University; <https://orcid.org/0009-0003-8530-423X>Sofia A. Voznesenskaya — student, Ural State Medical University; <https://orcid.org/0009-0002-3546-8255>Daniil R. Mushkarov — student, Ural State Medical University; <https://orcid.org/0009-0008-4273-4754>

Кван О.К., Теряева Н.Б.

ФИБРИНОВЫЙ КЛЕЙ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Фибриновый клей (ФК) в хирургической практике применяется достаточно давно и является одним из инструментов для достижения гемостаза и профилактики периперационного кровотечения. Выбор ФК при различных хирургических стратегиях влияет на клинический результат. Многочисленные исследования биологических и синтетических клеевых композиций показывают, что все еще имеется ограниченное количество данных о том, как тонкие различия в рецептурах фибриновых герметиков связаны с их клинической эффективностью и безопасностью. В этом обзоре мы попытались обобщить сведения по биологическим адгезивам — ФК, проследить историю внедрения в хирургическую практику ФК, осветить механизмы гелеобразования и адгезии, определяющие герметизирующие функции, изменение рецептуры составляющих клеевых композиций, а также проследить причины, побуждающие исследователей к поиску новых решений. Рассмотрены альтернативные технологии производства ФК, их преимущества и недостатки с учетом особенностей хирургического применения.

Ключевые слова: хирургия; гемостаз; официальный фибриновый клей; аутологичный фибриновый клей; осложнения; тромбин; батроксобин, аprotинин транексамовая кислота.

Для цитирования: Кван О.К., Теряева Н.Б. Фибриновый клей в хирургической практике. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):187–195. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-187-195>

Для корреспонденции: Теряева Надежда Борисовна — e-mail: NTeryaeva@nsi.ru

Oksana K. Kvan, Nadezhda B. Teryaeva

CLINICAL APPLICATION OF FIBRIN SEALANT

National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Fibrin sealants in surgery has been used for a long time as a tool for hemostasis and perioperative bleeding preventing. The appropriateness of fibrin glue to different surgical strategies influences the clinical outcome. Numerous studies on biological and synthetic adhesive compositions show that there is still limited data on how differences in fibrin sealant formulations relate to their clinical effectiveness and safety. The review is an attempt to summarize information on biological adhesives including the history of implementation of fibrin glue in surgery, gelation and adhesion mechanisms that determine the bioadhesive properties and sealing functions, the development of adhesive composition formulations, and the reasons prompting researchers to new solutions are also discussed. Alternative technologies, their advantages and disadvantages taking into account surgical strategies, are considered.

Key words: surgery; hemostasis; surgery complications; autologous fibrin glue; officinal fibrin glue; thrombin; batroxobin; aprotinin; tranexamic acid.

For citation: Kvan O.K., Teryaeva N.B. Clinical application of fibrin sealant. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):187–195. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-187-195>

For correspondence: Nadezhda B. Teryaeva — e-mail: NTeryaeva@nsi.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 08.05.2024
Accepted 21.05.2024

Согласно статистическим данным периперационное кровотечение сопровождает около 30% операций и остается фактором риска осложнений и смерти пациентов, перенесших оперативное вмешательство [1]. На всех этапах хирургического вмешательства достижение гемостаза является важной составляющей профилактики геморрагических осложнений в интра- и послеоперационном периоде, которые могут приводить к серьезным клиническим последствиям, вплоть до летального исхода. Раны, вызванные хирургическим вмешательством, требуют закрытия для предотвращения инфицирования и ускорения процессов регенерации. Применение традиционных методов гемостаза, таких как наложение шовного материала, перевязка, электрокоагуляция, сшивание, компрессия не всегда рационально, а в ряде случаев — невозможно. К таким ситуациям относятся

малоинвазивные вмешательства (эндоскопический доступ), хирургические вмешательства большой площади с интенсивным кровотечением, не позволяющим сопоставить края раны, ситуации, требующие полной и немедленной герметизации тканей для предотвращения утечек жидкости и воздуха.

По этим причинам все большее внимание уделяется возможности бесшовного, клеевого соединения тканей, в различных областях хирургии создаются и испытываются новые клеевые композиции в виде фибринового клея (ФК) и фибриновых пластырей. Основными сферами применения фибриновых клеевых композиций являются хирургия сердца и сосудов, печени, почек, поджелудочной железы, нейрохирургические операции. ФК применяют и в комбинации с классическим наложением швов для сосудистых и кишечных анастомозов, закры-

тия свищей и при лапароскопических/эндоскопических процедурах, лечении ожогов [2]. В последние годы ФК используется в качестве субстрата для медленного высвобождения лекарственных препаратов, а также основы для клеточного роста и тканевой инженерии [3, 4].

Значительную роль в разработке и производстве новых фибриновых клеев сыграли достижения химической отрасли, которые позволили значительно минимизировать недостатки существующих клеевых композиций и расширить их ассортимент. В настоящее время ФК получают в промышленных масштабах путем фракционирования больших пулов плазмы. Основными требованиями к клею как к биологическому продукту являются вирусная безопасность, хорошая биологическая адгезия к тканям, стерильность, отсутствие местного и общего токсического, а также аллергизирующего действия, хорошая биосовместимость и биodeградируемость. Клей не должен препятствовать формированию соединительнотканного рубца и регенерации тканей. Кроме того, необходим комплекс индивидуальных специфических свойств, обуславливающих наибольшую эффективность применения ФК для определенных групп органов и тканей [5].

За последние 30–40 лет накоплен достаточный опыт применения фибриновых клеевых композиций, которые можно условно разделить на биологические и синтетические (рис. 1).

Были разработаны и введены в клиническую работу медицинские автоматизированные устройства, позволяющие наладить производство фибринового клея *ex tempore*, при этом модифицированы и разработаны новые методики изготовления ФК [5, 6].

При изготовлении *ex tempore* фракции плазмы, используемые в качестве исходного материала для ФК, могут быть получены из собственной крови пациента (аутологичный продукт) или монодонорской плазмы (аллогенный продукт).

Аутологичный ФК имеет преимущество за счет полной биологической совместимости и позволяет избежать риска заболеваний, передающихся при трансфузии крови. Однако, несмотря на эти преимущества, изготовление аутологичного ФК не всегда осуществимо для па-

циентов, у которых сбор крови невозможен, например, в экстренных ситуациях, у пациентов с массой тела до 18–20 кг, гипофибриногемии.

Поиск биологических субстратов, обладающих адгезивными и клеящими свойствами, для применения в хирургической практике ведется достаточно давно. В 1909 г. S. Bergel впервые обсуждалась роль фибрина как кровоостанавливающего средства, обладающего физиологическим клеящим свойством, стимулирующим регенерацию [7]. В 1915 г. E.G Grey использовал фибриновые тампоны для прекращения внутримозгового и печеночного кровотечений [8]. Фибриновые пластыри (в виде пленок) в нейрохирургии впервые применил H. Cushing в 1916 г. в Гарвардской медицинской школе [9]. Однако только в 1944 г. E.P. Cronkite и соавт. [10], а затем R.T. Tidrick и соавт. [11] использовали фибриноген в сочетании с тромбином для предупреждения отторжения кожного трансплантата, однако низкая концентрация составляющих не позволяла обеспечить качественную адгезию.

С 1946 г. благодаря разработке технологии фракционирования белков плазмы (E.J. Cohn и соавт.) появилась возможность получения отдельных фракций фибриногена и тромбина, которые стали использоваться как составляющие ФК. Через несколько лет были описаны механизм коагуляции и роль фактора XIII, который в последующем также стал использоваться в производстве ФК [12]. В 1972 г. H. Matras [13] впервые использовал адгезивные свойства фибрина с применением высококонцентрированного фибриногена и тромбина, в 1973 г. производитель Matras выпустил первый настоящий двухкомпонентный фибриновый клей, состоящий из фибриногена и тромбина, для восстановления периферических нервов.

В 1985 г. R. Dresdale впервые описал комбинацию свежезамороженной плазмы и бычьего тромбина для создания фибринового клея. В 1998 г. FDA одобрило лицензию на первые коммерчески производимые фибриновые герметики: набор Tisseel VH (Baxter-Immuno AG, Вена, Австрия) и Hemaseel APR (Haemacure, Сарасота, США). Все фибриновые клеевые композиции содержали бычий тромбин. В последующем FDA были одобрены препара-

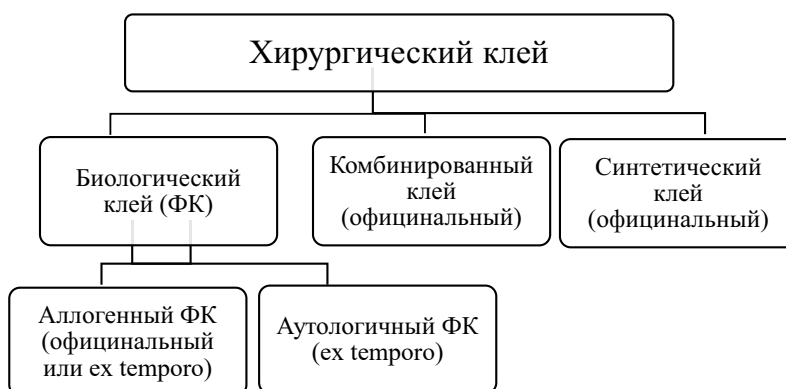


Рис. 1. Разновидности хирургического клея

Fig. 1. Types of surgical glue

ты на основе тромбина человека (2007) и рекомбинантного тромбина (2008). В настоящее время именно они рекомендованы для приоритетного использования в связи с большим количеством неблагоприятных реакций, связанных с применением бычьего тромбина [14–17]. В 2010 г. зарегистрирован первый фибриновый пластырь для гемостаза Tachosil (Baxter Healthcare) [18].

Механизм действия фибринового клея

Концепция фибриновых герметиков, полученных промышленным путем, остается неизменной на протяжении всей истории применения. Процесс имитирует естественный гемостаз и заживление ран: фибриноген при активации тромбина переходит в фибрин-мономер путем расщепления фибринопептидов А и В из молекулы фибриногена (рис. 2). Молекулы фибрина-мономера образуют сетку, в которую встраиваются форменные элементы крови. Мономеры фибрина агрегируют и полимеризуются в присутствии фактора XIII и ионов кальция с образованием стабильных фибриновых протофибрилл достаточной прочности, чтобы перекрыть дефект между краями раны. В этой среде фибробласты и плюрипотентные эндотелиальные клетки начинают пролиферировать, образуя структурный каркас фибрина. После биологической деградации фибрина эти клетки берут на себя функции здоровой ткани [2].

Основными компонентами официального ФК являются концентрат фибриногена, приготовленного из пула донорской плазмы и раствора тромбина. До 2007 г. официальный фибриновый клей производился с использованием бычьего тромбина [15, 16, 72, 73]. Адгезионная или механическая прочность ФК зависит от концентрации фибриногена, фибронектина и фактора XIII. В свою очередь концентрация тромбина влияет на скорость образования фибринового сгустка: 500–1000 ЕД/мл приво-

дит к образованию сгустка за несколько секунд, низкая концентрация тромбина, например, 4 ЕД/мл требует для образования сгустка от 30 секунд до несколько минут [19, 20]. Биодеградация полимера фибрина осуществляется плазмином, его неактивная форма-предшественник присутствует в различных количествах во всех исследованных фибриновых клеевых композициях. Скорость растворения сгустка зависит от содержания плазминогена (активатора) и фибринолитической активности ткани-мишени, а также от размера и физической структуры сгустка.

Фибриновые клеевые композиции сочетают в себе следующие преимущества: быстрая (в течение нескольких секунд) полимеризация фибрина, биосовместимость с тканями и способность к биологическому разложению. Вместе с тем, несмотря на неоспоримые преимущества, фибриновые клеевые композиции имеют ряд недостатков, ограничивающих их применение. Эти недостатки условно можно разделить на преодолимые и непреодолимые.

Преодолимыми (нивелируемыми) недостатками считаются быстрая биодеградация, невысокая адгезионно-когезионная прочность и необходимость применения специальных устройств для нанесения ФК.

Биодеградация клеевых композиций происходит в течение нескольких дней, что недостаточно для завершения полноценного процесса регенерации тканей. Стабилизация сгустка ФК достигается посредством включения средств, ингибирующих связывание плазминогена в фибрин, таких как транексамовая кислота (Quixil, Zimmer Biomet Holdings, Inc) или средств, ингибирующих активность плазмينا, таких как аprotинин (Tissucol Kit, Tisseel Prima, Artiss). Аprotинин, получаемый из органов (лёгкие и др.) крупного рогатого скота, является поливалентным ингибитором протеиназ.

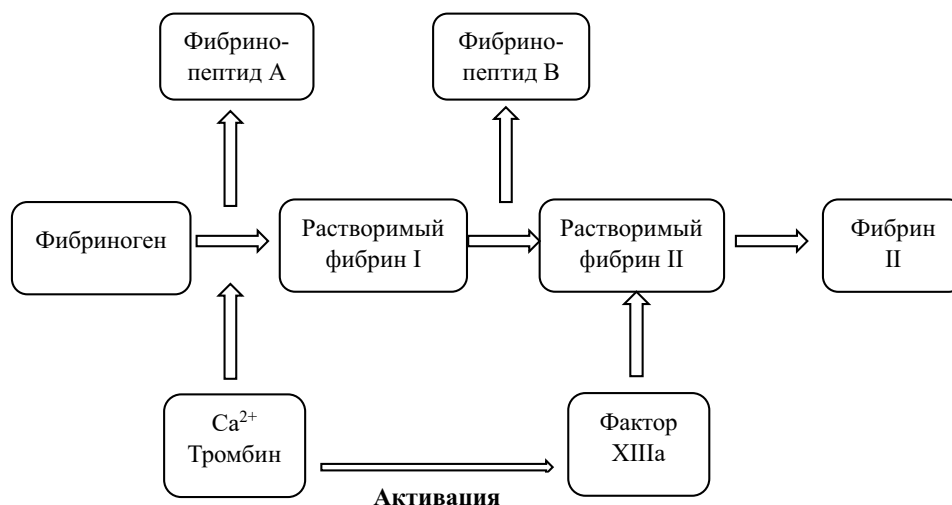


Рис. 2. Механизм действия традиционных фибриновых клеев
Fig. 2. Mechanism of action of traditional fibrin glues

Большинство коммерческих ФК содержит апротинин в дозировке 1500 единиц инактиватора калликреина на миллилитр [21–23]. Локальное нанесение апротинина вызывает специфический иммунный ответ, который усиливается при внутривенном введении. При повторном нанесении апротинина могут наблюдаться генерализованные аллергические кожные и анафилактические реакции гиперчувствительности: 0,5 : 100 000 всех реакций и 0,3 : 100 000 серьезных реакций [17]. Синтетический апротинин имеет структуру, подобную апротинину животного происхождения, и его применение влечет за собой те же риски. Небезопасность апротинина побудили пересмотреть его использование в рецептуре производства ФК и рекомендовать к применению альтернативные средства [67]. Примером может служить получение ФК *ex tempore* на автоматизированном оборудовании Vivostat System или официальный ФК Quixil с использованием в качестве фибринстабилизирующего фактора транексамовой кислоты. Транексамовая кислота как самостоятельный препарат широко используется в международной практике. Однако нанесение ее на поверхность нервных структур в высоких концентрациях влечет за собой развитие нейротоксического эффекта, что ограничивает ее применение в нейрохирургии. Условием использования транексамовой кислоты в составе ФК в нейрохирургической практике является соблюдение безопасной дозы не более 100 мг, в примерных пропорциях 0,5 мг/мл (производство фибринового клея Vivostat® *ex tempore*) [22, 25–30].

Технология приготовления ФК EVICEL® (Human) Ethicon, Inc предусматривает возможность удаления плазминогена, что согласно данным рандомизированного многоцентрового исследования [30] позволяет отказаться от применения антифибринолитических агентов (апротинина и транексамовой кислоты). Тем не менее изменения в рецептуре ФК, направленные на увеличение сроков биодеградации, также не лишены недостатков (смотри далее).

Адгезивно-когезионная прочность клеевых композиций зависит от состояния тканей при нанесении: низкая адгезия и относительно низкие механические свойства, как правило, наблюдаются во влажной среде, что касается как биологических, так и синтетических клеевых композиций. В ходе исследований, направленных на решение этой проблемы, получен ФК на основе генипина, показавший более высокую, чем обычный ФК, механическую жесткость [31, 32].

Процедура нанесения на поверхность

Во всех случаях клинического применения необходимы специальные устройства (автоматизированные распылители) или системы (шприцы, линии) для смешивания составляющих компонентов и активации полимеризации фибрина при нанесении ФК на поверхность тканей, без устройств невозможно инициировать механизм активации составляющих и достичь желаемого эффекта.

Другую более серьезную группу проблем представляют риски развития инфекционных осложнений и ос-

ложнений, обусловленных иммунным ответом организма на продукты животного происхождения, входящие в состав ФК.

Риск передачи гемотрансмиссивных патогенов

В промышленных объемах фибриновые герметики, содержащие фибриноген и тромбин, производят из пулов донорской плазмы, которые могут включать в себя продукцию от 5000 доноров, проходящих скрининг и тестирование на гемотрансмиссивные инфекции. Тем не менее тестирование всех компонентов, получаемых из крови человека, включая тромбин, является недостаточным для выявления всех без исключения патогенов, некоторые одноцепочечные ДНК и РНК-вирусы (парвовирус В19 и вирус гепатита А) с трудом поддаются идентификации. Кроме того, далеко не все вирусы могут быть инактивированы. Существует риск возможного заражения, включая, теоретически, болезнь Крейтцфельда–Якоба [15]. Серьезные осложнения при использовании в производстве ФК бычьего тромбина были связаны с передачей губчатого энцефалита крупного рогатого скота (BSE) [19]. По этой же причине в 1994 г. компанией Baxter был отозван фибриновый герметик Tisseel: у одного из доноров была обнаружена болезнь Крейтцфельда–Якоба. В связи с этим FDA с 1978 по 1998 г. в США запретило производство и применение фибринового клея из-за опасения передачи гемотрансмиссивных инфекций [33–35]. И только в 2007 г. в США и в 2008 г. в Европе одобрено применение препарата с использованием тромбина человека, зарегистрирован Evithrom® (OMRIX Biopharmaceuticals Ltd, США) [14–17, 37]. В настоящее время риск инфицирования можно считать достаточно низким, поскольку производство фибриновых герметиков в промышленных масштабах включает в себя несколько этапов вирусинактивации плазмы, нанофильтрацию, тепловую обработку паром, стерильную фильтрацию и лиофилизацию [36, 37].

Вместе с тем производители коммерческих официальных препаратов оставляют за собой право маркировки продукции с указанием возможного риска передачи патогенов. Более безопасным считаются фибриновые клеевые композиции полученные *ex tempore* из монодонорского продукта плазмы или аутологичной крови самого пациента, для производства которых в медицинских клиниках используются автоматизированные системы (установки), такие как CryoSeal FS и Vivostat A/S. Производство фибринового клея *ex tempore* в медицинской клинике требует продуманного подхода и организации начиная с оснащения рабочего места, обучения персонала, стандартизации процедуры для конкретной клиники. Не всегда возможным является получение аутологичного продукта, причиной тому может быть множество факторов, связанных как с соматическим статусом пациента (тромбоцитопения, гипофибриногенемия, инфекционные заболевания и вялотекущие воспалительные процессы, кровотечения, вес до 18–20 кг). Представляет затруднения применение аутологичных герметиков в экстренных ситуациях (отсутствие времени на при-

готовление ФК). Также возможны ограничения в связи с недоступностью расходных материалов для производства ФК и систем нанесения. В настоящее время доступность оригинального расходного материала Cryo Seal FS затруднена.

Риск иммунных осложнений

Компоненты фибринового клея могут стать причиной осложнений, обусловленных иммунными механизмами. Наиболее иммуногенными являются факторы V и Va животного происхождения, однако также были зарегистрированы антитела против кардиолипина, протромбина, тромбин-галактозы альфа-1, 3-галактозы, повышающие риск коагулопатий, что приводило к тяжелым геморрагическим осложнениям при повторном применении продукта, содержащего бычий тромбин [38–41]. Nichols из Mayo Clinic описаны клинические случаи тяжелых кровотечений после повторного применения продуктов крови, содержащих бычий тромбин. Также были зарегистрированы случаи тяжелой гипотензии вследствие нанесения на паренхиматозную ткань фибринового клея, состоявшего из бычьего тромбина и криопреципитата. Такая реакция может быть связана с недостаточной очисткой некоторых препаратов тромбина или с высокими концентрациями самого тромбина [38–43]. Разработка рекомбинантного тромбина Recothrom® (Zymogenetics, Inc., USA), представляющего собой последовательность аминокислот из модифицированной линии клеток яичника китайского хомячка позволило минимизировать иммунные осложнения. Так, антитела к препарату, содержащему бычий тромбин, вырабатываются у 21,5% пациентов, тогда как к рекомбинантному тромбину — только в 1,5% случаев. Кроме того, продукт с рекомбинантным тромбином не несет риска передачи вирусных

частиц. Вместе с тем применение рекомбинантного тромбина увеличивает риск возникновения реакций гиперчувствительности у пациентов, имеющих в анамнезе аллергическую реакцию на белки хомяка [36, 44, 45]. A. Gugerel и соавт. (2012) при исследовании влияния фибрина и тромбина на жизнеспособность клеток показали, что высокая активность тромбина в сгустке не только снижает пролиферацию, но и является причиной апоптоза кератиноцитов. Этот эффект снижает остеоиндуктивность костного матрикса при ортопедических операциях. Экспрессия расщепленных каспаз 3 и 7 увеличивается на сгустках фибрина с высокой активностью тромбина, что сопровождается индукцией экспрессии Trail-R2, рецептора, опосредующего сигналы апоптоза [6, 14, 39, 40, 42, 43, 46, 47]. Триггером апоптоза *in vitro* и *in vivo* фибробластов человека может быть также гиперосмоляльность сгустка ФК, механизм этого явления до конца не изучен [48]. Концентрирование фибрина для производства ФК без участия тромбина стало возможным при использовании тромбиноподобной сериновой протеазы из яда *Bothrops atrox moojeni* — батроксобина, который используется исключительно в качестве реагента *ex vivo* (Vivostat®). В отличие от тромбина, который высвобождает фибринопептид А и В из NH₂-концевых доменов Аα- и Вβ-цепей фибриногена соответственно, батроксобин высвобождает только фибринопептид А и обладает относительно узкой специфичностью действия, не влияя на другие компоненты каскада свертывания крови, не активирует фактор XIII и не отщепляет фибринопептид В от фибриногена [49]. Например, в Vivostat System® (рис. 3) батроксобин катализирует образование кислоторастворимого фибрина I из фибриногена плазмы, который при нанесении полимеризуется при нейтральном pH с образованием естественного перекрест-

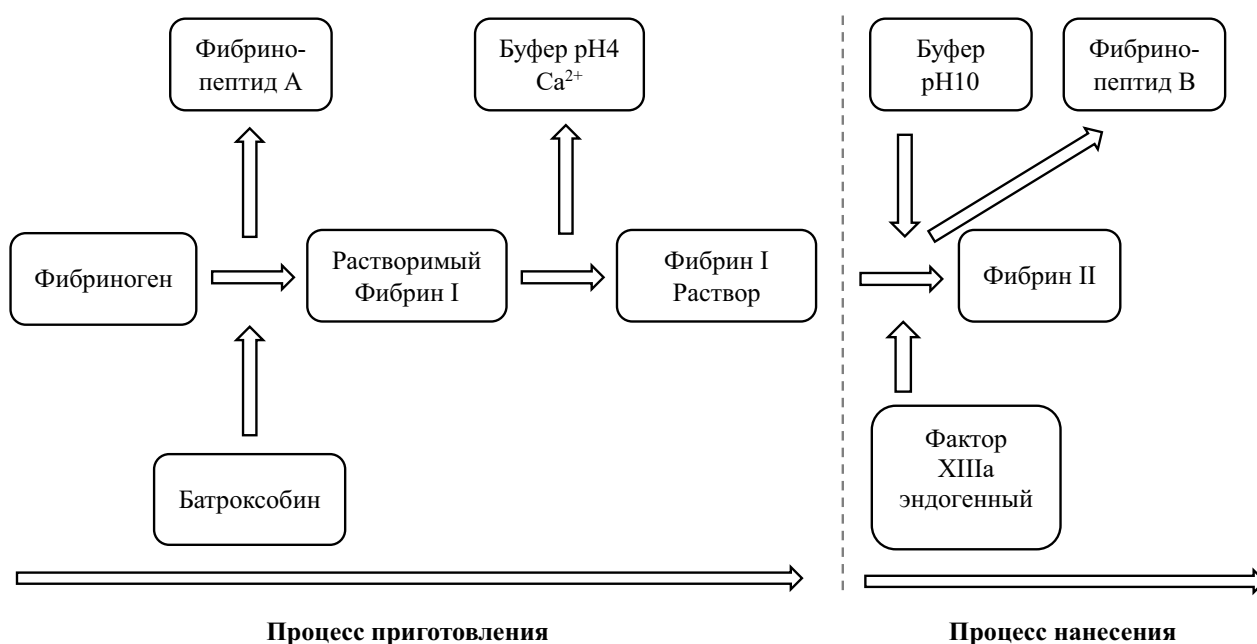


Рис. 3. Механизм действия фибринового клея с применением батроксобина
Fig. 3. Mechanism of action of fibrin glue using batroxobin

но-связанного сгустка фибрина II (фибриновый клей). Более 75% батроксобина в процессе сепарации цельной крови в системе Vivostat® удаляется, в конечном сгустке фибринового клея остаются до 6–8 ЕД батроксобина, что является клинически незначительным количеством [50–53]. В клинической практике батроксобин применяется в виде внутривенной или подкожной инъекции для лечения гиперфибриногенемии.

Несмотря на то, что коммерческие фибриновые герметики доступны в хирургической практике уже в течение многих десятилетий, анализу этой практики посвящено относительно немного рандомизированных контролируемых клинических исследований. Чаще клинические исследования посвящены ретроспективному разбору конкретных клинических случаев. Выполнен ряд проспективных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению ФК в кардиоторакальной хирургии. Исследован гемостаз при эндоскопическом нанесении на кровоточащие пептические язвы [54–56].

Востребованность ФК и, соответственно, рост их производства в последние годы возрастает [57]. Такой спрос обусловлен, с одной стороны, ростом числа травм, ситуаций, требующих экстренной остановки кровотечений в условиях неотложной помощи, в том числе в военно-медицинских учреждениях. С другой стороны, в разных сферах хирургии (сердечно-сосудистая, нейрохирургия, офтальмохирургия, пластическая хирургия, регенеративная, урология, гинекология, травматология-ортопедия и др.) все чаще отдается приоритет малоинвазивным вмешательствам.

В нейрохирургии повышение востребованности ФК обусловлено повышением частоты выявления нейрохирургической патологии, применением малоинвазивного эндоскопического доступа и необходимостью хорошего гемостаза и герметизации твердой мозговой оболочки, в том числе в малодоступных местах. Фибриновый клей используется для герметизации и восстановления дефектов твердой мозговой оболочки в качестве безопасного и реабсорбируемого наполнителя «мертвых пространств», предотвращения скопления спинномозговой жидкости в дуральных швах после трепанации черепа. Фибриновый клей применяют в качестве гемостатического материала для контроля капиллярного кровотечения в хирургии основания черепа, при удалении опухолей трансназальным и трансфеноидальным доступом, коррекции аномалии Арнольда–Киари, хирургии позвоночника, пластике ликворных фистул (предупреждение утечки цереброспинальной жидкости) [28, 58–64].

Благодаря простоте использования и быстрому гемостатическому эффекту, жидкие фибриновые герметики активно используются в сердечно-сосудистой хирургии для остановки кровотечения, закрытия сосудистых анастомозов, резекции аневризмы аорты, каротидной эндалтерэктомии, аортокоронарного шунтирования и остановки кровотечения для снижения потребности в трансфузии компонентов донорской крови и рисков развития посттрансфузионных осложнений [54, 55, 57, 65].

В абдоминальной хирургии фибриновые клеевые

композиции часто используют при операциях на поджелудочной железе, при наложении желудочно-кишечных анастомозов, операциях на паренхиматозных органах [65–67]. Таргетное введение лекарственных средств, позволяющее уйти от системного введения препаратов и развития негативных побочных эффектов, предпочтение минимально-инвазивных операций, разработка барьерных методов закрытия ран, предотвращающих утечку жидкостей или газов, использование в качестве каркасов для роста и дифференцировки клеток в тканевой инженерии увеличили в последние годы востребованность в применении нового продукта — фибриновых пластырей [68–73].

Расширение спектра применения ФК связывают с пациентоориентированностью и пациентоцентричностью в здравоохранении, а также персонифицированным подходом к лечению (органосохраняющие операции, малоинвазивные процедуры, регенеративная медицина) [29, 74–76].

Производством фибриновых клеевых композиций в настоящее время занимаются крупнейшие мировые компании, зарегистрировавшие новые продукты для клинического применения. Все фибриновые клеевые композиции разделены на две категории: жидкие фибриновые клеи и фибриновые пластыри.

В 2021 г. компания Johnson & Johnson представила Fibrin Pad (фибриновый пластырь). В его состав входят фибриноген, тромбин человека и композитный материал на основе окисленной регенерированной целлюлозы, сроки биодеградации составляют 8 недель [68–73].

В 2020 г. компания Baxter International Inc. выпустила Tisseel Prima содержащий фибриноген, тромбин человека, синтетический аprotинин, время биодеградации составляет 10–14 дней.

В 2020 г. Takeda Pharmaceutical Company Limited для применения в пластике и трансплантации кожи предложила Artiss, содержащий фибриноген, тромбин человека, синтетический аprotинин, время биодеградации не указано.

В 2020 г. компанией CryoLife, Inc. представлены система CryoSeal FS как автоматизированное устройство для производства фибриногена и тромбина, и система нанесения фибринового клея, полученного из небольших объемов монодонорской плазмы или аутологичной крови пациента.

В 1997–2000 гг. Principal Technologies Inc. зарегистрировал Vivostat A/S. — систему для приготовления и нанесения аутологичного концентрированного фибринового клея и обогащенного тромбоцитами фибрина без содержания тромбина для применения в операционной ране. Система Vivostat позволяет производить фибриновый клей с концентрацией раствора фибрина $22,0 \pm 0,7$ мг/мл, с уровнем фибриногена исходной плазмы с диапазоном концентрации фибриногена от 1 до 6 мг/мл.

В 2020 г. компания Zimmer Biomet Holdings, Inc. представила Quixil — новый раствор фибринового герметика, в состав которого входят фибриноген и тромбин человека и транексамовая кислота.

В целом производство и применение фибриновых герметиков сталкивается с рядом ограничений. Одним из ключевых факторов, влияющих на широкое применение ФК, является экономические и бюджетные ограничения в медицинских учреждениях. Также влияют проблемы, связанные с соблюдением нормативных требований, процессов производства, регистрации этих продуктов, которые требуют строгой клинической оценки перед применением. Кроме того, все еще сохраняются опасения по поводу потенциальных побочных эффектов фибриновых герметиков [17, 33–42]. В связи с этим поиск решений, альтернативных фибриновым клеевыми композициям, по-прежнему остается актуальным [57].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шатохина Н.А., Жуков С.В., Морозов А.М., Мнойн А.Х., Муравлянцева М.М., Рыжова Т.С., Беляк М.А. О проблеме применения гемостатических средств в хирургической практике. Современные проблемы науки и образования. 2022;1:83–93. [Shatokhina N.A., Zhukov S.V., Morozov A.M., Mnoyan A.Kh., Muravlyantseva M.M., Ryzhova T.S., Belyak M.A. On the problem of the use of hemostatic agents in surgical practice. *Modern problems of science and education*. 2022;1:83–93. (In Russian)]. DOI: 10.17513/spno.31488
2. Демина Н.Б., Чернова Л.В., Козлова Ж.М. Применение клеевых композиций в хирургии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;(3):129–134. [Demina N.B., Chernova L.V., Kozlova J.M. Application of adhesive compositions in surgery. *Surgery. The N.I. Pirogov Magazine*. 2019;(3):129–134. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia2019031129
3. Ghosh S., Gayen P., Jan S., Kishore A.V., Kumar V., Mallick A.M., Mukherjee A., Nandi S.K., Sinha Roy R. Bioinspired Non-Immunogenic Multifunctional Sealant for Efficient Blood Clotting and Suture-Free Wound Closure. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020;6(11):6378–6393. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c01254
4. Burnouf T., Goubran H.A., Chen T.M., Ou K.L., El-Ekiaby M., Radosevic M. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood Rev.* 2013; 27(2):77–89. DOI: 10.1016/j.blre.2013.02.001
5. Burnouf T., Su C.Y., Radosevich M., Goubran H. and El-Ekiaby M. Blood-derived biomaterials: fibrin sealant, platelet gel and platelet fibrin glue. *ISBT Science Series*. 2009; 4:136–142. DOI: 10.1111/j.1751-2824.2009.01222.x
6. Buchta C., Hedrich H.C., Macher M., Höcker P., Redl H. Biochemical characterization of autologous fibrin sealants produced by CryoSeal and Vivostat in comparison to the homologous fibrin sealant product Tissucol/Tisseel. *Biomaterials*. 2005;26(31):6233–41. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.04.014
7. Bergel S. Ueber Wirkungen des Fibrins. *Dtsch Med Wochenschr.* 1909;35(15):663–665. DOI: 10.1055/s-0029-1201395
8. Grey E.G. Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1915;21:452–454.
9. Harvey S.C. The use of fibrin paper and forms in cerebral surgery. *Boston Medical and Surgical J.* 1916;174:658–659.
10. Cronkite E.P., Lozner E.L., Deaver J.M. Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting: preliminary report. *JAMA*. 1944;124(14):976–978. DOI: 10.1001/jama.1944.02850140022006
11. Tidrick R.T., Warner E.D. Fibrin fixation of skin transplants. *Surgery*. 1944;15:90–95. DOI: 10.5555/uri:pii:S0039606044900528
12. Cohn E.J., Strong L.E., Hughes W.L., Mulford D.J., Ashworth J.N., Melin M., Taylor H.L. Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J. Am. Chem. Soc.* 1946;68(3):459–475. DOI: 10.1021/ja01207a034
13. Matras H. The use of fibrin sealant in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1982;40(10):617–22. DOI: 10.1016/0278-2391(82)90108-2
14. Gugerell A., Schossleitner K., Wolbank S., Nürnberger S., Redl H., Gulle H., Goppelt A., Bittner M., Pasteriner W. High thrombin concentrations in fibrin sealants induce apoptosis in human keratinocytes. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2012;100(5):1239–47. DOI: 10.1002/jbm.a.34007
15. Cheng C.M., Meyer-Masseti C., Kayser S.R. A review of three stand-alone topical thrombins for surgical hemostasis. *Clin. Ther.* 2009;31(1):32–41. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.01.005
16. Bhandari M., Ofosu F.A., Mackman N., Jackson C., Doria C., Humphries J.E. et al. Safety and efficacy of thrombin-JMI: a multidisciplinary expert group consensus. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011;17(1):39–45. DOI: 10.1177/1076029610385674
17. Paulmier P. The main problem with biological products of animal origin. *Biologicals*. 2000;28(1):55. DOI: 10.1006/biol.1999.0237
18. Spotnitz W. Fibrin sealant patches: powerful and easy-to-use hemostats. *Open Access Surgery*. 2014;7:71–79. DOI: 10.2147/OAS.S41516.
19. Reiner A.P. Fibrin glue increasingly popular for topical surgical hemostasis. *Laboratory Medicine*. 1999;30(3):189–193. DOI: 10.1093/labmed/30.3.189
20. Pavie A., Szefer J., Leger P., Gandjbakhch I. Preventing, minimizing, and managing postoperative bleeding. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;68(2):705–10. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)00628-1
21. Scognamiglio F., Travan A., Rustighi I., Tarchi P., Palmisano S., Marsich E. et al. Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2016;104(3):626–39. DOI: 10.1002/jbm.b.33409
22. Pipan C.M., Glasheen W.P., Matthew T.L., Gonias S.L., Hwang L.J., Jane J.A., Spotnitz W.D. Effects of antifibrinolytic agents on the life span of fibrin sealant. *J. Surg. Res.* 1992;53(4):402–7. DOI: 10.1016/0022-4804(92)90068-b
23. Smith J.D., Chen A., Ernst L.A., Waggoner A.S., Campbell P.G. Immobilization of aprotinin to fibrinogen as a novel method for controlling degradation of fibrin gels. *Bioconjug. Chem.* 2007;18(3):695–701. DOI: 10.1021/bc060265o
24. Beudert M., Gutmann M., Lühmann T., Meinel L. Fibrin sealants: challenges and solutions. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2022;8(6):2220–2231.
25. Tredree R., Beierlein W., Debrix I., Eisert A., Goffredo F., de Salazar E.G. et al. Evaluating the differences between fibrin sealants: recommendations from an international advisory panel of hospital pharmacists. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2006;12(1):3–9.
26. Lorentz K.M., Kontos S., Frey P., Hubbell J.A. Engineered aprotinin for improved stability of fibrin biomaterials. *Biomaterials*. 2011;32(2):430–438. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.109
27. Shaffrey C.I., Spotnitz W.D., Shaffrey M.E., Jane J.A. Neurosurgical applications of fibrin glue: augmentation of dural closure in 134 patients. *Neurosurgery*. 1990;26(2):207–10.
28. Nakamura H., Matsuyama Y., Yoshihara H. et al. The effect of autologous fibrin tissue adhesive on postoperative cerebrospinal fluid leak in spinal cord surgery: a randomized controlled trial. *Spine*. 2005;30(13):E347–51. DOI: 10.1097/01.brs.0000167820.54413.8e
29. Lassen M.R., Solgaard S., Kjersgaard A.G., Olsen C., Lind B., Mittet K., Ganes H.C. A pilot study of the effects of Vivostat patient-derived fibrin sealant in reducing blood loss in primary hip arthroplasty. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2006;12(3):352–7. DOI: 10.1177/1076029606291406
30. Fischer C.P., Wood C.G., Shen J., Batiller J., Hart J.C., Patel B., Al-bala D.M. A randomized trial of aprotinin-free fibrin sealant versus absorbable hemostat. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011;17(6):572–7. DOI: 10.1177/1076029611404212
31. Guterl C.C., Torre O.M., Purmessur D., Dave K., Likhitpanichkul M., Hecht A.C., Nicoll S.B., Iatridis J.C. Characterization of mechanics and cytocompatibility of fibrin-genipin annulus fibrosus sealant with the addition of cell adhesion molecules. *Tissue Eng. Part A*. 2014;20(17–18):2536–45. DOI: 10.1089/ten.TEA.2012.0714
32. Лоевко Ю.Н., Артюков А.А., Лямкин Г.П., Глазкова В.Е., Руцкова Т.А. Лектины и агглютинины морских водорослей. *Пасм. ресурсы*. 1990;26(2):263–274. [Loenko Yu.N., Artyukov A.A., Lyamkin G.P., Glazkova V.E., Prutskova T.A. Lectins and agglutinins of marine algae. *Rast. resources*. 1990;26(2):263–274. (In Russian)].
33. Scognamiglio F., Travan A., Rustighi I., Tarchi P., Palmisano S., Marsich E., Borgogna M., Donati I., de Manzini N., Paoletti S. Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2016;104(3):626–39. DOI: 10.1002/jbm.b.33409
34. Deslys J., Comoy E., Hawkins S. et al. Screening slaughtered cattle for BSE. *Nature*. 2001;409(25):476–478.
35. Schwarz T.F. Übertragung von parvovirus B19 durch blut und blutkomponenten (German). [Transmission of parvovirus B19 by blood and blood components]. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1994;21(1):27–31.

36. Ham S.W., Lew W.K., Weaver F.A. Thrombin use in surgery: an evidence-based review of its clinical use. *J Blood Med.* 2010;1:135-42. DOI: 10.2147/JBM.S6622. Epub 2010 Jul 22. Retraction in: *J. Blood Med.* 2022;13:165-166.
37. Lopez M.J., Yandrapalli S. Thrombin. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557836>.
38. Wilson S.M., Pell P., Donegan E.A. HIV-1 Transmission Following the Use of Cryoprecipitate Fibrinogen as Gel/Adhesive. *Transfusion.* 1991;31:51S.
39. Bänninger H., Hardegger T., Tobler A., Barth A., Schüpbach P., Reinhart W., Lämmle B., Furlan M. Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V. *Br. J. Haematol.* 1993;85(3):528-32. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb03343.x
40. Berruyer M., Amiral J., Ffrench P., Belleville J., Bastien O., Clerc J. et al. Immunization by bovine thrombin used with fibrin glue during cardiovascular operations. Development of thrombin and factor V inhibitors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993;105(5):892-7.
41. Lundblad R.L., Bradshaw R.A., Gabriel D., Ortel T.L., Lawson J., Mann K.G. A review of the therapeutic uses of thrombin. *Thromb. Haemost.* 2004;91(5):851-60. DOI: 10.1160/TH03-12-0792
42. Ness P., Creer M., Rodgers G.M., Naoum J.J., Renkens K., Voils S.A., Alexander W.A. Recognition, evaluation and treatment of acquired coagulopathy consensus (RETACC) panel. Building an immune-mediated coagulopathy consensus: early recognition and evaluation to enhance post-surgical patient safety. *Patient Saf. Surg.* 2009;3(1):8. DOI: 10.1186/1754-9493-3-8
43. Zehnder J.L., Leung L.L. Development of antibodies to thrombin and factor V with recurrent bleeding in a patient exposed to topical bovine thrombin. *Blood.* 1990;76(10):2011-6.
44. Bishop P.D., Lewis K.B., Schultz J., Walker K.M. Comparison of recombinant human thrombin and plasma-derived human alpha-thrombin. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006;32(1):86-97. DOI: 10.1055/s-2006-939558
45. Croxtall J.D., Scott L.J. Recombinant human thrombin: in surgical hemostasis. *BioDrugs.* 2009;23(5):333-8. DOI: 10.2165/11202650-000000000-00000
46. Han B., Woodell-May J., Ponticello M., Yang Z., Nimni M. The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoinductivity. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009;91(6):1459-70. DOI: 10.2106/JBJS.H.00246
47. LeBlanc H., Ashkenazi A. Apo2L/TRAIL and its death and decoy receptors. *Cell Death Differ.* 2003;10:66-75. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401187
48. Reichsöllner R., Heher P., Hartmann J. A comparative high-resolution physicochemical analysis of commercially available fibrin sealants: Impact of sealant osmolality on biological performance. 2022. *Journal of Biomedical Materials Research.* 2022;111(4):488-501 DOI: 10.1002/jbm.a.37466.
49. Bell W.R. Jr. Defibrinogenating enzymes. *Drugs.* 1997;54(3):18-30; discussion 30-1. DOI: 10.2165/00003495-199700543-00005
50. Velada J.L., Hollingsbee D.A., Menzies A.R., Cornwall R., Dodd R.A. Reproducibility of the mechanical properties of Vivostat system patient-derived fibrin sealant. *Biomaterials.* 2002;23(10):2249-54. DOI: 10.1016/s0142-9612(01)00359-3
51. Bordon K.C.F., Cologna C.T., Fornari-Baldo E.C., Pinheiro-Júnior E.L., Cerni F.A., Amorim F.G. et al. From animal poisons and venoms to medicines: achievements, challenges and perspectives in drug discovery. *Front Pharmacol.* 2020 24;11:1132. DOI: 10.3389/fphar.2020.01132
52. Vu T.T., Stafford A.R., Leslie B.A., Kim P.Y., Fredenburgh J.C., Weitz J.I. Batroxobin binds fibrin with higher affinity and promotes clot expansion to a greater extent than thrombin. *J. Biol. Chem.* 2013;288(23):16862-16871. DOI: 10.1074/jbc.M113.464750
53. Mosesson M.W., Siebenlist K.R., Meh D.A. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2001;936:11-30. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03491.x
54. Kjaergard H.K., Fairbrother J.E. Controlled clinical studies of fibrin sealant in cardiothoracic surgery — a review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1996;10(9):727-33. DOI: 10.1016/s1010-7940(96)80332-0
55. Rousou J., Levitsky S., Gonzalez-Lavin L., Cosgrove D., Magilligan D., Weldon C. et al. Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re sternotomy or reoperation after cardiac operations. A multicenter study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989;97(2):194-203.
56. Berg P.L., Barina W., Born P. Endoscopic injection of fibrin glue versus polidocanol in peptic ulcer hemorrhage: a pilot study. *Endoscopy.* 1994;26(6):528-30. DOI: 10.1055/s-2007-1009028
57. Fibrin Sealants Market, By Product Type (Liquid Fibrin Sealants and Patch-based Fibrin Sealants), By Application (General Surgery, Cardiovascular Surgery, Orthopedic Surgery, Neurosurgery, and Others), and By Region Forecast to 2032. *Pharma and Healthcare — Fibrin Sealants Market.* URL: <https://www.reportsanddata.com/report-detail/fibrin-sealants-market>
58. Shaffrey C.L., Spotnitz W.D., Shaffrey M.E., Jane J.A. Neurosurgical applications of fibrin glue: augmentation of dural closure in 134 patients. *Neurosurgery.* 1990;26(2):207-10.
59. Arnavovic K.I., Kovacevic M. CSF-Related Complications After Intradural Spinal Tumor Surgery: Utility of an Autologous Fat Graft. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina).* 2016;70(6):460-465. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.460-465. PMID: 28210022
60. Lars Poulsgaard, Anette Mørck, Niels Erik Holm. A Safety Study of the Use of Vivostat® Patient-Derived Fibrin Sealant Containing Tranexamic Acid in Neurosurgery. *Skull Base Surgery.* 2007;17:A023. DOI: 10.1055/s-2007-981728
61. Koea J., Baldwin P., Shen J., Patel B., Batiller J., Arnaud A. et al. Safety and hemostatic effectiveness of the fibrin pad for severe soft-tissue bleeding during abdominal, retroperitoneal, pelvic, and thoracic (non-cardiac) surgery: a randomized, controlled, superiority trial. *World J. Surg.* 2015;39(11):2663-9. DOI: 10.1007/s00268-015-3106-5
62. Graziano F., Certo F., Basile L., Maugeri R., Grasso G., Meccio F., Ganau M., Iacopino D.G. Autologous fibrin sealant (Vivostat®) in the neurosurgical practice: Part I: Intracranial surgical procedure. *Surg. Neurol. Int.* 2015;6:77. DOI: 10.4103/2152-7806.156871
63. Fukumoto T., Matsushima Y., Tomita S., Inaba Y. The use of fibrin glue in neurosurgical operations. *No Shinkei Geka.* 1985;13(4):367-73.
64. Graziano F., Maugeri R., Basile L., Meccio F., Iacopino D.G. Autologous fibrin sealant (Vivostat®) in the neurosurgical practice: Part II: Vertebral-spinal procedures. *Surg. Neurol. Int.* 2016;7(3):S77-82. DOI: 10.4103/2152-7806.174894
65. Karmaker A., Ahmed Sh. Fibrin glue sources, characteristics and applications. in: adhesives in biomedical applications. book editor(s): K.L. Mittal, S. Neogi. 2023. DOI: 10.1002/9781394209897.ch5
66. Corral M., Ferko N., Hogan A., Hollmann S.S. A hospital cost analysis of a fibrin sealant patch in soft tissue and hepatic surgical bleeding. DOI: 10.2147/CEOR.S112762
67. Davidson B.R., Burnett S., Javed M.S., Seifalian A., Moore D., Doctor N. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy. *Br. J. Surg.* 2000;87(6):790-5. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01427.x
68. Harmon A.M., Kong W., Buensuceso C.S., Gorman A.J., Muench T.R. Effects of fibrin pad hemostat on the wound healing process in vivo and in vitro. *Biomaterials.* 2011;32(36):9594-601. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.019
69. Caiado F., Carvalho T., Silva F., Castro C., Clode N., Dye J.F., Dias S. The role of fibrin E on the modulation of endothelial progenitors adhesion, differentiation and angiogenic growth factor production and the promotion of wound healing. *Biomaterials.* 2011;32(29):7096-105. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.06.022
70. Corral M., Ferko N., Hollmann S., Hogan A., Jamous N., Batiller J. Clinician reported ease of use for a novel fibrin sealant patch for hemostasis: results from four randomized controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(2):367-75. DOI: 10.1185/03007995.2015.1128405
71. Fischer C.P., Bochicchio G., Shen J., Patel B., Batiller J., Hart J.C. A prospective, randomized, controlled trial of the efficacy and safety of fibrin pad as an adjunct to control soft tissue bleeding during abdominal, retroperitoneal, pelvic, and thoracic surgery. *J. Am. Coll. Surg.* 2013;217(3):385-93. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.02.036
72. Koea J.B., Batiller J., Patel B., Shen J., Hammond J., Hart J., Fischer C., Garden O.J. A phase III, randomized, controlled, superiority trial evaluating the fibrin pad versus standard of care in controlling parenchymal bleeding during elective hepatic surgery. *HPB (Oxford).* 2013;15(1):61-70. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00583.x. -
73. Fischer C.P., Wood C.G., Shen J., Batiller J., Hart J.C., Patel B., Albala D.M. A randomized trial of aprotinin-free fibrin sealant versus absorbable hemostat. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011;17(6):572-7. DOI: 10.1177/1076029611404212
74. Giannini S., Buda R., Cavallo M., Ruffilli A., Cenacchi A., Cavallo C., Vannini F. Cartilage repair evolution in post-traumatic osteochondral

- lesions of the talus: from open field autologous chondrocyte to bone-marrow-derived cells transplantation. *Injury*. 2010;41(11):1196–203. DOI: 10.1016/j.injury.2010.09.028
75. Fontein D., Burger M., Mannil L., Giovanoli P., Plock J. Evaluation of platelet-rich fibrin in deep dermal burn: a case study. *Congress of Swiss Plastic Surgery*. September 2017. St. Moritz, Switzerland.
76. Knee surgeons at London Bridge Hospital get stuck into the use of Biological glues. London Bridge Hospital. *Health Matters*. 2016;18:11.

Поступила 08.05.2024
Принята в печать 21.05.2024

Информация об авторах

Кван Оксана Климентьевна — заведующая отделением клинической и производственной трансфузиологии, ФГАУ «НМИЦ центр

нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-6147-7887>

Теряева Надежда Борисовна — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>.

Information about authors

Oksana K. Kvan — Head of Clinical and Productional Transfusion Department, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0002-6147-7887>

Nadezhda B. Teryaeva — PhD, clinical laboratory diagnostics doctor, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Оригинальные исследования

© СЕРЕБРОВА Е.В., 2025

Сереброва Е.В.

НАРУШЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНО-КОНСТРУКТИВНЫХ И ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ НАВЫКОВ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ АПНОЭ СНА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

У пациентов с инфарктом мозга (ИМ) и синдромом апноэ сна (САС) нейрокognitive расстройства являются частым симптомом, что определяет актуальность совершенствования их ранней диагностики и лечения. Проведено проспективное динамическое исследование нарушений зрительно-конструктивных и исполнительных навыков (ЗКИН) у 74 пациентов с САС (основная группа) и 36 пациентов без САС (группа сравнения) в остром периоде ИМ при помощи исследования тестов построения маршрута (ТПМ), копирования куба (ТКК) и рисования часов (ТРЧ). Установлено, что у пациентов с САС в первые 72 ч ИМ наблюдаются более тяжелые расстройства ЗКИН, главным образом за счет нарушения выполнения ТРЧ, и худшее их восстановление через месяц в сравнении с пациентами без САС ($p < 0,05$). Для ТРЧ получены хорошие показатели ранней диагностики нарушений ЗКИН у пациентов с САС и ИМ ($AUC = 0,926$ (95% ДИ 0,86–0,97; $p < 0,0001$), чувствительность — 100,0% (95% ДИ 84,6–100,0), специфичность — 85,23% (95% ДИ 76,1–91,90). У пациентов с тяжелой степенью САС установлены самые низкие оценки ЗКИН, ТПМ и ТРЧ ($p < 0,05$), а также выявлены умеренные отрицательные связи между оценкой ТРЧ и показателями индекса апноэ-гипопноэ и индекса десатурации ($p < 0,001$). У 20 пациентов, получавших терапию постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СИПАП-терапию) установлена положительная динамика оценки ЗКИН ($p < 0,05$), чего не отмечено в подгруппе без аналогичного лечения, что позволяет сделать вывод о положительном влиянии СИПАП-терапии на восстановление в данной когнитивной сфере.

Ключевые слова: инфаркт мозга; синдром апноэ сна; зрительно-конструктивные, исполнительные навыки; СИПАП-терапия.

Для цитирования: Сереброва Е.В. Нарушение зрительно-конструктивных и исполнительных навыков у пациентов с синдромом апноэ сна в остром периоде ишемического инсульта. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):196–201.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-196-201>

Для корреспонденции: Сереброва Екатерина Вячеславовна — e-mail: serebrovaev@mail.ru

Serebrova E.V.

DISORDERS OF VISUAL-CONSTRUCTIVE AND EXECUTIVE SKILLS IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA SYNDROME DURING THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

In patients with cerebral infarction (CI) and sleep apnea syndrome (SAS), neurocognitive disorders are a common symptom, which underscores the relevance of improving their early diagnosis and treatment. A prospective dynamic study was conducted on disorders of visual-constructive and executive skills (VCES) in 74 patients with SAS (main group) and 36 patients without SAS (comparison group) during the acute period of CI using route-building tests (RBT), cube copying tests (CCT), and clock drawing tests (CDT). It was found that patients with SAS exhibited more severe VCES disorders within the first 72 hours of CI, primarily due to impaired performance on the CDT, and worse recovery after one month compared to patients without SAS ($p < 0.05$). The CDT showed good indicators for the early diagnosis of VCES disorders in patients with SAS and CI ($AUC = 0.926$ (95% CI 0.86–0.97; $p < 0.0001$), sensitivity — 100.0% (95% CI 84.6–100.0), specificity — 85.23% (95% CI 76.1–91.90). In patients with severe SAS, the lowest scores for VCES, RBT, and CDT were established ($p < 0.05$), and moderate negative correlations were identified between the CDT scores and the apnea-hypopnea index and desaturation index ($p < 0.001$). Among 20 patients receiving CPAP therapy, a positive dynamics in VCES scores was noted ($p < 0.05$), which was not observed in the subgroup without similar treatment, suggesting a positive effect of CPAP therapy on recovery in this cognitive domain.

Key words: cerebral infarction; sleep apnea syndrome; visual-constructive and executive skills; CPAP therapy.

For citation: Serebrova E.V. Disturbance of visuospatial and executive functions in patients with sleep apnea syndrome in the acute period of ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):196–201.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-196-201>

For correspondence: Ekaterina V. Serebrova — e-mail: serebrovaev@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.06.2024

Accepted 17.09.2024

Острое нарушение мозгового кровообращения во многих случаях сопровождается не только явным двигательным дефицитом, приводящим к функциональным ограничениям пациента, но и часто нераспознанной когнитивной дисфункцией [1]. Согласно данным недавних научных исследований, когнитивные нарушения наблюдаются более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, при этом у 36,4% они соответствуют легкой степени, а у 16,5% — тяжелой [2]. Поскольку специфические диагностические маркеры отсутствуют, а выявление когнитивных расстройств требует использования специальных инструментов, многие пациенты с ранними или неспецифическими признаками могут быть упущены из виду, что в дальнейшем способствует усугублению нарушений памяти вплоть до деменции, повышению уровня смертности, инвалидности и госпитализаций [3, 4].

Синдром апноэ сна (САС) встречается более чем у 70% пациентов в остром периоде инсульта, при этом в трети случаев апноэ характеризуется тяжелой степенью нарушений дыхания во сне [5]. Интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна являются ключевыми механизмами САС, запускающими последующие патогенетические события: окислительный стресс, системное воспаление, гиперактивацию симпатической нервной системы, метаболическую дисфункцию и гемодинамические нарушения [6]. Когнитивные расстройства при САС могут быть связаны с воспалительными нарушениями, внутриклеточным отеком, окислительным повреждением и апоптотической гибелью нейронов головного мозга, в первую очередь структур гиппокампа и коры лобной и теменной долей [6–8].

У пациентов с инсультом и САС нейрокогнитивные расстройства могут затрагивать различные сферы, включая зрительно-конструктивные и исполнительные навыки (ЗКИН), а одним из направлений лечения данных нарушений может являться терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure, СИПАП-терапия), однако имеющихся к настоящему времени научных данных об ее эффективности недостаточно для формулирования однозначных выводов [9].

Несмотря на возрастающий в последнее десятилетие интерес исследователей к проблеме взаимосвязи инфаркта мозга (ИМ), САС и когнитивных нарушений, в мировой научной литературе по данному направлению представлено небольшое количество работ, характеризующихся неоднозначностью результатов, что обусловило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: изучить нарушения зрительно-конструктивных и исполнительных навыков у пациентов с синдромом апноэ сна в остром периоде инфаркта мозга и эффективность СИПАП-терапии в их восстановлении.

Материал и методы

На базе неврологических отделений № 1 и № 2 учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» в период 2017–2021 гг.

было проведено открытое проспективное динамическое клиническое исследование, включавшее 110 пациентов. Объектом исследования стали 66 (60,0%) мужчин и 44 (40,0%) женщины в возрасте от 36 до 88 лет, средний возраст составил $64,3 \pm 10,9$ года.

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст 18 лет и старше; наличие ИМ, подтвержденного методами нейровизуализации, длительность от начала заболевания не более 72 ч.

В исследование не включались пациенты с нарушениями сознания (оценка по шкале комы Глазго менее 15 баллов), психомоторным возбуждением, деменцией любой этиологии в анамнезе, острыми инфекционными заболеваниями; в терминальной стадии соматических заболеваний; с выраженными речевыми, двигательными, зрительными и слуховыми нарушениями, препятствующими выполнению заданий Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, МОСА); отказавшиеся от участия в исследовании.

Исследование было одобрено региональным этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 12.05.2020); у пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось согласно разработанному дизайну, включавшему четыре этапа. На первом этапе проводилось комплексное клиническое обследование пациентов с оценкой выраженности неврологических нарушений по шкале инсульта Национального института здравоохранения, функциональных нарушений — по модифицированной шкале Рэнкина, когнитивного дефицита — по МОСА. Монреальская шкала оценки когнитивных функций позволяла оценивать ЗКИН с помощью выполнения трех тестов:

– модифицированный тест построения маршрута (ТПМ): пациенту давалось задание соединить линией цифры и буквы в возрастающем порядке; правильным результатом являлась последовательность 1–А–2–Б–3–В–4–Г–5–Д, нарисованная без пересечения линий и оцениваемая одним баллом, при наличии ошибок присваивалось 0 баллов;

• тест копирования куба (ТКК): пациенту необходимо было перерисовать куб в трехмерном изображении с прорисовкой всех линий, отсутствием лишних линий и соблюдением их параллельности и одинаковой длины; при выполнении всех критериев тест оценивался одним баллом, наличии ошибок — 0 баллов;

• тест рисования часов (ТРЧ): пациенту давалось задание нарисовать часы, расставить в них цифры и указать время 10 минут двенадцатого; баллы присваивались при круглом замкнутом контуре циферблата (1 балл), правильном порядке и расположении цифр (1 балл) и наличии двух стрелок, расположенных в центре и показывающих заданное время (1 балл); при правильном выполнении всех условий максимальный балл 3. Таким образом, при пра-

вильном выполнении пациентом ТПМ, ТКК и ТРЧ максимальная оценка по ЗКИН составляла 5 баллов [10].

На втором этапе всем пациентам выполнялась инструментальная диагностика САС: респираторная полиграфия (портативные системы SleepView фирмы BMC, Китай, и SOMNOchec micro CARDIO фирмы Weinmann, Германия), дополнительно по показаниям — автономная полисомнография (полисомнограф PSG-Сомнолаб 2 фирмы Weinmann, Германия). Степень тяжести САС определялась по величине показателя индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ): тяжелая степень соответствовала значениям ИАГ 30 и более респираторных событий в час, умеренная — от 15 до 29,9; легкая — от 5 до 14,9 респираторных событий в час (респ. соб./ч.).

По результатам второго этапа все пациенты были разделены на 2 группы:

- основная группа — 74 пациента с ИМ и САС (45 мужчин и 29 женщин в возрасте от 37 до 87 лет, средний возраст $64,6 \pm 10,5$ года);
- группа сравнения — 36 пациентов с ИМ без САС (21 мужчина и 15 женщин в возрасте от 36 до 88 лет, средний возраст $63,7 \pm 11,7$ года).

Изучаемые группы были сопоставимы по полу ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,803$) и возрасту ($p = 0,686$).

Первый и второй этапы исследования выполнялись в первые 72 ч от начала ИМ. Через месяц всем пациентам проводилась повторная оценка по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения, модифицированной шкале Рэнкина и МОСА.

На третьем этапе 20 пациентам основной группы с обструктивным САС (13 мужчин и 7 женщин, средний возраст $59,6 \pm 8,5$ года, медиана ИАГ 21,1 (15,9; 29,2) респ. соб./ч.), согласным на СИПАП-терапию, проводился данный метод лечения — они составили подгруппу 1. Для оценки эффективности данного метода лечения из пациентов основной группы, отказавшихся от СИПАП-терапии, была сформирована подгруппа 2 из 45 пациентов (31 мужчина и 14 женщин, средний возраст $63,3 \pm 8,6$ года, медиана ИАГ 19,0 (10,2; 31,6) респ. соб./ч.). Изучаемые подгруппы 1 и 2 были сопоставимы по полу ($p\chi^2 = 0,982$), возрасту ($p = 0,114$), показателям ИАГ ($p_U = 0,410$) и индекса массы тела ($p_U = 0,803$), частоте встречаемости ишемической болезни сердца ($p_{\text{Фишера}} = 0,189$), артериальной гипертензии ($p\chi^2 = 0,675$), фибрилляции предсердий ($p_{\text{Фишера}} = 0,757$), атеросклероза брахиоцефальных артерий более 50% ($p\chi^2 = 0,581$) и сахарного диабета ($p\chi^2 = 0,838$).

Для СИПАП-терапии использовался автоматический аппарат Somnobalance E фирмы Weinmann; продолжительность лечения составила 8 (7; 9) дней; на фоне терапии наблюдалось снижение ИАГ с 21,1 (15,9; 29,2) до 4,6 (1,6; 6,6) респ. соб./ч.

Четвертый этап заключался в статистической обработке полученных данных клинических и инструментальных методов исследования, формулировании выводов и практических рекомендаций. Статистическую обработку результатов проводили в программе

Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). Оценку нормальности распределения количественных признаков оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные представляли в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$); для сравнения двух независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. При распределении отличным от нормального использовали непараметрические методы анализа, данные представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me (LQ; UQ)$). Для сравнения трех независимых групп по количественным признакам применяли H-критерий Краскела–Уоллиса, двух независимых групп — U-критерий Манна–Уитни; для сравнения двух зависимых групп — T-критерий Вилкоксона. Для сравнения групп по качественным признакам применяли критерий χ^2 (критерий Пирсона, точный двусторонний критерий Фишера, при необходимости использовали поправку Йетса). Для оценки связи между изучаемыми количественными показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). С помощью ROC-анализа (программа MedCalc v. 12.6.1.0., MedCalc Software Inc.) проводили определение пороговых значений исследуемых показателей и оценку их диагностической информативности с расчетом прогностической ценности площади под ROC-кривой (AUC), диагностической чувствительности и специфичности. Для всех видов анализа уровень значимости (p) принимали менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В основной группе общая оценка по ЗКИН в первые 72 ч ИМ составила 3 (2; 4) балла, что было значительно ниже аналогичного показателя в группе сравнения — 3 (3; 5) балла ($U = 988,0$; $p = 0,025$). При сравнении когнитивных нарушений через месяц от начала ИМ с соответствующими показателями в первые 72 ч в обеих исследуемых группах наблюдалась положительная динамика восстановления ЗКИН ($p_T < 0,05$). При этом общий балл по ЗКИН в основной группе через месяц также оставался ниже чем в группе пациентов без САС: 3 (2; 4) и 4 (3; 5) баллов соответственно ($U = 994,0$; $p = 0,028$). Таким образом пациенты с САС и в начале острого периода ИМ, и спустя месяц, характеризовались более низкими результатами в выполнении тестов ЗКИН.

У пациентов с САС в первые 72 ч от начала ИМ нарушения ЗКИН наблюдались у 62 (83,8%) пациентов, в группе сравнения — у 26 (72,2%) ($\chi^2 = 2,02$; $p = 0,155$); однако при повторной оценке через месяц в группе с САС оставалось значительно больше пациентов с расстройствами ЗКИН, чем в группе сравнения: 60 (81,1%) и 22 (61,1%) пациента соответственно ($\chi^2 = 5,09$; $p = 0,024$), что также указывает на худшее нейрокогнитивное восстановление в основной группе.

Анализ нарушений ЗКИН в первые 72 ч ИМ и через месяц в исследуемых группах представлен в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, основные значимые различия по ЗКИН в изучаемых группах были связаны с ТРЧ: пациенты с САС хуже справлялись с выполнением

Таблица 1. Результаты исследования ТПМ, ТКК и ТРЧ в обеих группах, *n* (%)

Table 1. Results of the study of the TMT, CCT and CDT in both group, *n* (%)

Тест	Основная группа (<i>n</i> = 74)	Группа сравнения (<i>n</i> = 36)	χ^2	<i>p</i>
Неправильное выполнение теста в первые 72 ч				
ТПМ	39 (52,7)	17 (47,2)	0,29	0,589
ТКК	28 (37,8)	14 (38,9)	0,01	0,915
ТРЧ	56 (75,7)	19 (52,8)	5,85	0,016
Неправильное выполнение теста через месяц				
ТПМ	37 (48,7)	15 (41,7)	0,67	0,411
ТКК	25 (33,8)	12 (33,3)	< 0,001	0,963
ТРЧ	51 (68,9)	14 (38,9)	9,03	0,027

Примечание: ТПМ — тест построения маршрута; ТКК — тест копирования куба; ТРЧ — тест рисования часов.

данного теста и в первые 72 ч, и через месяц в сравнении с пациентами без САС. Данные результаты подтверждаются и анализом оценки по проводимым тестам (табл. 2).

Таким образом изучаемые группы были сопоставимы по оценкам ТПМ и ТКК, при этом у пациентов с САС наблюдалась значимо более низкая, чем в группе сравнения, оценка в выполнении ТРЧ ($p < 0,05$), что определяет важность проведения данного теста для выявления ЗКИН у пациентов с САС в остром периоде ИМ.

Для оценки диагностической эффективности исследуемых тестов в выявлении ЗКИН у пациентов с САС в первые 72 ч ИМ был проведен ROC-анализ.

Для ТПМ показатель AUC составил 0,818 (95% ДИ 0,73–0,89; $p < 0,001$), чувствительность — 100,0% (95% ДИ 84,6–100,0), специфичность — 63,64% (95% ДИ 52,7–73,6); для ТКК показатель AUC составил 0,727 (95% ДИ 0,64–0,81; $p < 0,001$), чувствительность — 100,0% (95% ДИ 84,6–100,0), специфичность — 45,45% (95% ДИ 34,8–56,4). Наилучшие диагностические показатели были получены для ТРЧ: AUC — 0,926 (95% ДИ 0,86–0,97; $p < 0,0001$), чувствительность — 100,0% (95% ДИ 84,6–100,0), специфичность — 85,23% (95% ДИ 76,1–91,9) (рис. 1), что отражает отличное качество данного теста для выявления ЗКИН у пациентов с САС в первые 72 ч ИМ.

При анализе распределения пациентов основной группы по тяжести САС было выявлено 27 (36,5%) че-

ловек с легкой степенью САС, 26 (35,1%) — с умеренной и 21 (28,4%) — с тяжелой.

При сравнении в данных подгруппах оценок по используемым тестам (табл. 3) было установлено, что пациенты с различной степенью САС значимо не различались по баллам ТКК в первые 72 ч и через месяц ($p > 0,05$). При этом наиболее низкая общая оценка ЗКИН и оценка по ТПМ, ТРЧ наблюдалась у пациентов с тяжелой степенью САС ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа были выявлены отрицательные связи умеренной силы между оценкой ТРЧ в первые 72 ч и показателями ИАГ ($r_s = -0,45$; $p < 0,001$) и индексом десатурации ($r_s = -0,34$; $p < 0,001$); умеренные связи сохранялись между оценкой ТРЧ через месяц и показателями ИАГ ($r_s = -0,50$; $p < 0,001$) и индекса десатурации ($r_s = -0,33$; $p < 0,001$). Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать негативное влияние тяжести САС на развитие ЗКИН в остром периоде ИМ, в первую очередь проявляющееся нарушениями выполнения ТПМ и ТРЧ.

Для настоящего исследования представляло интерес изучение эффективности коррекции ЗКИН у пациентов с ИМ и САС с помощью СИПАП-терапии.

Пациенты подгруппы 1 (получавшие СИПАП-терапию) и подгруппы 2 (без СИПАП-терапии) исходно были сопоставимы по общей оценке ЗКИН (2 (2; 3) и 3 (2; 4) балла соответственно, $U = 338,5$; $p = 0,107$), оценке ТПМ

Таблица 2. Результаты анализа оценки ТПМ, ТКК и ТРЧ в изучаемых группах (медиана (LQ; UQ), баллы)

Table 2. Analysis results of the TMT, CCT and CDT evaluation in the studied groups (median (LQ; UQ), points)

Тест	Основная группа (<i>n</i> = 74)	Группа сравнения (<i>n</i> = 36)	U	<i>p</i>
Оценка в первые 72 ч				
ТПМ	0 (0; 1)	1 (0; 1)	1259,0	0,594
ТКК	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1272,0	0,649
ТРЧ	2 (1; 2)	2 (1,5; 3)	936,0	0,009
Оценка через месяц				
ТПМ	0,5 (0; 1)	1 (0; 1)	1221,0	0,416
ТКК	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1326,0	0,966
ТРЧ	2 (1; 3)	3 (2; 3)	896,0	0,003

Примечания: ТПМ — тест построения маршрута; ТКК — тест копирования куба; ТРЧ — тест рисования часов.

Таблица 3. Результаты исследования ТПМ, ТКК и ТРЧ у пациентов основной группы в зависимости от степени тяжести САС (медиана (LQ; UQ), баллы)**Table 3. Study results of the TMT, CCT and CDT in patients of the main group depending on the severity of SAS (median (LQ; UQ), points)**

Показатель	Степень САС			Н; <i>p</i>	U; <i>p</i>
	тяжелая (<i>n</i> = 21)	умеренная (<i>n</i> = 26)	легкая (<i>n</i> = 27)		
	1	2	3		
Оценка в первые 72 ч					
ЗКИН	2 (1; 3)	3 (2; 3)	4 (2; 5)	13,18; 0,001	U = 157,5; $p_{1-2} = 0,011$ U = 125,0; $p_{1-3} = 0,001$ U = 264,0; $p_{2-3} = 0,115$
ТПМ	0 (0; 0)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	6,56; 0,038	U = 191,0; $p_{1-2} = 0,040$ U = 183,5; $p_{1-3} = 0,016$ U = 332,0; $p_{2-3} = 0,701$
ТКК	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	0,34; 0,842	–
ТРЧ	1 (0; 2)	2 (1; 2)	3 (1; 3)	15,09; 0,001	U = 178,5; $p_{1-2} = 0,034$ U = 114,0,5; $p_{1-3} < 0,001$ U = 229,5; $p_{2-3} = 0,025$
Оценка через месяц					
ЗКИН	2 (1; 2)	3 (3; 4)	4 (3; 5)	23,43; <0,001	U = 101,5; $p_{1-2} < 0,001$ U = 90,0; $p_{1-3} < 0,001$ U = 215,5; $p_{2-3} = 0,013$
ТПМ	0 (0; 0)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	8,79; 0,012	U = 191,0; $p_{1-2} = 0,040$ U = 162,0; $p_{1-3} = 0,004$ U = 306,0; $p_{2-3} = 0,350$
ТКК	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1,51; 0,471	–
ТРЧ	1 (0; 1)	2 (2; 2)	3 (2; 3)	21,74; <0,001	U = 119,5; $p_{1-2} = 0,001$ U = 91,0; $p_{1-3} < 0,001$ U = 238,0; $p_{2-3} = 0,030$

Примечание: ЗКИН — зрительно-конструктивные и исполнительные навыки; ТПМ — тест построения маршрута; ТКК — тест копирования куба; ТРЧ — тест рисования часов.

(0 (0; 1) и 0 (0; 1) балла соответственно, $U = 432,5$; $p = 0,780$), ТКК (1 (0; 1) и 1 (0; 1) балла соответственно, $U = 397,0$; $p = 0,884$), ТРЧ (1 (1; 2) и 2 (1; 3) балла соответственно, $U = 340,5$; $p = 0,107$). При повторной оценке через месяц на фоне проведенной СИПАП-терапии также не было выявлено значимых различий между пациентами подгруппы 1 и подгруппы 2 по общей оценке ЗКИН (3 (2; 3,5) и 4 (2; 5) балла соответственно, $U = 363,0$; $p = 0,209$), оценке ТПМ (0,5 (0; 1) и 1 (0; 1) балла соответственно, $U = 445,5$; $p = 0,941$), ТКК (1 (0; 1) и 1 (0; 1) балла соответственно, $U = 367,5$; $p = 0,150$) и ТРЧ (2 (1; 2,5) и 2 (1; 3) балла соответственно, $U = 407,5$; $p = 0,530$).

Однако при сравнении изучаемых показателей через месяц от начала ИМ с аналогичными показателями в первые 72 ч в подгруппе 1 была выявлена положительная динамика в восстановлении общей оценки ЗКИН ($T < 0,001$; $p = 0,018$) и оценки ТРЧ ($T = 4,0$; $p = 0,048$); в подгруппе 2 подобной динамики выявлено не было ($T = 70,0$; $p = 0,191$ и $T = 42,0$; $p = 0,510$ соответственно).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о лучшем восстановлении ЗКИН, в первую очередь выполнения ТРЧ, у пациентов, получавших СИПАП-терапию, в сравнении с пациентами, которым соответствующее лечение не проводилось.

В мировой литературе область изучения ЗКИН у пациентов с одновременным наличием инсульта и САС ограничена малым количеством научных работ; кроме того, их сравнительный анализ с настоящим исследованием затруднен из-за неоднородности выборок и различий в дизайне, включая используемые инструменты нейрокогнитивной оценки.

В работе R. Zhu и соавт. [11] у пациентов с малым ИМ и САС различной степени тяжести выявлено значимое снижение общей оценки по МОСА, и исполнительных функций, оцененных с помощью Stroop Color Word Test, в сравнении с группой без нарушений дыхания во сне.

Другими авторами у пациентов с САС в восстановительном периоде инсульта (через 3 и 12 мес.) были выявлены более выраженные нарушения памяти и беглости речи (использовалась модифицированная Адденбрукская когнитивная шкала), чем в контрольной группе. При этом в динамике авторами отмечено восстановление зрительно-конструктивных навыков у пациентов обеих групп [12].

По данным J.A. Aaronson и соавт. у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (в период 1–16 нед. от начала заболевания) и САС тяжелой и умеренной степени были выявлены более выраженные,

чем в контрольной группе, когнитивные расстройства, в том числе снижение внимания, исполнительных функций, зрительного восприятия, психомоторных способностей и интеллекта [13]. В последующем 20 пациентов с САС получали лечение методом СИПАП-терапии в течение 4 нед., на фоне чего у них было отмечено значимое улучшение в сферах внимания и исполнительных навыков в сравнении с пациентами, не получавшими аналогичного лечения [14].

В исследовании Kim H. и соавт. [15] на фоне ранней СИПАП-терапии у пациентов с инсультом и САС было отмечено лучшее восстановление внимания и счета (использовалась шкала Краткой оценки когнитивных функций).

В результате метаанализа 6 рандомизированных клинических исследований, проведенного Y. Yang и соавт., был сделан вывод об отсутствии существенного улучшения в восстановлении отдельных когнитивных сфер на фоне СИПАП-терапии у пациентов с инсультом и САС. Однако при этом анализ отдельных подгрупп показал, что раннее начало СИПАП-терапии оказывало существенный положительный эффект на восстановление когнитивных функций [9]. Таким образом, в настоящем исследовании в выборке пациентов с САС различной степени тяжести в остром периоде ИМ нами впервые приведен подробный анализ нарушений ЗКИН, оцененных с помощью МОСА, и эффективности раннего курсового назначения СИПАП-терапии с целью их коррекции.

Заключение

У пациентов с САС в первые 72 ч ИМ наблюдаются более тяжелые расстройства ЗКИН, главным образом за счет нарушения выполнения ТРЧ, и худшее их восстановление через месяц в сравнении с пациентами без нарушений дыхания во сне ($p < 0,05$). ТРЧ обладает хорошими диагностическими характеристиками (AUC — 0,926 (95% ДИ 0,86–0,97; $p < 0,0001$), чувствительность — 100,0% (95% ДИ 84,6–100,0), специфичность — 85,23% (95% ДИ 76,1–91,9) и может использоваться как эффективный инструмент для раннего выявления нарушений ЗКИН у пациентов с САС в первые 72 ч ИМ. Тяжелая степень САС оказывает негативное влияние на развитие нарушений ЗКИН в остром периоде ИМ, на фоне чего проведение СИПАП-терапии может способствовать восстановлению в данной когнитивной сфере.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shimmyo K., Obayashi S. Frontal-cerebellar diaschisis and cognitive dysfunction after pontine stroke: a case series and systematic review. *Biomedicines*. 2024;12(3):623. DOI: 10.3390/biomedicines12030623
2. Barbay M., Diouf M., Roussel M., Godefroy O.; GRECOVASC study group. Systematic review and meta-analysis of prevalence

- in post-stroke neurocognitive disorders in hospital-based studies. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2018;46(5–6):322–334. DOI: 10.1159/000492920
3. Droś J., Klimkiewicz-Mrowiec A. Current view on post-stroke dementia. *Psychogeriatrics*. 2021; 21(3):407–417. DOI: 10.1111/psyg.12666
4. Delavaran H., Jönsson A.C., Lövkvist H., Iwarsson S., Elmstahl S., Norrving B., Lindgren A. Cognitive function in stroke survivors: A 10-year follow-up study. *Acta Neurol. Scand.* 2017;136(3):187–194. DOI: 10.1111/ane.12709
5. Seiler A., Camilo M., Korostovtseva L., Haynes A.G., Brill A.K., Horvath T. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2019; 92(7):e648–e654. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006904
6. Bao J., Zhao Z., Qin S., Cheng M., Wang Y., Li M. et al. Elucidating the association of obstructive sleep apnea with brain structure and cognitive performance. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):338. DOI: 10.1186/s12888-024-05789-x
7. Gozal D., Daniel J.M., Dohanich G.P. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J. Neurosci.* 2001;21(7):2442–50. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-07-02442.2001
8. Canessa N., Castronovo V., Cappa S.F., Aloia M.S., Marelli S., Falini A. et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(10):1419–26. DOI: 9.1164/rccm.201005-0693OC
9. Yang Y., Wu W., Huang H., Wu H., Huang J., Li L., Wang L. Effect of CPAP on cognitive function in stroke patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2023;13(1):e060166. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060166
10. Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach / P. Julayanont, N. Phillips, H. Chertkow, Z. S. Nasreddine; ed. A. J. Lerner. London. 2013:111–152.
11. Zhu R.L., Ouyang C., Ma R.L., Wang K. Obstructive sleep apnea is associated with cognitive impairment in minor ischemic stroke. *Sleep Breath.* 2022;26(4):1907–1914. DOI: 10.1007/s11325-022-02575-5
12. Slonkova J., Bar M., Nilius P., Berankova D., Salounova D., Sonka K. Spontaneous improvement in both obstructive sleep apnea and cognitive impairment after stroke. *Sleep Med.* 2017;32:137–142. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.11.024
13. Aaronson J.A., van Bennekom C.A., Hofman W.F., van Bezeij T., van den Aardweg J.G., Groet E., Kylstra W.A., Schmand B. Obstructive sleep apnea is related to impaired cognitive and functional status after stroke. *Sleep*. 2015;38(9):1431–7. DOI: 10.5665/sleep.4984
14. Aaronson J.A., Hofman W.F., van Bennekom C.A., van Bezeij T., van den Aardweg J.G., Groet E., Kylstra W.A., Schmand B. Effects of continuous positive airway pressure on cognitive and functional outcome of stroke patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J. Clin. Sleep Med.* 2016;12(4):533–41. DOI: 10.5664/jcsm.5684
15. Kim H., Im S., Park J.I., Kim Y., Sohn M.K., Jee S. Improvement of cognitive function after continuous positive airway pressure treatment for subacute stroke patients with obstructive sleep apnea: A Randomized Controlled Trial. *Brain Sci.* 2019; 9(10):252. DOI: 10.3390/brainsci9100252

Поступила 20.06.2024

Принята в печать 17.09.2024

Информация об авторе

Сереброва Екатерина Вячеславовна — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии, ФПКИП; Гомельский государственный медицинский университет; <https://orcid.org/0000-0002-5210-7593>

Information about author

Ekaterina V. Serebrova — Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Neurology and Neurosurgery with courses in Medical Rehabilitation, Psychiatry, Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-5210-7593>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Чушкин М.И., Шергина Е.А., Егорова А.Д., Амансахедов Р.Б., Карпина Н.Л.

НАРУШЕНИЕ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С МИКОБАКТЕРИОЗОМ

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

Целью настоящего исследования было изучение характера и частоты функциональных нарушений у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом (НТМ). **Материал и методы.** Обследовано 178 пациентов с НТМ, вызванных медленно растущими видами НТМ (*M. avium*, *M. Intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. Lentiflavum*) — 145 женщин и 33 мужчины в возрасте от 25 до 80 лет. Все пациенты выполнили спирометрию. **Результаты.** У пациентов с НТМ нарушения вентиляционной функции легких выявлены у 97 (54,5%) обследованных, у большей части из них — у 70 (39,3%) пациентов — нарушения носят обструктивный характер и вдвое реже — у 27 (15,2%) рестриктивный. Частота и степень выраженности нарушений функции легких наибольшая у больных с полостной и меньше с очаговой и бронхоэктатической формами по данным компьютерной томографии легких. Виды медленно растущих микобактерий не оказывают существенного влияния на нарушение вентиляционной функции легких. **Заключение.** Нарушения вентиляционной функции легких выявлены у половины пациентов с микобактериозом. Наиболее часто нарушение вентиляционной функции наблюдают у пациентов с полостной формой. Большая распространенность функциональных нарушений показывает необходимость выполнения спирометрии для всех пациентов с НТМ.

Ключевые слова: функция легких; спирометрия; нетуберкулезный микобактериоз легких.

Для цитирования: Чушкин М.И., Шергина Е.А., Егорова А.Д., Амансахедов Р.Б., Карпина Н.Л. Нарушение вентиляционной функции легких у пациентов с микобактериозом. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):202–207.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-202-207>

Для корреспонденции: Чушкин Михаил Иванович — e-mail: mchushkin@yandex.ru

Mikhail I. Chushkin, Elena A. Shergina, Anna D. Egorova, Rasulguly B. Amansakhedov, Nataliya L. Karpina

DISORDERS OF VENTILATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH MYCOBACTERIOSIS

Federal State Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

The aim of this study was to investigate the nature and frequency of functional disorders in patients with non-tuberculous mycobacteriosis (NTM). **Material and methods.** A total of 178 patients with NTM caused by slowly growing species of NTM (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. lentiflavum*) were examined, including 145 women and 33 men aged 25 to 80 years. All patients underwent spirometry. **Results.** Ventilatory function disorders were identified in 97 (54.5%) of the patients with NTM; among them, the majority—70 (39.3%) patients—exhibited obstructive disorders, while restrictive disorders were observed in 27 (15.2%) patients, which is half as frequent. The frequency and severity of lung function disorders were highest in patients with cavitary forms and lower in those with focal and bronchiectatic forms according to computed tomography (CT) of the lungs. The types of slowly growing mycobacteria did not have a significant impact on the impairment of lung ventilatory function. **Conclusion.** Ventilatory function disorders were identified in half of the patients with mycobacteriosis. Most frequently, ventilatory function impairment was observed in patients with cavitary forms. The high prevalence of functional disorders indicates the necessity of performing spirometry for all patients with NTM.

Keywords: lung function; spirometry; non-tuberculous mycobacteriosis.

For citation: Chushkin M.I., Shergina E.A., Egorova A.D., Amansakhedov R.B., Karpina N.L. Disorders of ventilatory function in patients with mycobacteriosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):202–207.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-202-207>

For correspondence: Mihail I. Chushkin — e-mail: mchushkin@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.06.2024

Accepted 15.10.2024

Нетуберкулезный микобактериоз (НТМ) — инфекционное заболевание, вызываемое нетуберкулезными микобактериями с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления. Клинические явления НТМ неспецифичны, в то же время рентгенологические изменения в легких характеризуются образованием бронхоэктазов, очаговых и инфильтративных изменений или развитием полостных образований на фоне фиброза [1].

Особенно привержены к развитию НТМ пациенты с различными заболеваниями органов дыхания: хрониче-

ским бронхитом (ХБ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхоэктазиями и туберкулезом (ТБ) [2].

В Российской Федерации официальная статистическая регистрация и учет заболеваний, вызванных НТМ, проводится недостаточно полно. В настоящее время отсутствуют методические рекомендации, не разработаны алгоритмы диагностики и длительности лечения больных НТМ [2].

Методы функциональной диагностики не имеют значения для нозологической и/или этиологической диагно-

стики НТМ. Тем не менее, морфологические изменения, которые развиваются при НТМ, могут быть причиной нарушения вентиляционной функции легких.

В настоящее время не установлено значительных нарушений функции легких у пациентов с НТМ, однако могут быть выявлены рестриктивные и обструктивные нарушения респираторной функции [3].

В некоторых исследованиях показано, что при НТМ, независимо от видовой принадлежности возбудителя, у больных с различными хроническими заболеваниями органов дыхания возникает нарушение бронхиальной проходимости по данным спирометрических показателей, причем наличие НТМ является неблагоприятным фактором для функции легких [4].

В целом, работ, посвященных оценке функции легких больных с НТМ, очень мало и истинная частота функциональных нарушений и их тяжесть у пациентов с НТМ неизвестна. Все работы включали пациентов либо госпитализированных для лечения, либо направленных для санаторно-курортного лечения. В то же время эпидемиологических исследований не проводили, кроме того, имеется вариабельность нарушений в зависимости от заболеваемости НТМ в стране.

Для понимания бремени хронических респираторных заболеваний, организации и планирования лечебных мероприятий важны эпидемиологические исследования, включающие в себя спирометрию и оценку частоты респираторных симптомов [5]. Кроме того, очень важно выявление факторов, которые могут способствовать развитию функциональных нарушений органов дыхания, что позволит проводить лечебные мероприятия на раннем этапе и предупреждать их развитие.

Целью настоящего исследования было изучение типа и частоты и выраженности нарушений вентиляционной функции легких у пациентов с НТМ.

Материал и методы

Пациенты, включенные в исследование, проходили обследование и лечение в ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза». Сбор и анализ данных проводили в 2020–2023 гг. Пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом.

Критерии включения: возраст от 18 и старше, наличие подтвержденного диагноза НТМЛ в соответствии с диагностическими критериями руководства по клинической практике американского торакального сообщества (ATS, 2020). Критерии исключения: возраст младше 18 лет, выявление диагностически значимого титра неспецифической микробной флоры в материале мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), пациенты с тяжелыми декомпенсированными и нестабильными соматическими заболеваниями, неудовлетворительное выполнение спирометрии.

Всем пациентам были проведены: сбор жалоб, изучение анамнеза жизни, бронхолегочного и сопутствующих заболеваний; осмотр и физикальное обследование; ком-

пьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки (КТ ОГК), спирометрия.

КТ ОГК была выполнена на аппаратах SOMATOM Emotion 16, SOMATOM go.Up 32 фирмы Siemens (Германия). Полученные изображения анализировались в различных электронных «окнах» — стандартном легочном и средостенном окне.

При анализе КТ были выделены 3 наиболее часто выявляемые рентгенологические формы НТМ: бронхоэктатическая, полостная, очаговая. [6, 7]. При очаговой форме изменения имели преимущественно отграниченный характер, в пределах 1–3 сегментов, чаще были односторонними. При бронхоэктатической форме определялись разнокалиберные бронхоэктазы (цилиндрические, варикозные, кистозные). При полостной форме микобактериоза — структурные изменения (включающие ретикулярные утолщения, мозаичную плотность, тракции бронхов и сосудов, плевропульмональные тяжи, консолидации) легких сочетались с наличием одиночных крупных полостей.

Для этиологической верификации заболевания всем пациентам проводилось микробиологическое исследование мокроты или жидкости БАЛ. Пациентам с конгломерантной формой НТМЛ была выполнена лечебно-диагностическая операция. В соответствии с критериями Американского торакального общества (АТС 2020) пациентам выполнялось микробиологическое исследование диагностического материала (мокрота — 2 образца, материалы бронхологического обследования — 1 образец, операционный материал — 1 образец): проводилась люминесцентная микроскопия для выявления кислотоустойчивых микроорганизмов, молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР на наличие ДНК МБТ/НТМБ («СИНТОЛ», Россия), культивирование материала на жидкой питательной среде в автоматической системе ВАСТЕС MGIT (BD, USA), идентификация выделенных микобактерий молекулярно-генетическими методами: ПЦР на наличие ДНК МБТ/НТМБ («СИНТОЛ», Россия), и Geno Type Mycobacterium CM\AS (Hain Lifescience, Германия).

В исследование были включены 178 пациентов с НТМ, вызванных медленно растущими видами НТМ, среди них у 117 (65,7%) — *M. avium*, у 28 (15,7%) — *M. Intracellulare*, у 23 (12,9%) — *M. kansasii*, у 4 (2,3%) — *M. xenopi*, у 6 (3,4%) — другие виды медленно растущих НТМ.

Среди обследованных 145 (81,5%) женщин в возрасте от 30 до 80 лет и 33 (18,5%) мужчины в возрасте от 25 до 73 лет.

Спирометрию выполняли с соблюдением клинических рекомендаций по проведению и интерпретации результатов спирометрии РРО 2014 г. [8]. Анализировали следующие показатели: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), пиковую объемную скорость форсированного выдоха (ПОС), среднюю объемную скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ (СОС25–75).

Спирометрические показатели оценивали по их отношению к должным величинам (д.в.) в процентах, ОФВ₁/ФЖЕЛ — в процентах. В качестве должных величин использовали данные Европейского общества угля и стали 1993 г. [9].

Снижение вентиляционной функции диагностировали при значениях ОФВ₁ менее 80% д.в. Изменения вентиляционной функции легких по данным спирометрии оценивали как обструктивные при ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%, как рестриктивные при ФЖЕЛ или ОФВ₁ менее 80% д.в. и ОФВ₁/ФЖЕЛ более 70% [10]. Для ПОС и СОС25–75 нижней границей нормы принимали 60% д.в. [8].

Степень нарушения функции легких определяли по классификации Европейского респираторного общества [11]: при значениях ОФВ₁ 70–79% д.в. — легкая степень, 60–69% д.в. — умеренная, 50–59% д.в. — среднетяжелая, 35–49% д.в. — тяжелая, менее 35% д.в. — очень тяжелая степень нарушения вентиляционной функции.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы Medcalc v18.2.1. Для анализа и оценки данных использовали методы описательной статистики. Вычисляли среднюю арифметическую величину и среднее квадратичное отклонение показателей ($M \pm \sigma$). Достоверность различий пар измерений определяли с помощью t-теста. Для сравнения трех независимых групп использовали ANOVA-тест с поправкой Ньюмена–Кейлса. Для оценки различий качественных показателей и пропорций использовали χ^2 . Статистически значимыми считали результаты проверки статистических гипотез при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из табл. 1, наиболее часто наблюдали нарушения ОФВ₁ — в 38,2% случаев и СОС25–75 — в 69,1% случаев.

Таблица 1. Частота и выраженность снижения показателей спирометрии у больных с НТМБ, вызванных медленно растущими микобактериями (n = 178)

Table 1. Frequency and severity of spirometry parameter reductions in patients with NTM caused by slowly growing mycobacteria (n = 178)

Показатели спирометрии	Частота выявления снижения абс. (%)	Величина показателя [#]
ФЖЕЛ	Менее 80% д.в. — 33 (18,5)	99,8 ± 22,3 % д.в.
ОФВ ₁	Менее 80% д.в. — 68 (38,2)	85,2 ± 24,3 % д.в.
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Менее 70% д.в. — 70 (39,3)	70,8 ± 12,8 %
ПОС	Менее 60 % д.в. — 30 (16,8)	82,9 ± 24,7 % д.в.
СОС75-25	Менее 60% д.в. — 123 (69,1)	52,1 ± 26,8 % д.в.

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с; ПОС — пиковая объемная скорость форсированного выдоха; СОС25–75 — средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ; д.в. — должные величины; [#] — данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

Нарушения вентиляционной функции легких диагностировано у 97 из 178 обследованных с НТМ (54,5%), вызванных медленно растущими нетуберкулезными микобактериями (табл. 2). У преобладающего большинства больных с нарушениями вентиляционной функции легких — у 70 (39,3%) пациентов — обнаружен обструктивный, в 2 раза реже — у 27 (15,2%) — рестриктивный тип изменений. Таким образом, частота нарушения функции легких при микобактериозе приблизительно соответствует частоте нарушений функции легких при туберкулезе органов дыхания, которая может составлять 50% [10]. Поэтому пациенты с микобактериозом, как и пациенты с туберкулезом легких, нуждаются в спирометрическом контроле с целью своевременной диагностики и, соответственно, назначения необходимых лекарственных препаратов и проведения легочной реабилитации.

У 42 (23,6%) пациентов со сниженной функцией легких (ОФВ₁ менее 80% д.в.) причиной снижения функции были обструктивные нарушения. У 26 (14,6%) пациентов причиной снижения функции легких были рестриктивные нарушения. У 39 (21,9%) пациентов ОФВ₁ был менее 70% д.в. и у 17 (9,6%) пациентов было тяжелое нарушение функции легких (ОФВ₁ менее 50% д.в.).

Часто пациенты со сниженным ОФВ₁ имеют жалобы на одышку и снижение толерантности к физическим нагрузкам и, соответственно, имеют показания к проведению легочной реабилитации. Критерий ОФВ₁ менее 70% д.в. можно использовать как показание к назначению легочной реабилитации [10], таким образом примерно каждый пятый пациент с микобактериозом нуждается в проведении реабилитационных мероприятий.

Поскольку пациенты с различными хроническими заболеваниями органов дыхания имеют более высокий риск заболевания, мы оценили, как сопутствующие заболевания могут влиять на функцию легких. По данным анамнеза, 34 пациента имели различные хронические заболеваниями органов дыхания. У пациентов без хронических заболеваний и с хроническими заболеваниями ОФВ₁ был $91,3 \pm 24,2$ и $70,1 \pm 25,6$ % д.в., соответственно ($p \leq 0,001$). Только у пяти пациентов с хроническими заболеваниями легких функциональные показатели были в пределах нормы.

Таким образом, около половины пациентов с НТМ могут иметь нарушения функции легких. Высокая частота нарушений функции легких при НТМ показывает необходимость включения спирометрии в список обязательных методов обследования, что позволяет выявить патологию на ранних этапах лечения и назначить адекватную терапию.

Поражение бронхолегочного аппарата при НТМ отличается большим морфологическим разнообразием. Изменения структуры легочной ткани неизменно влекут за собой нарушения функции легких и прежде всего изменение вентиляционной функции легких. Поэтому нами проанализированы данные спирометрии больных НТМ в зависимости от результатов КТ-исследования. Для анализа сформированы три группы больных с различными

Таблица 2. Частота выявления, тип и степень нарушений вентиляционной функции легких, у больных с НТМ, вызванных медленно растущими микобактериями (n = 178)

Table 2. Frequency of detection, type, and degree of ventilatory function disorders in patients with NTM caused by slowly growing mycobacteria (n = 178)

Вентиляционная функция легких	Частота выявления нарушений абс. (%)	
Нормальная	81 (45,5)	
Нарушение функции	97 (54,5)	
Обструктивные нарушения (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ менее 70%)	70 (39,2%)	
Рестриктивные нарушения (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ более 70% и ФЖЕЛ или ОФВ ₁ менее 80% д.в.)	27 (15,2)	
Сниженная функции (ОФВ ₁ менее 80% д.в.)	68 (38,2)	
Степень нарушений	Тип нарушений	
	Обструктивный	Рестриктивный
Легкая (ОФВ ₁ более 70% д.в.)	15 (8,4)	14 (7,9)
Умеренная (ОФВ ₁ 60–69% д.в.)	7 (3,9)	7 (3,9)
Средняя (ОФВ ₁ 50–59% д.в.)	6 (3,4)	2 (1,1)
Тяжелая и очень тяжелая (ОФВ ₁ менее 50% д.в.)	14 (7,9)	3 (1,7)
Всего	42 (23,6)	26 (14,6)

КТ-формами: очаговой (n = 28), полостной (n = 59), бронхоэктатической (n = 91) (табл. 3).

Как видно из табл. 3, наиболее часто нарушения вентиляционной функции легких выявлены у больных с полостной формой КТ. Снижение интегрального показателя вентиляционных нарушений ОФВ₁ диагностировано у 26 из 52 пациентов с полостной формой, что несколько превосходит процент выявления снижения этого показателя у больных с очаговой и бронхоэктатической формами. Снижение показателя ФЖЕЛ определено у трети больных этой группы. Снижение ФЖЕЛ у больных с очаговой и бронхоэктатической формами встречается с высокой степенью достоверности су-

щественно реже. Средняя величина ФЖЕЛ и ОФВ₁ значительно меньше у больных с полостной формой НТМ. Скоростные показатели спирометрии (ПОС и СОС25–75) также были меньше у больных с полостной формой, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Чтобы оценить влияние вида медленно растущих микобактерий на вентиляционную функцию легких нами сформированы 3 группы больных НТМ в зависимости от выявленного возбудителя: *M. avium* была выявлена у 117 больных, *M. Intracellulare* — у 28 больных, *M. kansasii* — у 23, и проведен сравнительный анализ изменений основных показателей вентиляционной функ-

Таблица 3. Частота и выраженность снижения показателей спирометрии у больных НТМБ, вызванных медленно растущими микобактериями, с различными рентгенологическими формами болезни (n = 178), M ± SD

Table 3: Frequency and severity of spirometry parameter reductions in patients with NTM caused by slowly growing mycobacteria with various radiological forms of the disease (n = 178), M ± SD

Показатели спирометрии	Частота выявления КТ формы НТМ, абс. (%)			Уровень значимости p
	Очаговая (n = 28)	Полостная (n = 59)	Бронхоэктатическая (n = 91)	
ФЖЕЛ менее 80% д.в.	2 (7,1)	19 (32,2)	12 (13,2)	p ≤ 0,003 [§]
ФЖЕЛ % д.в.	110,47 ± 20,14	94,19 ± 23,97	100,17 ± 20,75	p = 0,006 [#]
ОФВ ₁ менее 80% д.в.	7 (25)	26 (44,1)	35 (38,5)	p = 0,231 [§]
ОФВ ₁ % д.в.	95,19 ± 23,02	78,59 ± 25,62	86,44 ± 22,81	p = 0,009 [#]
ПОС менее 60% д.в.	2 (7,1)	16 (27,1)	12 (13,1)	p = 0,027 [§]
ПОС % д.в.	86,43 ± 20,07	76,71 ± 28,37	85,86 ± 22,88	p = 0,368 [#]
СОС75–25 менее 60 % д.в.	16 (57,1)	37 (62,7)	70 (76,9)	p = 0,060 [§]
СОС75–25 % д.в.	57,62 ± 26,78	49,54 ± 28,35	52,08 ± 25,75	p = 0,420 [#]

Примечание: M ± SD — средняя величина ± стандартное отклонение; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, p — уровень значимости, § — критерий χ² Пирсона, # — ANOVA тест с поправкой Ньюмена–Кейлса.

Таблица 4. Частота и выраженность снижения показателей спирометрии у больных НТМБ, вызванных медленно растущими микобактериями, с различными КТ формами болезни (n = 168), M ± SD**Table 4. Frequency and severity of spirometry parameter reductions in patients with NTM caused by slowly growing mycobacteria with various CT forms of the disease (n = 168), M ± SD**

Показатели спирометрии	Частота выявления, абс. (%)			Уровень значимости p
	<i>M. avium</i> n = 117	<i>M. intracellulare</i> n = 28	<i>M. kansasii</i> n = 23	
ФЖЕЛ менее 80% д.в.	23 (19,6)	4 (16,6)	3 (13)	0,649 [§]
ФЖЕЛ %д.в.	98,96 ± 22,53	98,03 ± 19,34	107,27 ± 19,87	0,132 [#]
ОФВ ₁ менее 80% д.в.	44 (37,6)	12 (42,8)	8 (34,7)	0,824 [§]
ОФВ ₁ % д.в.	86,22 ± 25,91	81,31 ± 19,8	88,22 ± 21,54	0,550 [#]

Примечание: M ± SD — средняя величина ± стандартное отклонение; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, p — уровень значимости, [§] — критерий χ^2 Пирсона, [#] — ANOVA тест с поправкой Ньюмена–Кейлса.

ции легких в зависимости от вида медленно растущих микобактерий (табл. 4).

Как следует из табл. 4, виды медленно растущих микобактерий не оказывают влияния на нарушение вентиляционной функции легких. Частота выявления снижения всех анализируемых показателей спирометрии и их величины существенно не отличались между группами, различие было недостоверным.

Заключение

У больных НТМ легких, вызванного медленно растущими микобактериями, нарушения вентиляционной функции легких по данным спирометрии диагностированы у 54,5% обследованных. Обструктивные нарушения функции легких выявляются чаще (39,3%), чем рестриктивные (15,2%). У таких больных выявлена связь между изменениями структуры легочной ткани по данным КТ легких и нарушениями вентиляционной функции легких.

Функция легких в наибольшей степени снижена с полостной формой КТ легких, по сравнению с большими очаговой и бронхоэктатической формами. В работе не выявлено влияния на нарушение вентиляционной функции легких видов медленно растущих микобактерий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cowman S., van Ingen J., Griffith D.E. et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2019;54:1900250. DOI: 10.1183/13993003.00250-2019
- Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). *Пульмонология.* 2016;26(3):303–8. [Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Larionova E.E., Chernousova L.N. Nontuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (a clinical study). *Pulmonologiya.* 2016;26(3):303–8. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308
- Литвинов В.И., Гунтупова Л.Д., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы органов дыхания. *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2019;4:32–47 [Litvinov V.I., Guntupova L.D., Makarova M.V., Hachatur'yanc E.N. Mycobacteriosis of the respiratory system. *Tuberculosis and socially*

significant diseases. 2019;4:32–47. (In Russian)].

- Саргсян А.П., Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Черноусова Л.Н. Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких. *Доктор.Ру.* 2021;20(7):66–72. [Sargsyan A.P., Makar'yanc N.N., Lepexha L.N., Chernousova L.N. Clinical and radiological manifestations of mycobacteriosis in patients with chronic lung diseases. *Doctor.ru.* 2021;20(7):66–72. (In Russian)].
- Чучалин А.Г., Халтаев Н.Г., Абросимов В.Н., Котляров С.Н., Мартынов А.В. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний. *Пульмонология.* 2010;2:56–61. [Chuchalin A.G., Haltaev N.G., Abrosimov V.N., Kotlyarov S.N., Martynov A.V. Assessment of the prevalence of respiratory symptoms and the possibility of screening spirometry in the diagnosis of chronic lung diseases. *Pulmonologiya.* 2010;2:56–61. (In Russian)].
- Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J., Andrejak C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(4):905–913. DOI: 10.1093/cid/ciaa1125
- Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175(4):367–416.
- Амансахедов Р.Б., Лепеха Л.Н., Дмитриева Л.И., Смирнова Т.Г., Егорова А.Д., Эргешов А.Е. Рентгеноморфологическая семиотика нетуберкулезных микобактериозов легких. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2018;99(4):184–190. [Amanakhedov R.B., Dmitrieva L.I., Smirnova T.G., Egorova A.D., Ergeshov A.E. *Journal of radiology and nuclear medicine.* 2018;99(4):184–190. (In Russian)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2022-103-1-3-30-37
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;(6):11–24. [Chuchalin A.G., Ajsanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal clinical guidelines of the Russian Respiratory Society on the use of the spirometry method. *Pulmonologiya.* 2014;(6):11–24 (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-06-11-24
- Qunjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16: 5–40.
- Чушкин М.И., Попова Л.А., Шергина Е.А., Карпина Н.Л. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких. *Медицинский альянс.* 2021;9(4):37–44. [Chushkin M.I., Popova L.A., Shergina E.A., Karpina N.L. Ventilation function of lung and quality of life after cured pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance.* 2021;9(4):37–44. (In Russian)].
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J.,

Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005;26(5):948–968. DOI:10.1183/09031936.05.00035205

Поступила 20.06.2024
Принята в печать 15.10.2024

Информация об авторах

Чушкин Михаил Иванович — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации ФГБНУ «ЦНИИТ»; <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>

Шергина Елена Александровна — канд. мед. наук, заведующая отделением функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ»; <https://orcid.org/0000-0002-1433-5720>

Егорова Анна Дмитриевна — младший научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ»; <https://orcid.org/0000-0003-0589-566X>

Амансахедов Расулгулы Бердигулиевич — д-р мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением лучевой диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ»; <https://orcid.org/0000-0001-8760-1164>

Карпина Наталья Леонидовна — д-р мед. наук, заместитель директора ФГБНУ «ЦНИИТ» на научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ

«ЦНИИТ»; <https://orcid.org/0000-0001-9337-3903>

Information about the authors

Mikhail I. Chushkin — Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Center for Diagnostics and Rehabilitation of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Tuberculosis; <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>

Elena A. Shergina — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Functional Diagnostics of the Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Tuberculosis; <https://orcid.org/0000-0002-1433-5720>

Anna D. Egorova — junior researcher at the Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Tuberculosis; <https://orcid.org/0000-0003-0589-566X>

Rasulguly B. Amansakhedov — Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Radiation Diagnostics at the Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Tuberculosis; <https://orcid.org/0000-0001-8760-1164>

Natalia L. Karpina — Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Tuberculosis for scientific work, Head of the Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases; <https://orcid.org/0000-0001-9337-3903>

© ПИСАРЕВСКАЯ О.Н., РУКАВИЦЫН О.А., 2025

Писаревская О.Н., Рукавицын О.А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИПА И КОЛИЧЕСТВА МОНОКЛОНАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА С ТЯЖЕСТЬЮ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ И ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ПАРАПРОТЕИНЕМИЕЙ

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Имеется значительный объем научных данных по клиническому течению, молекулярной биологии, возможностям терапии плазмноклеточных опухолей и других заболеваний с секрецией парапротеинов, менее представлен анализ влияния тех или иных клинико-лабораторных признаков и их комбинаций на течение заболеваний и прогноз. Актуален поиск других признаков течения заболеваний, в частности, определения взаимосвязи типа и уровня секреции моноклонального иммуноглобулина со степенью тяжести анемического синдрома, с чем связана наша работа. **Цель:** определить взаимосвязь между типом секреции и количеством в сыворотке и моче моноклонального иммуноглобулина с выраженностью анемического синдрома у больных с парапротеинемическими гемобластозами (ПГ). Оценить секрецию патологического белка в качестве возможного фактора прогноза развития анемии у данной категории пациентов. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 116 пациентов с плазмноклеточными новообразованиями и макроглобулинемией Вальденстрема. У 104 (87,8%) больных была диагностирована множественная миелома. У 8 (6,9%) больных диагностировалась макроглобулинемия Вальденстрема, плазмноклеточный лейкоз у 2 (1,7%) больных, солитарная плазмоцитома и моноклональная гаммапатия неясного значения диагностированы по одному случаю (0,8%) соответственно. По уровню гемоглобина больные были разделены на 4 группы: в первую группу включены пациенты с гемоглобином выше 120 г/л, вторую группу составили пациенты с легкой степенью анемии (уровень гемоглобина от 119 до 100 г/л), в третью включены пациенты с анемией средней степени тяжести (уровень гемоглобина 99–80 г/л), четвертую группу составили пациенты с тяжелой степенью анемии (уровень гемоглобина ниже 79 г/л). В сыворотке крови во всех четырех группах определялись парапротеины: G_k , G_λ , A_k , A_λ , M_k , M_λ , D_k , белок VJ_k и VJ_λ , также определялась экскреция белка Бенс-Джонса (VJ_k и VJ_λ в моче. **Результаты.** У большинства пациентов в крови определялись парапротеины — G_k (35,1%), G_λ (24,6%), белок VJ_k (14,9%); в моче — белок VJ_k (14,9%) и VJ_λ (28,1%). Реже определялась секреция в крови других типов парапротеинов — A_k (9,6%), A_λ (7%), M_k (3,5%), M_λ (3,5%), D_k (2,6%), белка VJ_k (4,4%). Абсолютное большинство составляли пациенты с наличием парапротеина в крови (G_k и G_λ), белка VJ_k в сыворотке, экскрецией белков VJ_k и VJ_λ в моче. При этом значительно реже определялась секреция в крови других типов парапротеинов — A_k , A_λ , M_k , M_λ , D_k , VJ_k . Чаще диагностировалась анемия I степени — в группе с уровнем гемоглобина 119–100 г/л большее число пациентов 40 (35%). Анемия II степени (гемоглобин 99–80 г/л) диагностировалась у 33 (28%) больных, III степени — у 13 (11%) больных. Уровень гемоглобина выше 120 г/л определен у 30 (26%) больных. Статистически значимой взаимосвязи между типом парапротеина, количественным значением, определяемым в сыворотке и моче, и степенью тяжести анемии не получено ни в одной из групп. Прослеживается некоторая взаимосвязь между экскрецией VJ_k с мочой и уровнем гемоглобина ($\chi^2 = 10,94$, $p = 0,01$ ($< 0,05$)). Вероятнее всего это связано с большим числом больных с почечной недостаточностью среди пациентов с экскрецией VJ_k с мочой. Поражение почек диагностировано у 18 (54%) из 33 больных с экскрецией VJ_k с мочой. Определена статистически значимая взаимосвязь между количеством опухолевых клеток в костном мозге и степенью анемии, а также уровнем β -2 микроглобулина и степенью анемии. **Выводы.** Установлено, что тип и количественный уровень секреции не может быть прогностическим фактором тяжести анемического синдрома у больных с ПГ. В исследовании выявлена взаимосвязь между степенью тяжести анемии и количеством белка VJ_k , определяемого в моче. Поскольку в этой группе 54% больных с почечной недостаточностью, мы предполагаем, что имеет место анемия хронического заболевания, обусловленная нарушением выработки эритропоэтина при повреждении почек. Также выявлена взаимосвязь между степенью тяжести анемии и инфильтрацией опухолевыми клетками костного мозга, это подтверждает, что ведущей причиной анемии у больных с ПГ является инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками и их негативным влиянием на эритропоэз.

Ключевые слова: плазмноклеточные опухоли и другие заболевания; сопровождающиеся парапротеинемией; моноклональный иммуноглобулин; анемия.

Для цитирования: Писаревская О.Н., Рукавицын О.А. Взаимосвязь типа и количества моноклонального иммуноглобулина с тяжестью анемического синдрома у больных с плазмноклеточными новообразованиями и другими заболеваниями с парапротеинемией. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):208–216. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-208-216>

Для корреспонденции: Писаревская Ольга Николаевна — e-mail: sefeta@rambler.ru

Olga N. Pisarevskaya, Oleg A. Rukavitsyn

THE CORRELATION BETWEEN THE TYPE AND AMOUNT OF MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN AND THE SEVERITY OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH PLASMA CELL NEOPLASMS AND OTHER DISORDERS WITH PARAPROTEINEMIA

Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

There is a significant amount of scientific data on the clinical course, molecular biology, treatment options for plasma cell tumors and other disorders connected with the secretion of paraproteins. However, the analysis of the influence of specific clinical and laboratory signs and their combinations on disease progression and prognosis is less represented. The search for other indicators of disease progression is relevant, particularly the determination of the relationship between the type and level of monoclonal immunoglobulin secretion and the severity of the anemic syndrome, which is the focus of our work. **Purpose.** To determine the correlation between the type of secretion and the amount of monoclonal immunoglobulin in serum and urine with the severity of anemic syndrome in patients with paraproteinemic hemoblastoses (PH). To evaluate the secretion

of pathological protein as a possible prognosis factor for the development of anemia in this category of patients. **Material and methods.** A retrospective analysis was conducted on data from 116 patients with plasma cell neoplasms and Waldenström's macroglobulinemia. Of these, 104 (87.8%) were diagnosed with multiple myeloma. Eight (6.9%) patients were diagnosed with Waldenström's macroglobulinemia, two (1.7%) with plasma cell leukemia, and one case each (0.8%) of solitary plasmacytoma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Patients were divided into four groups based on hemoglobin levels: the first group included patients with hemoglobin above 120 g/L, the second group consisted of patients with mild anemia (hemoglobin level from 119 to 100 g/L), the third included patients with moderate anemia (hemoglobin level 99–80 g/L), and the fourth group comprised patients with severe anemia (hemoglobin level below 79 g/L). Paraproteins were determined in serum in all four groups: G κ , G λ , A κ , A λ , M κ , M λ , D λ , B λ J κ , and B λ J λ proteins, as well as the excretion of B λ J κ and B λ J λ proteins in urine. **Results.** In most patients, paraproteins were detected in blood: G κ (35.1%), G λ (24.6%), and B λ J λ protein (14.9%); in urine: B λ J λ protein (14.9%) and B λ J κ (28.1%). The secretion of other types of paraproteins in blood was less frequent: A κ (9.6%), A λ (7%), M κ (3.5%), M λ (3.5%), D λ (2.6%), B λ J κ (4.4%). The absolute majority consisted of patients with paraprotein in blood (G κ and G λ), B λ J λ protein in serum, and excretion of B λ J λ and B λ J κ proteins in urine. At the same time, the secretion of other types of paraproteins—A κ , A λ , M κ , M λ , D λ , B λ J κ —was significantly less frequently detected. Anemia of grade I was more frequently diagnosed—in the group with hemoglobin levels of 119–100 g/L, there were more patients (40; 35%). Grade II anemia (hemoglobin 99–80 g/L) was diagnosed in 33 (28%) patients, grade III in 13 (11%) patients. Hemoglobin levels above 120 g/L were found in 30 (26%) patients. No statistically significant relationship was found between the type of paraprotein, its quantitative value in serum and urine, and the severity of anemia in any group. There was a certain correlation between the excretion of B λ J κ in urine and hemoglobin levels ($\chi^2 = 10.94$, $p = 0.01$ (< 0.05)). This is likely related to a higher number of patients with renal failure among those excreting B λ J κ in urine. Kidney damage was diagnosed in 18 (54%) out of 33 patients with B λ J κ excretion in urine. A statistically significant relationship was identified between the number of tumor cells in bone marrow and the severity of anemia, as well as between the level of β -2 microglobulin and the severity of anemia. **Conclusions.** It has been established that the type and quantitative level of secretion cannot be a prognostic factor for the severity of anemic syndrome in patients with PH. The study revealed a relationship between the severity of anemia and the amount of B λ J κ protein determined in urine. Since 54% of patients in this group have renal insufficiency, we suggest that there is anemia of chronic disease caused by impaired erythropoietin production due to kidney damage. A correlation has also been identified between the severity of anemia and the infiltration of tumor cells in the bone marrow, which confirms that the leading cause of anemia in patients with plasma cell disorders is the infiltration of the bone marrow by tumor cells and their negative impact on erythropoiesis.

Key words: plasma cell disorders and other diseases associated with paraproteinemia; monoclonal immunoglobulin; anemia.

For citation: Pisarevskaya O.N., Rukavitsyn O.A. The relationship between the type and amount of monoclonal immunoglobulin and the severity of anemic syndrome in patients with plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteinemia. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):208–216. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-208-216>

For correspondence: Olga N. Pisarevskaya — e-mail: sefeta@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 31.07.2024
Accepted 17.09.2024

Парапротеинемические гемобластозы (ПГ) — В-клеточные лимфопрлиферативные заболевания, характеризуются клональной пролиферацией плазматических клеток, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины (парапротеины) и/или их фрагменты (свободные легкие цепи). Согласно классификации ВОЗ 5-го пересмотра (WHO-НАЕМ5, 2022 г.) [1, 2] к плазмноклеточным опухолям и близким им заболеваниям, протекающим с секрецией парапротеинов, относят: лимфоплазмноклеточную лимфому; моноклональные гаммапатии (IgM-моноклональная гаммапатия неопределенного значения, неIgM-моноклональная гаммапатия неопределенного значения, болезнь холодовых агглютинонов, моноклональная гаммапатия ренального значения); болезни депозитов моноклонального иммуноглобулина (амилоидоз, связанный с иммуноглобулином (AL-амилоидоз), болезнь депозитов моноклонального иммуноглобулина); болезни тяжелых цепей (болезнь тяжелых μ -цепей (IgM), болезнь тяжелых α -цепей (IgA), болезнь тяжелых γ -цепей (IgG)); плазмноклеточные опухоли (плазмноклеточная миелома (варианты — вялотекущая (асимптоматическая) миелома, несекретирующая миелома), плазмноклеточные опухоли с ассоциированным

паранеопластическим синдромом (POEMS, TEMPI, AESOP)).

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) — зрелое В-клеточное лимфопрлиферативное заболевание, которое характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией преимущественно костного мозга и секрецией моноклонального IgM [3].

ПГ характеризуются цитогенетическим разнообразием, различной пролиферативной активностью и гетерогенным клиническим течением [4–6].

Парапротеины, состоящие из тех же структурных единиц, что и нормальные иммуноглобулины, отличаются от них физико-химическими свойствами, антигенным строением, электролитической подвижностью и отсутствием свойств антител. Известно, что плазматические клетки синтезируют пять изотипов тяжелых цепей (A, G, D, M, E) и два типа легких цепей — κ и λ СЛЦ, при этом клетки, продуцирующие κ -СЛЦ, в 2 раза больше [7–9]. В ряде случаев (около 1% наблюдений ММ) опухолевые плазматические клетки не секретируют ни тяжелых, ни легких цепей.

В зависимости от типа парапротеина выделяют иммунохимические варианты множественной миеломы: G (55–65%), A (20–25%), D (2–5%), E, M (0,5%), миелому

Бенс-Джонса (12–20%), биклональную (1–2%) и несекретирующую (1–4%) [6–9].

Анемия является частым осложнением и одним из клинических проявлений заболеваний с секрецией парапротеинов. Согласно критериям ВОЗ анемией является снижение уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин. Распространенность анемии у пациентов гемобластозами варьирует от 22 до 90%. Известно, что при постановке диагноза анемия выявляется у 22–56% пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), а на фоне применения противоопухолевой терапии частота ее возрастает до 70% [10]. При множественной миеломе (ММ) анемия диагностируется у 56–77,4% соответственно [11–14]. Исследования показали, что у 73% пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой гемоглобин ниже 120 г/л (Kyle, 1975 г.) В исследованиях 2004 и 2006 гг. Европейской группы по изучению анемии при злокачественных новообразованиях (European Cancer Anaemia Survey — ECAS) было зарегистрировано 2360 пациентов с лимфомой и миеломой. Анемия выявлена у 52,5%, у 73% пациентов с анемией уровень гемоглобина определялся ниже 120 г/л [13, 14].

Развитию анемии при заболеваниях с секрецией парапротеинов может способствовать ряд факторов: инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, которая приводит к вытеснению нормальных ростков кроветворения, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, аутоиммунные процессы (АИГА), кровопотеря, развитие функционального дефицита железа, дефицит фолатов, витамина В₁₂, подавление эритроидного ростка провоспалительными цитокинами, противоопухолевое лечение (лучевая терапия, химиотерапия, реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) после трансплантации стволовых клеток, приводящая к костно-мозговой недостаточности, почечная недостаточность, сопутствующие инфекции [15–22]. Выделены некоторые факторы, предрасполагающие к развитию анемии: исходный сниженный уровень гемоглобина, женский пол, рефрактерное течение заболевания, лечение препаратами платины [14, 15]. Однако вышеперечисленные факторы являются вторичными по отношению к развитию злокачественного заболевания системы крови, в частности ПГ, поскольку секреция моноклонального иммуноглобулина является прямым следствием трансформации клетки в злокачественную и вследствие этого неправильным функционированием генома.

Анемический синдром является одним из ведущих клинических проявлений ПГ, нами предпринята попытка выявить взаимосвязь между его тяжестью с типом и количеством патологического белка. Была выдвинута гипотеза о возможном прогностическом значении типа и количественного уровня в сыворотке и моче моноклонального иммуноглобулина в течении ПГ.

Цель исследования

Определить взаимосвязь между секрецией моноклонального иммуноглобулина и степенью тяжести анемии

у больных с парапротеинемическими гемобластозами. Выяснить имеет ли влияние уровень секреции, тип парапротеина на тяжесть анемического синдрома.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 116 пациентов, которые наблюдались в отделении лимфопролиферативных заболеваний гематологического центра ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в период с 2013 по 2023 г. Диагностика заболеваний проводилась в соответствии с рекомендациями IMWG [6] и российскими клиническими рекомендациями [4, 7]. Из 116 пациентов, включенных в исследование, в 104 (89,6%) случаях была диагностирована множественная миелома (ММ). У 8 (6,9%) больных — макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), в 2 (1,7%) наблюдениях — плазмоклеточный лейкоз. Солитарная плазмцитомы (СП) и моноклональная гаммапатия неясного значения (MGUS не IgM типа) — по 1 (0,9%) случаю соответственно (рис. 1).

Возраст пациентов от 35 до 86 лет, медиана (Me) — 65 лет, среднее значение (M) — 63 года. Распределение по полу: женщин 33 (28,4%), мужчин 83 (71,6%).

У всех пациентов с ММ определена стадия по Durie–Salmon (D&S). При этом IA стадия диагностирована у 5 из 104 больных (4,8%), IB — у 4 (3,8%), II A — у 9 (8,7%), III A — у 55 (52,9%), III B — у 31 (29,8%) пациента, II B стадия ни у одного пациента не была установлена.

Стадирование ММ по шкале ISS (International Staging System) выполнено у 98 из 104 пациентов. В 21 наблюдении (21,4%) установлена I стадия, в 25 (25,5%) — II, в 52 (53,1%) случаях диагностирована III стадия (табл. 1). Стадирование по R-ISS не определялось.

По типу секреции моноклонального иммуноглобулина и белка Бенс–Джонса больные с ММ были распределены следующим образом. У 39 из 104 пациентов (37,5%)

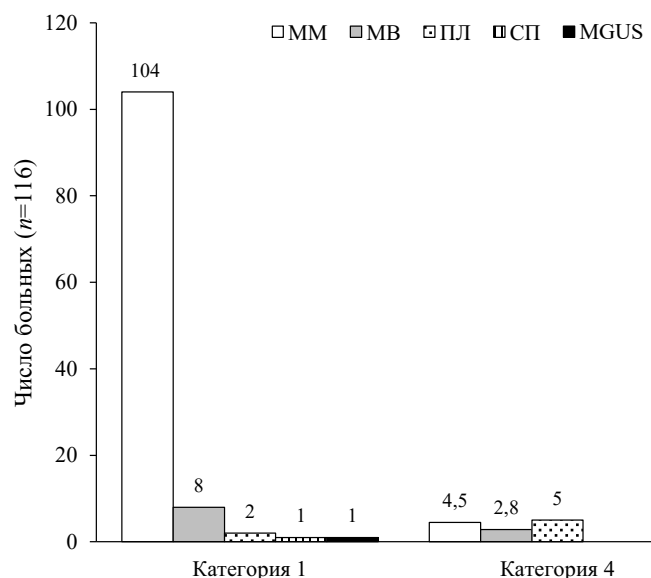


Рис. 1. Распределение пациентов по нозологиям
Fig. 1. Distribution of patients by nosology

выявлен парапротеин G_k . Парапротеин G_λ определен у 28 (27%) больных, A_k — у 11 (10,6%), A_λ — у 7 (6,7%), D_λ — у 3 (2,9%), BJ_k — у 7 (6,7%), BJ_λ — у 7 (6,7%) пациентов. Отсутствие секреции моноклонального белка отмечено у 2 (1,9%) больных (табл. 2).

Среди пациентов с другими нозологиями выявлено, что у 4 из 8 больных с МВ в сыворотке крови определялась секреция M_k , у остальных 4 больных — M_λ . У пациента с MGUS обнаружена секреция A_λ , а у больного с солитарной плазмоцитомой — биклональная секреция A_λ и G_k в следовом количестве.

В ряде случаев в процессе выполнения иммунохимического исследования отмечена одновременная секреция парапротеинов G, A, D и белка Бенс–Джонса, определяемого либо в сыворотке крови, либо в моче. Так, из 39 больных ММ, секретирующей парапротеин G_k , в 23 случаях наблюдалась одновременная секреция белка Бенс–Джонса каппа-типа (BJ_k). Из 28 пациентов с секрецией G_λ у 12 больных обнаружен белок BJ_λ . У 7 из 11 пациентов с секрецией A_k выявлен BJ_k . Из 7 больных с секрецией A_λ в 2 случаях выявлялся белок BJ_λ . У всех 3 пациентов с секрецией D_λ наблюдалось

Таблица 1. Стадия по Durie–Salmon (D&S) и ISS у пациентов с ММ

Table 1. Durie–Salmon stage (D&S) and ISS in patients with MM

Стадия	Абс. количество (n = 104)	%
Стадия по (D&S)		
I A	5	4,8
I B	4	3,8
II A	9	8,7
II B	-	-
III A	55	52,9
III B	31	29,8
Стадия по ISS		
I	21	21,4
II	25	25,5
III	52	53,1

Таблица 2. Варианты множественной миеломы в зависимости от типа секреции парапротеина

Table 2. Variants of multiple myeloma depending on the type of paraprotein secretion

Типы секреции	Абс. количество (n=104)	%
G_k	39	37,5
G_λ	28	27
A_k	11	10,6
A_λ	7	6,7
D_λ	3	2,9
BJ_k	7	6,7
BJ_λ	7	6,7
Несекретирующая ММ	2	1,9

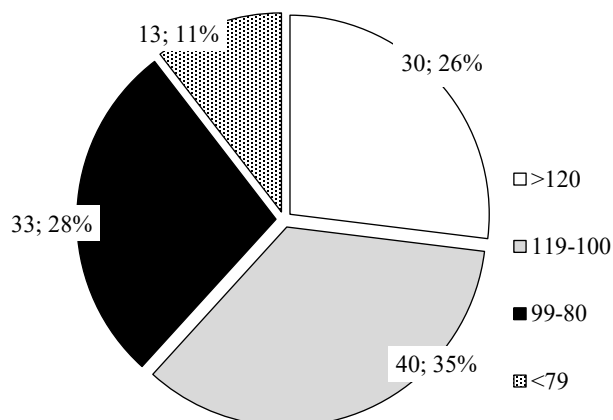


Рис. 2. Распределение больных по группам в зависимости от степени анемии

Fig. 2. Distribution of patients into groups depending on the degree of anemia

сочетание с секрецией BJ_λ .

Пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от уровня гемоглобина: в первую группу включены пациенты с гемоглобином выше 120 г/л, вторую группу составили пациенты с легкой степенью анемии, с уровнем гемоглобина от 119 до 100 г/л, в третью включены пациенты с анемией средней тяжести, гемоглобин 99–80 г/л, четвертую группу составили пациенты с тяжелой анемией, гемоглобином ниже 79 г/л.

В исследовании анализировали общий и биохимический анализ крови, иммунохимический анализ белков сыворотки и мочи, данные миелограммы, лучевых методов исследований (рентгенография костей, МРТ, КТ, ПЭТ/КТ).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Statistica 10 для Windows. Анализировались временные параметры всех больных, а за точку отсчета принимали установление диагноза и начало терапии в условиях ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ. Для исследуемых показателей рассчитывали среднее арифметическое (M), медиану (Me), среднее стандартное отклонение и межквартильный интервал (Q25–Q75). Для оценки наличия и силы взаимосвязи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Значимость различия между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия χ^2 (критерия Пирсона).

Результаты

При исследовании уровня гемоглобина минимальное значение составило 63 г/л, максимальное — 168 г/л, медиана (Me) — 109,5 г/л, среднее значение (M) — 109,5 г/л. Количество эритроцитов — от 1,8 до $5,5 \times 10^{12}/л$, медиана (Me) — $3,4 \times 10^{12}/л$, среднее значение (M) — $3,4 \times 10^{12}/л$. Уровень общего белка в сыворотке крови составил от 39 до 160 г/л, Me — 80,6 г/л, M — 35,9 г/л. Уровень креатинина в сыворотке крови — от 34 мкмоль/л до 932 мкмоль/л, Me — 98, мкмоль/л,

М — 145,2 мкмоль/л. Уровень кальция в сыворотке крови определен у 110 больных и составил от 1,98 до 6,5 ммоль/л, Ме — 2,4 ммоль/л, М — 2,5 ммоль/л. Уровень кальция от 2,5 ммоль/л и выше расценивался как гиперкальциемия. Гиперкальциемия была определена у 29 больных.

Стернальная пункция (аспирационная биопсия костного мозга) была выполнена 108 больным (97 пациентам с ММ, 7 — с МВ, 2 — с плазмоклеточным лейкозом, 1 — с солитарной плазмцитомой, 1 — с моноклональной гаммапатией неясного значения). Количество опухолевых клеток по данным миелограммы составило от 0,4 до 88%, Ме — 18,7%, среднее значение — 25,3%. У 7 больных с МВ определялась лимфоплазмочитарная инфильтрация костного мозга. У одного больного с МВ пункция костного мозга не выполнялась.

По данным лучевых методов исследований (рентгенографии костей, МРТ, КТ, ПЭТ/КТ) выявлялись признаки остеодеструктивного синдрома от мелких остеодеструкций костей до множественных патологических переломов. У 13 больных не выявлено признаков остеодеструктивного синдрома.

По данным иммунохимического исследования концентрация β 2-микроглобулина в сыворотке крови определена у 101 пациента и составила от 1,99 до 19,1 мг/л, Ме — 4,62 мг/л, М — 6,7 мг/л.

Моноклональный иммуноглобулин выявлен у 114 больных. В табл. 3 приведено соотношение между типами парапротеинов у больных, а также их количественное значение. В табл. 4 приведены данные по частоте встречаемости типов парапротеинов у больных с различной степенью тяжести анемии.

Помимо типов и уровня секреции парапротеинов проведен корреляционный анализ между уровнем гемоглобина, степенью анемии и количеством опухолевых клеток в костном мозге, уровнем β 2-микроглобулина в сыворотке крови и степенью анемии. Также определялась взаимосвязь с возрастом пациентов в группах с разными степенями тяжести анемии.

Определена статистически значимая взаимосвязь

между количеством опухолевых клеток в костном мозге и степенью анемии. В группе больных с гемоглобином > 120 г/л процент инфильтрации костного мозга самый низкий, в группе с анемией III степени (Hb < 79 г/л) определялся самый высокий процент опухолевых клеток в костном мозге (табл. 5).

У 101 больного определялся β 2-микроглобулин, в I группе с гемоглобином выше 120 г/л у 27 (27%) пациентов, М — $4 \pm \sigma 2,24$, Ме — 3,07 г/л, межквартильный размах — 2,5–3,8, во II группе (Hb 119–100) у 36 (36%), М — $5,77 \pm \sigma 4,74$, Ме — 3,88%, межквартильный размах — 3,3–6,37, в III группе (Hb 99–80) у 30 (29,5%) пациентов, М — $8,55 \pm \sigma 4,46$, Ме — 7,33%, межквартильный размах — 5,47–11,1 в IV группе (Hb < 79) у 8 (7,5%) больных, М — $13,1 \pm \sigma 6,27$, Ме — 16,5%, межквартильный размах — 6–18,3. Для всех групп М — $6,68 \pm \sigma 4,9$, Ме — 4,62, межквартильный размах — 3,27–9,88. (табл. 6).

Выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем β 2-микроглобулина и степенью тяжести анемии. В группе пациентов с уровнем гемоглобина > 120 г/л определялся самый низкий уровень β 2-микроглобулина, в группе больных с гемоглобином < 79 г/л определялся самый высокий уровень β 2-микроглобулина.

Среднее значение возраста во всех четырех группах больных составило $63 \pm \sigma 11,5$ года, минимальное значение 35 лет, максимальное — 86 лет, медиана (Ме) — 65 лет, межквартильный размах 55–70 лет. В исследовании не выявлено взаимосвязи между степенью тяжести анемии и возрастом.

Ниже приведены результаты корреляционного анализа по Спирмену (r) между типом парапротеинов, уровнем их секреции, количеством опухолевых клеток в костном мозге, количеством β 2-микроглобулина в сыворотке крови с уровнем гемоглобина и степенью тяжести анемии (табл. 7).

Для выделенных показателей (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, количество β 2-микроглобулина в сыворотке, экскреция VJ_k с мочой) определены статически значимые взаимосвязи

Таблица 3. Частота встречаемости типов парапротеинов в сыворотке крови и моче для всех групп

Table 3. Frequency of occurrence of paraprotein types in serum and urine for all groups

Типы парапротеинов	n, абс.	%	Minimum	Maximum	Me	M
G _κ	40	35%	Следы	80,9 г/л	30,4	34,1
G _λ	28	24,5%	Следы	78 г/л	21,7	26,6
A _κ	11	8,8%	9,8 г/л	61 г/л	35,7	34,9
A _λ	9	7,8%	Следы	52,4 г/л	22,8	23,9
M _κ	4	3,5%	10 г/л	62,2 г/л	17,8	26,9
M _λ	4	3,5%	10,5 г/л	50,1 г/л	28	30,4
D _λ	3	2,6%	Следы	11,9 г/л	6,6	6,2
VJ _κ кровь	17	14,9%	Следы	26860 мг/л	82,6	3475,6
VJ _λ моча	17	14,9%	Следы	13,78 г/сут.	2,8	3,8
VJ _κ кровь	5	4,4%	Следы	390 мг/л	23,3	98,1
VJ _κ моча	32	28,1%	Следы	9,7 г/сут.	0,33	0,87

($p < 0,05000$).

Обсуждение

Результаты большинства проведенных исследований позволили выделить неблагоприятные факторы риска ММ (высокий уровень $\beta 2$ -микроглобулина и креатинина в сыворотке крови, низкий уровень альбумина и гемоглобина, повышенную концентрацию лактатдегидрогеназы, а также цитогенетические аномалии высокого риска и пожилой возраст больных), а наличие множественных

литических очагов в костях и гиперкальциемии — установить III стадию заболевания по классификации Durie–Salmon, применяемой в клинической практике и в настоящее время [23, 24].

В исследовании определялось влияние типа и уровня секреции парапротеина на степень тяжести анемии у больных с плазмоклеточными опухолями и другими заболеваниями, сопровождающимися секрецией парапротеинов. В группе пациентов с парапротеинемическими гемобластозами, осложнившимися анемией, абсо-

Таблица 4. Частота встречаемости разных типов парапротеинов в сыворотке крови и моче у больных с анемией разной степени тяжести n (%)

Table 4. Frequency of occurrence of different types of paraproteins in blood serum and urine in patients with anemia of varying severity n (%)

Парапротеин		Hb, г/л				
		> 120	119–100	99–80	< 79	Всего
Всего		29	38	34	10	114
G _κ	есть	12 (4)	13 (3)	10 (2)	5 (3)	40 (35)
	нет	17 (5)	26 (7)	24 (7)	8 (6)	74 (65)
G _λ	есть	10 (34)	5 (12)	11 (32)	2 (15)	28 (24,5)
	нет	19 (66)	33 (88)	23 (68)	11 (85)	72 (75,5)
A _κ	есть	1 (3)	4 (5)	5 (15)	1 (8)	11 (10)
	нет	28 (9)	34 (95)	29 (85)	12 (9)	103 (90)
A _λ	есть	1 (3)	4 (5)	3 (9)	1 (8)	9 (7,8)
	нет	28 (97)	34 (95)	31 (91)	12 (92)	105 (92,2)
D _λ	есть	1 (3)	2 (5)	0	0	3 (2,6)
	нет	28 (97)	36 (95)	34 (100)	13 (100)	111 (97,4)
M _κ	есть	2 (7)	1 (2,6)	1 (3)	0	4 (3,5)
	нет	27 (93)	37 (97,4)	33 (97)	13 (100)	110 (96,5)
M _λ	есть	0	2 (5)	1 (3)	1 (8)	4 (3,5)
	нет	29 (100)	36 (95)	33 (97)	12 (92)	110 (96,5)
BJ _κ	есть	4 (14)	6 (16)	6 (18)	2 (15)	18 (16)
	нет	25 (86)	32 (84)	28 (82)	11 (85)	96 (84)
BJ _λ кровь	есть	4 (14)	6 (16)	5 (15)	2 (15)	17 (15)
	нет	25 (86)	32 (84)	29 (85)	11 (85)	97 (85)
BJ _κ моча	есть	3 (10)	10 (26)	14 (41)	6 (46)	33 (29)
	нет	26 (90)	28 (74)	20 (59)	7 (54)	81 (71)
BJ _λ моча	есть	3 (10)	8 (21)	4 (11)	2 (15)	17 (15)
	нет	26 (90)	30 (79)	30 (89)	11 (85)	97 (85)

Таблица 5. Инфильтрация опухолевыми клетками в группах с различными степенями анемии

Table 5. Infiltration with tumor cells in groups with different degrees of anemia

Hb	Опухолевые клетки (плазмоциты, лимфоциты)					
	Пациенты n (%)	M (% в костном мозге)	Мин., %	Макс., %	Me (% в костном мозге)	Q ₂₅ –Q ₇₅
> 120	27 (25)	14,2 ± σ 17,4	0,2	61,8	9	1,6–17,6
119–100	36 (33)	21 ± σ 18,9	0,4	80,6	16	5,2–30
99–80	32 (30)	36,6 ± σ 25	0,8	88	31	20–58
< 79	13 (12)	44,3 ± σ 32	0,8	88	53,6	8,8–65
Все группы	108 (100)	26 ± σ 24,1	0	88	19	5,2–40,2

Таблица 6. Уровень $\beta 2$ -мироглобулина у пациентов с анемией различной степени тяжестиTable 6. The level of $\beta 2$ -myroglobulin in patients with anemia of varying severity

Hb	Пациенты n, %	$\beta 2$ -мироглобулин				
		Количество в сыворотке крови, среднее значение, М	Минимальное количество, мг/л	Максимальное количество, мг/л	Количество в сыворотке крови, медиана Me	$Q_{25}-Q_{75}$
> 120	27 (27)	4 \pm σ 2,24	1,99	9,88	3,07	2,5–3,8
119–100	36 (36)	5,77 \pm σ 4,74	2,37	19	3,88	3,3–6,4
99–80	30 (29,5)	8,55 \pm σ 4,46	2	19,1	7,33	5,47–11,1
< 79	8 (7,5)	13,1 \pm σ 6,27	4	19	16,5	6–18,3
Все группы	101 (100)	6,68 \pm σ 4,9	1,99	19,1	4,62	3,27–9,88

Таблица 7. Статистически значимые корреляционные связи (r) между типами парапротеинов, инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, $\beta 2$ -мироглобулином и уровнем гемоглобина, степенью анемииTable 7. Statistically significant correlations (r) between the types of paraproteins, bone marrow infiltration, $\beta 2$ -myroglobulin and hemoglobin level, the degree of anemia

Показатель	G _к	G _л	A _к	A _л	M _к	M _л	D _л	VJ _к Кровь	VJ _л Кровь	VJ _к Моча	VJ _л Моча	Опухолевые клетки в костном мозге (%)	$\beta 2$ -мироглобулин
Hb	-0,01	-0,02	-0,11	-0,01	0,07	-0,01	-0,02	0,05	-0,09	-0,21	-0,08	-0,42	-0,58
Степень тяжести анемии (0–3)	-0,02	-0,01	0,13	0,03	-0,1	0,11	-0,04	-0,004	0,04	0,22	0,04	0,42	0,54

лютное большинство составляли пациенты с наличием парапротеина в крови — Ig G_к и Ig G_л, белка VJ в сыворотке крови и в моче. При этом значительно реже определялась секреция в крови других типов парапротеинов — IgA_к, IgA_л, IgM_к, IgM_л, IgD_л. Чаше диагностировалась анемия 1 степени, в группе с уровнем гемоглобина 119–100 г/л — 39 (34%) пациентов. Статистически значимой взаимосвязи между типом парапротеина, количественным значением, определяемым в крови и моче, и уровнем гемоглобина, степенью тяжести анемии, не получено ни в одной из групп. Прослеживается некоторая взаимосвязь между экскрецией VJ_к с мочой и уровнем гемоглобина ($r = 0,22$, $p = 0,01$ ($< 0,05$)). Чем выше экскреция белка Бенс–Джонс с мочой, тем ниже уровень гемоглобина (рис. 4). Вероятнее всего это связано с большим числом больных с почечной недостаточностью среди пациентов с экскрецией VJ_к с мочой. Поражение почек диагностировано у 18 (54%) больных из 33 с экскрецией VJ_к с мочой. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что почти все пациенты с поражением почек и почечной недостаточностью и 25% пациентов с нормальным уровнем креатинина имеют аномально низкий уровень сывороточного эритропоэтина или недостаточное его увеличение к уровню гемоглобина, что является одной из причин анемии у больных с парапротеинемическими гемобластозами [25, 26].

В исследовании определена статистически значимая взаимосвязь между количеством опухолевых клеток в костном мозге и степенью анемии. В группе больных с гемоглобином > 120 г/л процент инфильтрации костного

мозга самый низкий (Me 9%), в группе с анемией III степени (Hb < 79 г/л) определялся самый высокий процент опухолевых клеток в костном мозге (Me 53,6%). Также отмечена взаимосвязь между уровнем $\beta 2$ -мироглобулина и степенью тяжести анемии. В группе пациентов с уровнем гемоглобина > 120 г/л определялся самый низкий уровень $\beta 2$ -мироглобулина (Me 3,07 мг/л), в группе больных с III степенью анемии, гемоглобином < 79 г/л определялся самый высокий уровень $\beta 2$ -мироглобулина (Me 16,5 мг/л).

Полученные данные подтверждают, что ведущей причиной анемии у пациентов с заболеваниями с секрецией парапротеинов, является инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, которая приводит к подавлению эритроидного ростка кроветворения, апоптозу эритробластов [27, 28].

Выводы

Установлено, что тип и количественный уровень секреции не может быть прогностическим фактором тяжести анемического синдрома у больных с ПГ.

В исследовании выявлена взаимосвязь между степенью тяжести анемии и количеством белка VJ_к, определяемого в моче. Поскольку в этой группе 56% больных с почечной недостаточностью, мы предполагаем, что имеет место анемия хронического заболевания, манифестирующаяся через поражение почек.

Выявлена взаимосвязь между степенью тяжести анемии и инфильтрацией опухолевыми клетками костного мозга, это подтверждает, что ведущей причиной анемии у больных с ПГ является инфильтрация костного мозга

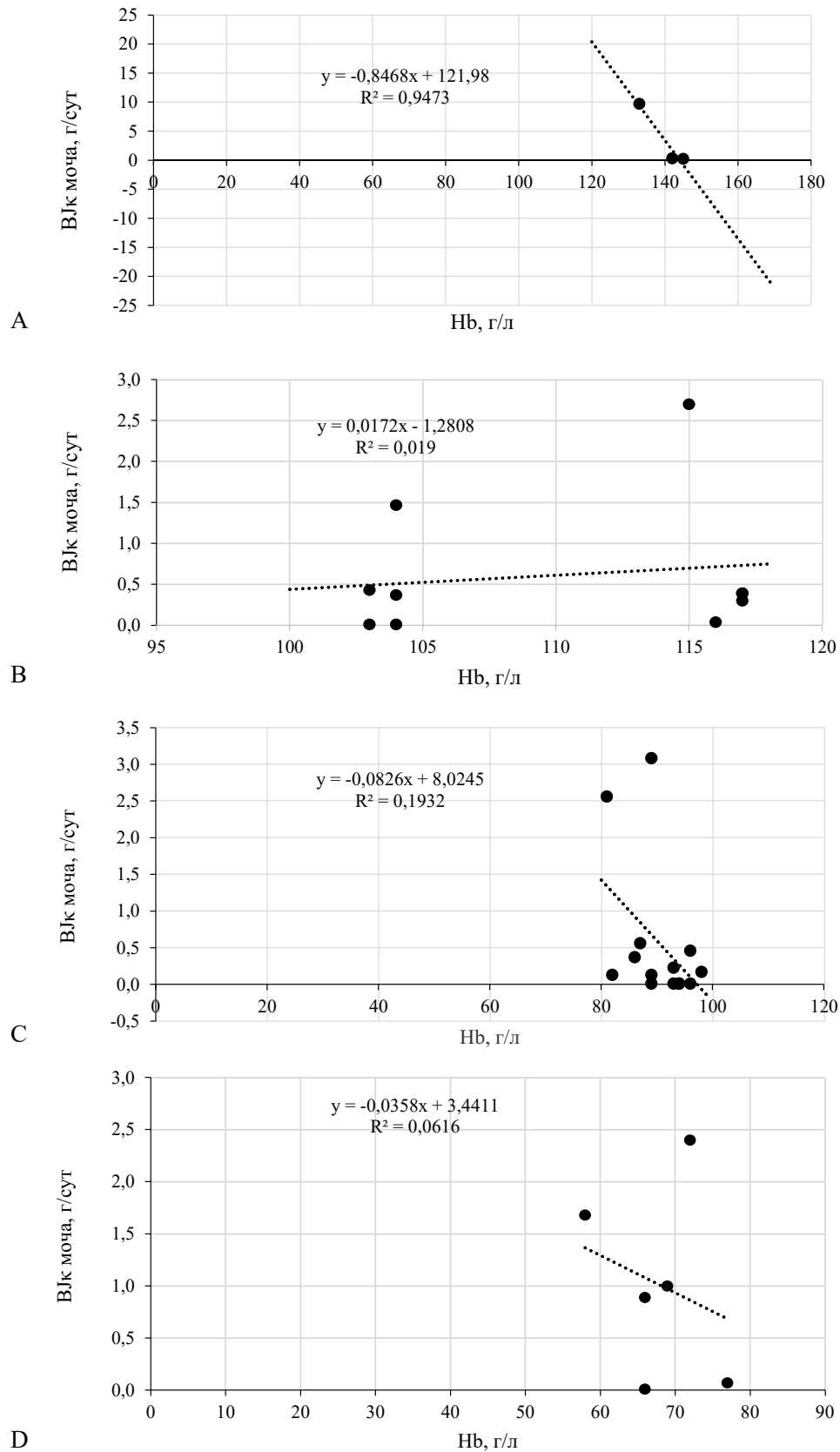


Рис. 4. Отображение взаимосвязи между степенью анемии и количественным уровнем белка ВЖк определяемого в суточной моче на точечной диаграмме:

A — степень анемии 0; B — степень анемии I; C — степень анемии II; D — степень анемии III

Fig. 4. Displaying the relationship between the degree of anemia and the quantitative level of BJk protein determined in 24-hour urine on a scatter plot:

A — anemia degree 0; B — anemia degree I; C — anemia degree II; D — anemia degree III

опухолевыми клетками и их негативным влиянием на эритропоэз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375022016202
- Семочкин С.В. Плазмноклеточные опухоли в гематологических классификациях 2022 г.: WHO-НАЕМ5 (ВОЗ, 5-й пересмотр) и ICC (Международная консенсусная классификация). Взгляд клинициста. *Клиническая онкогематология*. 2024;17(2):94–108. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-94-108 [Semochkin S.V. Plasma Cell Tumors in Hematological Classifications of 2022: WHO-NAEM5 (WHO, 5th edition) and ICC (International Consensus Classification). A Clinician's View. *Clinical oncohematology*. 2024;17(2):94–108. (In Russian)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-94-108
- Kyle R.A., Anderson K.C. A tribute to Jan Gosta Waldenström. *Blood*. 1997;89(12):4245–7.
- Вотьякова О.М., Менделеева Л.П., Стадник Е.А. Макроглобулинемия Вальденстрема. *Клинические рекомендации, 2020*. [Votyakova O.M., Mendeleeva L.P., Stadnik E.A. et al. Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical recommendation, 2020*. (In Russian)].
- Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. М.: Геотар-Медиа. 2016:224. [Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Multiple myeloma and related diseases. М.: Geotar-Media. 2016:224. (In Russian)]
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12): e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. Epub 2014 Oct 26. PMID: 25439696.
- Менделеева Л.П., Вотьякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. *Клинические рекомендации, 2020 г.* [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhina I.G. et al. Multiple myeloma. *Clinical recommendation, 2020*. (In Russian)].
- Willrich M.A., Katzmann J.A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow up of multiple myeloma and renal plasma cell dyscrasias. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2016;54(6):907–19. DOI: 10.1515/cclm-2015-0580
- Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Соболева Н.П. и соавт. Определение парапротеина при плазмноклеточных опухолях. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):135–144. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201326. [Rekhina I.G., Mendeleeva L.P., Soboleva N.P. et al. Determination of paraprotein in plasma cell tumors. *Therapeutic archive*. 2022;94(1):135–144. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201326
- Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am. J. Clin. Oncol*. 2010;33:465–468.
- Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Современные подходы к лечению анемии у больных с онкогематологическими заболеваниями. *Современная онкология*. 2010;12(1):70–5. [Bessmel'tsev S.S., Romanenko N.A., Abdulkadyrov K.M. Modern approaches to management of anemic patients with oncohematological disorders. *Sovremennaya onkologiya*. 2010;12(1):70–5. (In Russian)].
- Steuere M., Wagner H., Gastel G. Prevalence and management of anaemia in haematologic cancer patients receiving cyclic nonplatinum chemotherapy: results of a prospective national chart survey. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(11–12):367–72. DOI: 10.1007/bf03040915
- Birgegard G., Gascon P., Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. *Eur. J. Haematol* 2006;77:378–386.
- Birgegard G. Managing anaemia in lymphoma and multiple myeloma. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2008; 4(2): 527–539.
- Zupanic-Krmek D., Lang N., Jurcic D. et al. Analysis of the influence of various factors on anemia in patients with lymphoid malignancies. *Acta Clin. Croat*. 2011;50(4):495–500.
- Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластозах. *Гематология и трансфузиология*. 2007;52(1):31–11. [Sarava N.O. Mechanisms of development of anemia in hemoblastoses. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007;52(1):31–7. (In Russian)].
- Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease. *N. Eng. J. Med*. 352(10):1011–23. DOI: 10.1056/NEJMra041809
- Lejla Ibricevic-Balic, Emina Icindic-Nakas, Sabaheta Hasic, Emina Kiseljacovic, Alma Sofic-Hafisovic, Sefkija Balic. Dilemma: Correlation Between Level of Hepcidin and IL-6 in Anemic Myeloma Patients. *Med. Arch*. 2016;70(6):429–432. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.429-432.
- Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии хронических заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2012;5(4):296–304. [Rukavitsyn O.A. Topical issue of diagnostics and treatment of anemia at chronic diseases. *Klinicheskaya oncohematologiya*. 2012;(4):296–304. (In Russian)].
- Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS One*. 2014;9(1): e84943.
- Mc Clellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr. Med. Res. Opin*. 2004;20:1501–1510.
- Thorp M.L., Johnson E.S. Effect of anemia on mortality, Cardiovascular Hospitalizations and End Stage Renal Disease among patients with chronic renal disease. *Nephrology*. 2009;14:240–246.
- Hagen P Zhang J Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J*. 2022;12(5):83. DOI: 10.1038/s41408-022-00679-5. PMID: 35637223; PMCID: PMC9151761.
- Hose D., Beck S., Salwender H., Emde M., Bertsch U., Kunz C. et al. Prospective target assessment and multimodal prediction of survival for personalized and risk-adapted treatment strategies in multiple myeloma in the GMMG-MM5 multicenter trial. *J. Hematol. Oncol*. 2019;12(1):65. DOI: 10.1186/s13045-019-0750-5. PMID: 31242924; PMCID: PMC6595705.
- Musto P. The role of recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*. 1998;29 (3–4):283–91. DOI: 10.3109/10428199809068565
- Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin. Lymphoma*. 2003;1:23–9. DOI:10.3816/clm.2003.s.005
- Tucci M., Grinello D., Cafforio P., Silvestris F., Dammacco F. Anemia in multiple myeloma: role of deregulated plasma cell apoptosis. *Leuk. Lymphoma*. 2002;43(8):1527–33. DOI:10.1080/1042819021000002848
- Bouchnita A., Eymard N., Moyo T. K., Koury M. J., Volpert V. Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis. *Am. J. Hematol*. 2016;91(4):371–8. DOI: 10.1002/ajh.24291

Поступила 31.07.2024
Принята в печать 17.09.2024

Информация об авторах

Ольга Николаевна Писаревская — врач-гематолог отделения лимфо-пролиферативных заболеваний с химиотерапией гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; <https://orcid.org/0000-0001-5216-8321>

Олег Анатольевич Рукавицын — д-р мед. наук, профессор, начальник гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Information about the authors

Olga N. Pisarevskaya — a hematologist at the Department of Lymphoproliferative Diseases with Chemotherapy at the Hematology Center of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5216-8321>

Oleg A. Rukavitsyn — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Hematology Center of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Ваганов А.Г.¹, Кузнецов М.Р.², Лисицкий Д.А.¹

СПОСОБ ВЫПОЛНЕНИЯ ДИСТАЛЬНОЙ ГИБРИДНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО ШУНТА С ПОРТОМ ДЛЯ ИНТРОДЮСЕРА

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

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

Цель исследования — разработка, внедрение и оценка эффективности способа дистальной гибридной реконструкции с использованием шунта с порт-системой для выполнения эндоваскулярной реваскуляризации. **Материал и методы.** В проспективном контролируемом нерандомизированном исследовании приняли участие 24 человека, страдающих бедренно-подколенной окклюзией и стено-окклюзивным поражением артерий голени. Первую группу ($n = 12$) составили пациенты, которым проводилось бедренно-подколенное шунтирование выше или ниже щели коленного сустава в сочетании с баллонной ангиопластикой артерий голени по предложенной нами методике с моделированием на шунте специальной порт-системы для установки интродюсера. Вторую группу контроля ($n = 12$) составили пациенты, у которых описанные вмешательства проводились классическим способом. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, спектру сопутствующей патологии. Для статистической обработки данных при сравнении групп исследования было использовано программное обеспечение SPSS Statistics 17.0. **Результаты.** Ранних послеоперационных осложнений в 1-й группе не отмечено. Во 2-й группе у 2 человек отмечено развитие послеоперационных кровотечений, связанных с диссекцией ткани синтетического протеза в месте ушивания дефекта. Показатели реваскуляризации конечности на момент выписки из стационара в группах были сопоставимы. Кроме этого, до момента выписки отсутствовали достоверные различия по скорости заживления язвенного дефекта на стопе, а также в потребности в некрэктомиях. В течение 1-го месяца после операции 1 пациент из 2-й группы повторно госпитализирован с клинико-инструментальной картиной тромбоза бедренно-подколенного шунта, что было обусловлено интраоперационным пережатием атеросклеротически пораженной подколенной артерии после контрольной ангиографии. В 1-й группе в данный период осложнений не отмечено. По основным параметрам течения позднего послеоперационного периода (количество повторных операций, рецидива критической ишемии, ампутаций, летальности) в сроки наблюдения 6 месяцев группы исследования оказались сопоставимы. **Заключение.** Выполнение бедренно-подколенного шунтирования с использованием порт-системы для выполнения эндоваскулярного этапа реваскуляризации на артериях голени в рамках гибридной операции способствует минимизации ранних послеоперационных осложнений, в связи с чем может использоваться при проведении дистальных гибридных реконструкций.

Ключевые слова: гибридные реконструкции; атеросклероз артерий нижних конечностей; ангиосомная теория; критическая ишемия нижних конечностей; бедренно-подколенное шунтирование; баллонная ангиопластика.

Для цитирования: Ваганов А.Г., Кузнецов М.Р., Лисицкий Д.А. Способ выполнения дистальной гибридной реконструкции с использованием бедренно-подколенного шунта с портом для интродюсера. *Клиническая медицина.* 2025;103(3):217–222. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-217-222>

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

Alexey G. Vaganov¹, Maxim R. Kuznetsov², Dmitry A., Lisitsky¹

METHOD OF DISTAL HYBRID RECONSTRUCTION USING A FEMORAL-POPITEAL SHUNT WITH A PORT FOR INTRODUCER

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia

The objective of the study is to develop, implement, and evaluate the effectiveness of a method for distal hybrid reconstruction using a shunt with a port system for performing endovascular revascularization. **Material and methods.** In a prospective controlled non-randomized study, 24 individuals suffering from femoral-popliteal occlusion and stenotic-occlusive lesions of the lower leg arteries participated. The first group ($n = 12$) consisted of patients who underwent femoral-popliteal bypass surgery above or below the knee joint gap in combination with balloon angioplasty of the lower leg arteries according to our proposed method, which involved modeling a special port system on the shunt for the installation of an introducer. The second control group ($n = 12$) included patients in whom the described interventions were performed using classical methods. The groups were comparable in terms of age, sex, and spectrum of comorbidities. For statistical data processing in comparing the study groups, SPSS Statistics 17.0 software was used. **Results.** No early postoperative complications were noted in the first group. In the second group, two patients experienced postoperative bleeding associated with the dissection of synthetic graft tissue at the site of defect closure. The revascularization indicators of the limb at the time of discharge from the hospital were comparable between the groups. Additionally, there were no significant differences in the healing rate of ulcerative defects on the foot or in the need for necrosectomies prior to discharge. Within one month after surgery, one patient from the second group was readmitted with a clinical and instrumental picture of thrombosis of the femoral-popliteal shunt, which was due to intraoperative compression of the atherosclerotically affected popliteal artery after control angiography. No complications were noted in the first group during this period. In terms of key parameters of the late postoperative period (number of reoperations, recurrence of critical ischemia, amputations, mortality), both groups were comparable during the six-month follow-up. **Conclusion.** Performing femoral-popliteal bypass surgery using a port system for conducting the endovascular stage of revascularization on the lower leg arteries as part of a hybrid operation helps minimize early postoperative complications, and therefore can be used in distal hybrid reconstructions.

Key words: *hybrid reconstructions; atherosclerosis of lower limb arteries; angiosome theory; critical limb ischemia; femoral-popliteal bypass; balloon angioplasty.*

For citation: Vaganov A.G., Kuznetsov M.R., Lisitsky D.A. A method for performing distal hybrid reconstruction using a femoral-popliteal shunt with an introducer port. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):217–222.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-217-222>

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 12.06.2024

Accepted 18.06.2024

В настоящее время дистальные гибридные реконструкции, заключающиеся в выполнении бедренно-подколенного шунтирования (БПШ) в сочетании с баллонной ангиопластикой (БАП) артерии голени при тандемном поражении (бедренно-подколенной окклюзии и окклюзии артерий голени), у тяжелых коморбидных пациентов являются операцией выбора [1–3]. При наличии протяженной окклюзии бедренно-подколенного сегмента поэтапное открытие артериального русла сверху вниз на пораженной конечности эндоваскулярным способом технически крайне затруднительно. Выполнение первоначальной чрескожной ангиопластики в описанных условиях невозможно без доступа к артериям голени посредством первоначально наложенного бедренно-дистального шунта. Использование открытого и эндоваскулярного методов позволяет в данном случае выполнить наиболее полноценную реваскуляризацию конечности в процессе одного вмешательства, без применения общего обезболивания и из единого доступа на бедре [4, 5]. Однако при выполнении данной гибридной операции важной задачей является создание доступа для установки интродюсера с целью реканализации и ангиопластики артерий голени и ангиографического контроля по завершению этих этапов вмешательства [6–7]. Как правило, данный доступ создается путем пункции самого шунта с последующим ушиванием технической перфорации, что несет в себе риск диссекции ткани шунта с последующим развитием тромбозов и кровотечений. Кроме того, пережатие кровотока после завершения БАП может привести к деформации имеющейся атеросклеротической бляшки ниже зоны дистального анастомоза, что без должного ангиографического контроля может привести к нарушению гемодинамики оперированного сегмента с последующим развитием его тромбоза [8]. Нередки случаи дистальной эмболии конечности нестабильной атеросклеротической бляшкой [9–11]. Таким образом, поиск технических решений выполнения данного типа вмешательств является актуальной проблемой развития сосудистой хирургии.

Цель исследования — разработка, внедрение и оценка эффективности способа выполнения дистальной гибридной реконструкции с использованием шунта с порт-системой для выполнения эндоваскулярной реваскуляризации.

Материал и методы

В проспективном контролируемом нерандомизированном исследовании приняли участие 24 человека,

страдающих тандемным атеросклеротическим поражением — бедренно-подколенной окклюзией и стено-окклюзивным поражением артерий голени, оперированных в объеме дистальной гибридной артериальной реконструкции в отделении сосудистой хирургии ГКБ № 29. Все пациенты были разделены на две группы. Первую группу ($n = 12$) составили пациенты, которым проводилось бедренно-подколенное шунтирование выше или ниже щели коленного сустава в сочетании с БАП артерий голени по предложенной нами методике. Вторую группу контроля ($n = 12$) составили пациенты, у которых описанные вмешательства проводились классическим способом с установкой интродюсера и проведением ангиографического контроля путем повреждения ткани шунта.

Смысл авторской методики гибридной операции — бедренно-подколенного шунтирования в сочетании с БАП артерий голени — заключался в следующем. Сначала выполняют доступ к подколенной артерии в области выхода из гунтерового канала. Обнажают бедренную артерию сразу ниже пупартовой связки. Выполняют туннелизацию тканей для последующего проведения протеза. Моделируют порт на шунте для последующей установки интродюсера. Для этого в ткани шунта по наружной поверхности, ближе к проксимальному анастомозу формируют отверстие до 5 мм, в края которого вшивают специально заготовленный порт-браншу в виде трубки из политетрафторэтилена диаметром 5 мм и длиной 2 см. После введения больному гепарина первоначально формируют дистальный анастомоз. Протез срезают под углом 30 или 45°. Анастомоз формируют по типу «конец протеза в бок артерии» стандартным образом. После пережатия мягким сосудистым зажимом протеза у дистального анастомоза и снятия зажимов с артерии протез проводят по заранее подготовленному каналу в верхнюю треть бедра.

Отмерив необходимую длину протеза, край его срезают под углом 30–45° и типичным образом подшивают к отверстию общей бедренной артерии [12]. Снимают зажим с протеза у дистального анастомоза и восстанавливают кровообращение в бедренно-подколенном сегменте.

Далее в прикрепленный порт вводят интродюсер, фиксируя его лигатурой. Проводят реканализацию и баллонную ангиопластику ангиосомной артерии голени на свободном токе крови. В конце операции выполняется ангиографический контроль всей оперированной конечности. После удаления интродюсера, сформиро-

ванный порт прошивают и перевязывают у основания. Схема операции представлена на рис. 1, вид порта на рис. 2 (см. 3-ю стр. обложки).

Группы были сопоставимы по возрасту и полу, спектру сопутствующей патологии, частоте курения (табл. 1). В обеих группах было по 10 (83,3%) мужчин и по 2 (16,7%) женщины.

Критерии включения: 1) пациенты с хронической артериальной ишемией (ХАН) IV стадии с язвенным поражением стопы без признаков гангрены; 2) наличие протяженной бедренно-подколенной окклюзии в сочетании с поражением артерий голени; 3) невозможность поэтапного эндоваскулярного лечения по техническим показаниям; 4) отсутствие острого тромботического поражения артерий нижних конечностей.

Критерии исключения: 1) пациенты с ХАН IV стадии, проявляющейся сухой или влажной гангреной; 2) наличие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения артерий выше паховой связки пораженной конечности; 3) возможность выполнения многоуровневой открытой реконструкции либо поэтапного эндоваскулярного лечения; 4) наличие признаков острого тромботического поражения артерий нижних конечностей.

Анатомическая структура поражения артерий голени и локализация язвенно-трофических дефектов в зависимости от пораженного ангиосома представлена в табл. 2, 3.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялся лабораторный мониторинг, включающий

общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня общего белка и альбуминов, а также С-реактивного белка. Также выполнялись КТ-ангиография и ультразвуковое ангиосканирование сосудов нижних конечностей для определения характера и распространенности атеросклеротического поражения, а также проводилось измерение уровня ЛПИ.

Оценивались такие показатели периоперационного и раннего послеоперационного периода, как величина интраоперационной кровопотери, наличие и причина осложнений, скорость заживления язвенных дефектов и потребность в некрэктомиях, количество повторных сосудистых операций, количество койко-дней в стационаре.

Дальнейшее послеоперационное ведение включало в себя контроль функционального состояния конечности с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковую доплерографию, лабораторный контроль на момент выписки пациентов, через 1, 3 и 6 мес. после операции.

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) ± стандартное отклонение (SD). Различия средних значений (*p*) в основных показателях послеоперационного периода оценивали с применением парного *t*-критерия Стьюдента, который считали достоверным при *p* < 0,05. Для оценки различий между дву-

Таблица 1. Спектр сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование

Table 1. Spectrum of comorbidities in patients included in the study

Диагноз	Количество пациентов, (%) 1-я группа	Количество пациентов, (%) 2-я группа	<i>p</i>
Гипертоническая болезнь	10 (83,3)	11 (91,6)	0,24
Ишемическая болезнь сердца	6 (50,0)	5 (41,6)	0,09
Сахарный диабет	2 (16,7)	2 (16,7)	0,24
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (41,6)	5 (41,6)	0,23
Цереброваскулярная болезнь	2 (16,7)	3 (25,0)	0,11
Язвенная болезнь желудка	1 (8,3)	1 (8,3)	0,16
Частота курения	10 (83,3)	10 (83,3)	

Таблица 2. Локализация поражения артерий голени в группах исследования

Table 2. Localization of lower leg artery lesions in study groups

Группа исследования	Характер поражения	Передняя большеберцовая артерия	Задняя большеберцовая артерия	Малоберцовая артерия	Заполнение плантарной дуги			
					Отсутствует	Через тыльную артерию стопы	Через подошвенную артерию	Через малоберцовую артерию
1-я	Окклюзия	10 (83,3%)	8 (66,7%)	6 (50,0%)	6 (50,0%)	3 (25,0%)	3 (25,0%)	0
	Стеноз более 50%	2 (16,7%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)				
2-я	Окклюзия	11 (91,7%)	7 (58,3%)	7 (58,3%)	6 (50,0%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	0
	Стеноз более 50%	1 (8,3%)	5 (41,7%)	2 (16,7%)				

Таблица 3. Локализация трофических язв стопы в группах исследования**Table 3. Localization of trophic ulcers on the foot in study groups**

Локализация поражения	Кровоснабжение	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)
1-й палец стопы	Передняя большеберцовая артерия	5 (41,7)	4 (33,3)
2–5-й палец стопы	Задняя большеберцовая артерия	2 (16,7)	3 (25,0)
Латеральная поверхность стопы	Малоберцовая артерия	1 (8,3)	1 (8,3)
Тыльная поверхность стопы	Передняя большеберцовая артерия	1 (8,3)	1 (8,3)
Подшвенная поверхность стопы	Задняя большеберцовая артерия	1 (8,3)	2 (16,7)
Пяточная область	Задняя большеберцовая артерия	2 (16,7)	1 (8,3)

мя 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 исследования

Технический успех операции отмечен у всех респондентов вне зависимости от типа операции. По результатам интраоперационной ангиографии, проведенной в конце вмешательства, отмечалась удовлетворительная артериальная проходимость на всех уровнях оперируемой конечности. Ранних послеоперационных осложнений в 1-й группе не отмечено. Во 2-й группе на 1-е сутки послеоперационного периода у одного человека наблюдалось развитие кровотечения, а у второго оперируемого — паравазальной гематомы в области проксимального доступа на бедре. При повторной ревизии места реконструкции отмечалась диссекция ткани синтетического протеза в месте ушивания дефекта, использовавшегося для установки интродюсера. С учетом данных осложнений средний койко-день пребывания в стационаре у пациентов 1-й группы ($5,3 \pm 0,6$ дней) был достоверно ниже, чем у 2-й ($8,6 \pm 0,9$ дней, при $p < 0,001$). Данное превышение произошло за счет более длительного реанимационного пребывания у пациентов контрольной группы. По степени интраоперационной кровопотери группы были сопоставимы (1-я группа — $156,3 \pm 12,6$ мл, 2-я группа — $161,5 \pm 15,1$ мл).

Аналогичная тенденция отмечалась по продолжительности оперативного вмешательства (1-я груп-

па — $155,4 \pm 15,1$ мин, 2-я группа — $164,5 \pm 17,2$ мин). Показатели реваскуляризации конечности на момент выписки из стационара представлены в табл. 4. В группах исследования приведенные параметры были сопоставимы. Кроме этого, до момента выписки отсутствовали достоверные различия по скорости заживления язвенного дефекта на стопе, а также в потребности к некрэктомиям. В течение первого месяца после операции 1 пациент из контрольной группы повторно госпитализирован с клинко-инструментальной картиной тромбоза бедренно-подколенного шунта. При КТ-ангиографии выявлялась окклюзия тотчас ниже дистального анастомоза, что было обусловлено интраоперационным пережатием атеросклеротически пораженной подколенной артерии после контрольной ангиографии. В 1-й группе в данный период осложнений не отмечено.

По основным параметрам позднего послеоперационного течения (количество повторных операций, рецидива критической ишемии, ампутаций, летальности) в сроки наблюдения 6 месяцев группы исследования оказались сопоставимы (табл. 5). У пациентов с неосложненным послеоперационным течением и отсутствием ранней реокклюзии артерий голени отмечено полное заживление язвенного дефекта. Скорость эпителизации трофических язв в группах исследования достоверно не различалась. Острых сердечно-сосудистых событий в группах исследования не зафиксировано. Летальных исходов за период наблюдения не было.

Обсуждение

В хирургии не бывает мелочей! Абсолютный смысл данного выражения был подтвержден в нашем исследовании. От четкого конструктивного подхода и слажен-

Таблица 4. Основные результаты реконструктивных сосудистых операций в группах исследования на момент выписки из стационара**Table 4. Main outcomes of reconstructive vascular surgeries in study groups at discharge from hospital**

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Дистанция безболевого ходьбы до операции, м	$25,5 \pm 3,5$	$29,4 \pm 3,1$	0,11
Дистанция безболевого ходьбы после операции, м	$188,4 \pm 12,5$	$190,2 \pm 13,5$	0,18
ЛПИ до операции	$0,33 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,04$	0,13
ЛПИ после операции	$0,76 \pm 0,06$	$0,78 \pm 0,05$	0,14
Скорость заживления язвенного дефекта в мм/сут	$1,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,3$	0,17
Количество проведенных за время стационарного лечения некрэктомий	$1,8 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,4$	0,16

Таблица 5. Основные показатели эффективности отдаленного послеоперационного периода

Table 5. Key indicators of effectiveness in the distant postoperative period

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Среднее количество рецидивов перемежающейся хромоты	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,2	0,12
Среднее количество повторных сосудистых операций	2,2 ± 0,4	2,4 ± 0,2	0,16
Среднее количество малых ампутаций	1,8 ± 0,3	2,1 ± 0,4	0,12
Среднее количество ампутаций на уровне бедра	0	0	0
Среднее количество некрэктомий	10,3 ± 0,5	9,8 ± 0,3	0,11
Средняя скорость заживления язвенного дефекта мм/сут	0,91 ± 0,07	1,01 ± 0,12	0,18
Развитие острого инфаркта миокарда	0	0	0
Развитие инсульта	0	0	0
Развитие ТЭЛА	0	0	0
Летальность	0	0	0

ной техники выполнения операции во многом зависит ее непосредственный исход. Применение разработанного нами порта для установки интродюсера, фиксированного к бедренно-подколенному шунту, позволило совершить плавный переход от открытого к эндоваскулярному этапу гибридной реконструкции. Герметизация интродюсера, установленного в порт, позволила после завершения бедренно-подколенного шунтирования запустить кровоток в конечности и выполнить БАП артерии голени на свободном токе крови, что резко снижало тромбогенность этого этапа операции. Кроме того, отсутствовала необходимость в повторной остановке кровотока в конечности с целью ушивания дефекта в шунте по завершению БАП. Как мы видим из результатов исследования во 2-й группе, где выполнялось данная манипуляция, произошла деформация атеросклеротической бляшки зажимом в подколенной артерии ниже дистального анастомоза, что привело к раннему тромбозу бедренно-подколенного шунта в течение 1-го месяца послеоперационного периода. Необходимо отметить, что немаловажным фактором, способствующим появлению данного осложнения у пациентов контрольной группы, явилась деформация шунта после ушивания технического отверстия в нем, это привело к формированию турбулентности кровотока, способствующей тромбообразованию.

В нашем способе отсутствовала необходимость в дополнительной травматизации ткани шунта с целью выполнения контрольной ангиографии по завершению эндоваскулярного этапа, что исключало его диссекцию и деформацию и обусловило отсутствие послеоперационных осложнений в 1-й группе в ранней и среднесрочной перспективе. В группе 2 таких осложнений было три. По результатам изучения реваскуляризации конечности в раннем и позднем послеоперационном периоде мы видим абсолютную эффективность дистальной гибридной реконструкции, которая была применена при тандемном поражении подколенного сегмента и артерии голени вне зависимости от технической модификации БПШ, предложенной нами. У всех пациентов отмечено повышение ЛПИ, дистанции безболевого ходьбы, отмечалась одинаковая скорость эпителизации трофических язв. Возникновение реокклюзий артерий голени,

ассоциированных с ними повторных операций и малых ампутаций обусловлено общеизвестными нерешенными проблемами реваскуляризации подколенно-берцового сегмента вследствие прогрессирования атеросклеротического процесса. По основным показателям течения позднего послеоперационного периода (при сроке наблюдения 6 месяцев) группы исследования были сопоставимы.

Заключение

Выполнение бедренно-подколенного шунтирования с использованием порт-системы для выполнения эндоваскулярного этапа реваскуляризации на артериях голени в рамках гибридной операции способствует минимизации ранних послеоперационных осложнений, в связи с чем может использоваться при проведении дистальных гибридных реконструкций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белов Ю.В., Винокуров И.А. Концепция подхода к хирургическому лечению критической ишемии нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(5):9–13. [Belov Yu.V., Vinokurov I.A. The concept of surgical treatment of critical limb ischemia. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2015;8(5):9–13. (In Russian)].
2. Кательницкий И.И., Сасина Е.В., Поляк М.И. Клинический результат ангиопластики в зависимости от «коэффициента открытой дуге стопы у пациентов с критической ишемией». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(3):51–57. [Katelnitskiy I.I., Sasina E.V., Polyak M.I. Clinical results of angioplasty depending on the number of restore of crural arteries and blood flow in the arterial arch of the foot in patients with critical limb ischemia. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(3):51–57. (In Russian)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-51-57
3. Кательницкий И.И., Сасина Е.В., Поляк М.И., Трандофилов А.М. Сравнительная оценка клинических результатов транслюминальной баллонной ангиопластики в зависимости от восстановления артерий голени с учетом «ангиосомной» теории. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(3):19–23. [Katelnitskiy I.I., Sasina E.V., Polyak M.I., Trandofilov A.M. Comparative evaluation of the clinical results of transluminal balloon angioplasty depending on the recovery of crural arteries on the basis of «angiosomes»

- theory. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2017;12(3):19–23. (In Russian)].
4. Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Папиташвили В.Г., Цурцумия Ш.Ш. Отдаленные результаты проксимальных и дистальных реконструкций у пациентов с диффузным поражением артерий нижних конечностей и сахарным диабетом. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2021;25(4):271–281. [Bokeria L.A., Arakelyan V.S., Papitashvili V.G., Tsurtsumiya Sh.Sh. Long-term results of proximal and distal reconstructions in patients with lower limb arteries diffuse lesions and diabetes mellitus. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(4):271–281. (In Russian)]. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-4-271-281
 5. 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. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;63(5):413–8. (In Russian)]. DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-5-413-418
 6. Казаков Ю.И., Лукин И.Б., Великов П.Г., Страхов М.А. Выбор метода реконструкции инфраингвинального артериального сегмента у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(6):42–48. [Kazakov Yu.I., Lukin I.B., Vekilov P.G., Strakhov M.A. The choice of the method of reconstruction of the infrainguinal arterial segment in patients with chronic critical ischemia of the lower extremities. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014;7(6):42–48. (In Russian)].
 7. Гавриленко А.В., Кравченко А.А., Котов А.Э., Кириченко В.В. Гибридные реконструкции у больных с хронической ишемией нижних конечностей и многоуровневым поражением артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского*. 2018;24(3):183–188. [Gavrilenko A.V., Kravchenko A.A., Kotov A.E., Kirichenko V.V. Hybrid reconstructions in patients with lower limb chronic ischaemia and multilevel arterial lesions. *Angiol Sosud Khir*. 2018;24(3):183–187. (In Russian)].
 8. Матмуротов К.Ж., Ирнazarов А.А., Рузметов П.Ю., Рузметов Н.А. Ампутации голени: дифференцированный подход к выполнению в зависимости от поражения артериального бассейна. *Вестник экстренной медицины*. 2022;15(5):18–25. [Matmurotov K.J., Imazarov A.A., Ruzmetov P.Yu., Ruzmetov N.A. Leg amputations: a differentiated approach to performance depending on the lesion of the arterial basin. *Vestnik ekstretnoy mediciny*. 2022;15(5):18–25. (In Russian)]. DOI: 10.54185/TBEM/vol15_iss5/a3
 9. Волошин А.Н. Трофические изменения на стопе в зависимости от поражения артерий нижних конечностей. *Мир медицины и биологии*. 2015;11(4–1(53)):18–21. [Voloshin A.N. Troficheskie izmeneniya na stope v zavisimosti ot porazheniya arterij nizhnih konechnostej. *Mir mediciny i biologii*. 2015;11(4–1(53)):18–21. (In Russian)].
 10. Пуздыряк П.Д., Шломин В.В., Бондаренко П.Д. и др. Сравнение результатов гибридного и открытого хирургического лечения многоуровневого поражения артерий нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;3(12):227–234. [Puzdryak P.D., Shlomin V.V., Bondarenko P.D. etc. Comparison of the results of hybrid and open surgical treatment of multilevel lesion of the arteries of the lower extremities. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2019;3(12):227–234. (In Russian)]. DOI: 10.17116/kardio201912031227
 11. Косенков А.Н., Винокуров И.А., Киселева А.К. Лечение критической ишемии нижних конечностей с язвенно-некротическими поражениями. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(4):302–307. [Kosenkov A.N., Vinokurov I.A., Kiseleva A.K. Treatment of critical ischemia of the lower extremities with ulcerative necrotic lesions. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2019;12(4):302–307. (In Russian)]. DOI: 10.17116/kardio201912041302
 12. Закрыев А.Б., Виноградов Р.А., Матусевич В.В., Бутаев С.Р., Сухоручкин П.В., Барышев А.Г., Порханов В.А. Бедренно-подколенное шунтирование: от истоков до наших дней. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2021;16(3):57–60. [Zakiryayev A.B., Vinogradov R.A., Matusевич V.V., Butaev S.R., Sukhoruchkin P.V., Baryshev A.G., Porkhanov V.A. Femoral-popliteal bypass surgery: from the origins to the present day. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2021;16(3):57–60. (In Russian)].

Поступила 12.06.2024
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; <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>

Кузнецов Максим Робертович — д.м.н., профессор, заместитель директора Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-6926-6809>

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

Information about authors

Vaganov Alexey Gennadievich — Candidate of Medical Sciences, Surgeon, Surgical Department No. 1, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>

Maxim R. Kuznetsov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6926-6809>

Lisitsky Dmitry Alekseevich — Doctor of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Surgical Department No. 1, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0003-0423-8879>

В помощь практическому врачу

© ШЕПТУЛИН А.А., РАБОТЯГОВА Ю.С., 2025

Шептулин А.А.¹, Работягова Ю.С.²

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА

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

²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.В. Вернадского» Минобрнауки России, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

В представленной статье рассматриваются факторы риска возникновения острых и хронических множественных язв желудка. Острыми множественными язвами часто бывают стрессовые язвы, возникающие у больных, находящихся в критическом состоянии, а также язвы, возникающие при приеме лекарственных (прежде всего нестероидных противовоспалительных) препаратов. Острые множественные язвы часто манифестируют желудочно-кишечными кровотечениями (гематемезис, мелена). Профилактика острых множественных язв желудка при наличии факторов риска их возникновения предполагает своевременное назначение ингибиторов протонного насоса. В случаях хронических множественных язв желудка важно исключение инфильтративно-язвенной формы рака желудка, MALT-лимфомы, В-клеточной лимфомы, стеноза чревного ствола и других заболеваний.

Ключевые слова: множественные язвы желудка; дифференциальная диагностика; течение.

Для цитирования: Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Этиологические факторы и особенности дифференциальной диагностики множественных язв желудка. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):223–227.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-223-227>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: arkalshep@gmail.com

Arkady A. Sheptulin¹, Yuliya S. Rabotyagova²

ETIOLOGICAL FACTORS AND PECULIARITIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE GASTRIC ULCERS

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

²V.V. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

The present article discusses the risk factors for acute and chronic multiple gastric ulcers. Acute multiple ulcers are often stress ulcers that occur in critically ill patients, as well as ulcers that occur when taking medications (first of all nonsteroidal anti-inflammatory drugs). Acute multiple ulcers are often manifested by gastrointestinal bleeding (hematemesis, melena). Prevention of acute multiple gastric ulcers involves the timely appointment of proton pump inhibitors in the presence of risk factors for their occurrence. In cases of chronic multiple gastric ulcers, the exclusion infiltrative ulcerative gastric cancer, MALT-lymphoma, B-cell lymphoma, stenosis of the abdominal trunk and other diseases is of great importance.

Keywords: multiple gastric ulcers; differential diagnosis; the course.

For citation: Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Etiological factors and peculiarities of differential diagnosis of multiple gastric ulcers. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):223–227. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-223-227>

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 04.09.2024
Accepted 17.09.2024

Множественные язвы желудка рассматриваются как особый вариант его язвенного поражения. Их частота среди всех язв желудка, приводимая в литературе, колеблется в широких пределах — от 2,3 до 17,5%, составляя, по нашим собственным данным, 9,2%. Анализ локализации множественных язв желудка, проведенный у 40 пациентов, показал, что у 42,2% больных они располагаются в одном отделе желудка (тело желудка или антральный отдел), в остальных случаях — в разных отделах. У подавляющего числа больных (82,2%) выявляются 2 язвы желудка, реже — 3 и более [1]. В литературе

описано наблюдение, в котором у больного (для остановки желудочно-кишечного кровотечения у него пришлось провести тотальную гастрэктомию) было обнаружено 100 язв желудка, оказавшихся при гистологическом исследовании доброкачественными и хроническими [2].

Учитывая, что этиологические факторы, а также особенности диагностики и дифференциальной диагностики острых и хронических множественных язв желудка существенно различаются между собой, целесообразно вначале рассмотреть указанные вопросы применительно к острым множественным язвам желудка (по нашим дан-

ным, они встречаются у 35% больных с множественными язвами желудка), а затем — к хроническим.

Большую группу **острых множественных язв желудка** составляют *стрессовые язвы* — под ними понимают язвы, возникающие у больных, находящихся в критическом состоянии, их, как правило, госпитализируют в отделения интенсивной терапии. Развитию стрессовых язв желудка способствуют такие факторы, как нахождение на искусственной вентиляции легких более 48 ч, нарушения свертывающей системы крови, сепсис и септический шок, почечная, печеночная и полиорганная недостаточность, распространенные ожоги (язвы Курлинга), обширные операции (в частности, нейрохирургические) и тяжелые черепно-мозговые травмы (язвы Кушинга), инфаркт миокарда [3]. Ведущим патогенетическим фактором возникновения стрессовых язв служит ослабление защитных свойств слизистой оболочки желудка вследствие нарушений в ней микроциркуляции, обусловленных расстройствами системной гемодинамики.

Стрессовые язвы желудка нередко манифестируют желудочно-кишечными кровотечениями (рвотой с содержанием в виде «кофейной гущи», дегтеобразным стулом), частота которых, по данным литературы, достигает 15% и которые повышают риск развития летального исхода [4].

Профилактика возникновения стрессовых язв включает назначение больным с перечисленными факторами риска их возникновения ингибиторов протонного насоса (ИПН) и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, а также в адекватном лечении основного заболевания, на фоне которого могут возникнуть стрессовые язвы желудка.

Большую группу острых множественных язв желудка составляют *лекарственные язвы*. Основное место среди них занимают язвы, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Угнетение ими активности фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) вызывает нарушение синтеза простагландинов, обеспечивающих защитный барьер слизистой оболочки желудка, и расстройства функции тромбоцитов, способствуя высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений. К дополнительным факторам риска НПВП-ассоциированных язв относятся: пожилой возраст больных, наличие в анамнезе язвенной болезни, вид препарата (наибольшим ulcerогенным действием обладают пироксикам, индометацин и кетопрофен), одновременное применение антикоагулянтов и кортикостероидов, сопутствующая инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), высокая доза НПВП и продолжительность лечения [5].

В литературе представлено наблюдение 35-летней китаянки, которая приняла одномоментно 48 капсул ибупрофена (300 мг в одной капсуле), чтобы привлечь к себе внимание своего мужа. Через 48 ч у нее появились сильные колющие боли в эпигастрии, сопровождающиеся тошнотой, изжогой, слабостью. При эзофагогастроэноскопии (ЭГДС) были выявлены множественные *H. pylori*-позитивные линейные язвы антрального отдела, покрытые беловато-желтоватым налетом, с контакт-

ной кровоточивостью. Проводилась антисекреторная, гастропротективная и антигеликобактерная терапия, приведшая к исчезновению клинических симптомов и эпителизации язв [6].

Профилактика НПВП-ассоциированных множественных язв желудка включает в себя выбор препаратов с селективным ингибированием ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам, нимесулид и др.), оказывающих значительно менее выраженное ulcerогенное действие на слизистую оболочку желудка, проведение эрадикации инфекции *H. pylori* перед началом лечения, назначение больным с высоким риском возникновения НПВП-ассоциированных язв «прикрытия» в виде ИПН и H_2 -блокаторов в стандартных дозах или цитопротективных препаратов (мизопростол). Лечение множественных НПВП-ассоциированных язв желудка предполагает прежде всего решение вопроса о возможности отмены неселективных НПВП и замене их селективными ингибиторами ЦОГ-2, а также назначение на 4–8 нед ИПН, H_2 -блокаторов или мизопростола.

Возникновение множественных язв желудка с клинически манифестными кровотечениями было отмечено и при приеме других препаратов. Так, S. Fujihara и соавт. [7] привели 4 описания жизнеугрожающих желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных множественными язвами желудка, развившимися на фоне приема противоопухолевых препаратов (сунитиниб, сорафениб, темсиролимус) по поводу прогрессирующей формы почечно-клеточного рака. M. Masoodi и соавт. [8] наблюдали 100 больных с острыми кровотечениями из верхних отделов ЖКТ. 50 пациентов употребляли наркотические анальгетики, 50 больных — нет. Множественные язвы желудка встречались достоверно чаще у лиц, принимавших наркотические анальгетики (в 46 и 16% случаев соответственно).

В литературе упоминаются и другие этиологические факторы, способствующие развитию острых множественных язв желудка. Было представлено наблюдение женщины 32 лет, у которой в течение нескольких дней отмечалась лихорадка (39,8 °C) и наблюдались боли в правом верхнем квадранте живота. Больная не принимала НПВП или другие препараты с ulcerогенным действием. В кале была обнаружена кишечная сальмонелла. На 3-й день внезапно возникла мелена. При ЭГДС были выявлены 3 язвы передней и задней стенки антрального отдела с налетом гематина, распространявшиеся до большой кривизны желудка. Гистологическое исследование биоптатов подтвердило наличие острых язв желудка на фоне атрофического гастрита. Больная получала лечение цефтриаксоном и ИПН. На 12-й день с момента поступления клинические симптомы исчезли, и пациентка была выписана. Через 7 нед была сделана повторная ЭГДС, при которой было обнаружено заживление язв [9].

К развитию острых множественных язв желудка может приводить и сочетание нескольких этиологических факторов. D. He и Z. Wang [10] описали больного с АНЦА-ассоциированным васкулитом, который в течение 4 лет получал в качестве основного препарата пред-

низолон в дозе 5 мг в день. В условиях пандемии больной перенес коронавирусную инфекцию, осложнившуюся бактериальной пневмонией. На этом фоне у пациента появилась мелена, и при ЭГДС были выявлены множественные язвы кардиофундального отдела, покрытые серовато-коричневым налетом. При исследовании налета был обнаружен мукомикоз. Проводимая терапия ИПН и противогрибковым препаратом — липосомальным амфотерицином В — оказалась успешной. Авторы отметили, что возникновение мукомикоза было обусловлено как иммуносупрессивной терапией, так и инфекцией COVID-19.

Хронические множественные язвы желудка требуют в первую очередь подтверждения их доброкачественного характера. Из 44 больных, поступивших с диагнозом множественных язв желудка, у 4 пациентов (9,1%) была выявлена *инфильтративно-язвенная форма рака желудка*. При этом у всех пациентов изъязвления находились в одном отделе желудка на близком расстоянии друг от друга.

Хронические множественные язвы желудка могут быть проявлением лимфомы, ассоциированной с лимфоидной тканью (*mucosa associated lymphoid tissue*, MALT), т.е. *MALT-лимфомы*. Так, G. Van de Vyver и соавт. [11] описали больного 31 года, у которого при ЭГДС были обнаружены множественные *H. pylori*-негативные язвы желудка с признаками кровотечения, первоначально расцененные как результат приема кокаина. Проведение курса лечения пантопразолом привело к рубцеванию язв. Однако через 7 мес. возникла рвота содержимым типа «кофейной гущи». При ЭГДС были выявлены множественные язвы антрального отдела и глубокая язва тела желудка, биопсия которой показала наличие MALT-лимфомы. Ремиссия была достигнута с помощью лучевой терапии, включавшей в себя облучение области желудка и прилегающих лимфатических узлов. Через 5 мес. после окончания лучевой терапии ЭГДС показала отсутствие изменений в желудке.

Хронические множественные язвы желудка могут быть также проявлением *В-клеточной лимфомы*. S.-Y. Sung и соавт. [12] наблюдали больного 61 года, который в течение 4 мес. испытывал боли и ощущение дискомфорта в эпигастрии после еды. При ЭГДС были обнаружены множественные изъязвления желудка с ровными краями, которые создавали эндоскопическую картину доброкачественных язв. Однако при иммуногистохимическом исследовании была обнаружена В-клеточная лимфома.

M.A. Gromski и соавт. [13] описали мужчину 82 лет, который обратился с жалобами на прогрессирующую слабость, раннее насыщение, похудание на 15 кг за последние 8 мес. Объективно отмечались кахексия, бледность кожных покровов. Уровень гемоглобина составил 8,5 г/дл. При ЭГДС были обнаружены *H. pylori*-негативные множественные язвы фундального отдела и тела желудка, при биопсии — атипичная лимфоидная инфильтрация, при иммуногистохимическом исследовании — В-клеточная лимфома. Были проведены лучевая

терапия и 3 курса химиотерапии, что сопровождалось положительной эндоскопической динамикой.

Множественные язвы желудка могут возникать из-за нарушения кровообращения в стенке желудка при *атеросклеротическом стенозе чревного ствола*. Так, A. Dutta и соавт. [14] наблюдали женщину 70 лет, со стажем курения 50 лет, дислипидемией и атеросклерозом коронарных и церебральных артерий, у которой в течение нескольких месяцев отмечались потеря массы тела и общая слабость. Боли в животе отсутствовали. При ЭГДС были выявлены множественные *H. pylori*-негативные язвы желудка небольших размеров, доброкачественные по результатам гистологического исследования. При КТ-ангиографии был обнаружен выраженный стеноз верхней брыжеечной артерии и чревного ствола, который вызвал ишемию слизистой оболочки желудка с последующим образованием язв.

H. Yamamoto и T. Hashimoto [15] привели описание больного с хронической болезнью почек, страдавшего олигоурией, одышкой, анорексией, получавшего сеансы гемодиализа и имевшего многие факторы сердечно-сосудистого риска. При гастродуоденоскопии были обнаружены 2 продольные *H. pylori*-негативные гистологически подтвержденные доброкачественные язвы на передней и задней стенках желудка (так называемый «желудочный знак в виде двух полосок» (*gastric double-stripe sign*), считающийся признаком ишемии слизистой оболочки желудка). Магнитно-резонансная ангиография выявила стеноз чревного ствола. Терапия лансопразолом не дала никакого эффекта. Была выполнена эндоваскулярная реваскуляризация чревного ствола, после чего состояние больного улучшилось, язвы зарубцевались и при контрольной ЭГДС, проведенной спустя 1 год, отсутствовали.

H.-J. Yu и соавт. [16] наблюдали двух больных, у которых множественные язвы желудка оказались проявлением *сифилиса внутренних органов*. Первого пациента 35 лет в течение месяца беспокоили боли в эпигастриальной области, тошнота, рвота. Прежде заболеваниями желудочно-кишечного тракта не страдал, лекарственные препараты с язвенногенным действием, включая НПВП, не принимал. В крови были найдены антитела к бледной трепонеме. При ЭГДС были выявлены множественные *H. pylori*-негативные язвы антрального отдела. При проведении серебрения слизистой оболочки желудка по Вартину–Старри было обнаружено большое число бактерий, относящихся к виду «бледная трепонема». Проведено лечение препаратами из группы бензатина бензилпенициллина. Через 2 мес. язвы полностью заэпителизировались. Второй больной 33 лет в течение месяца испытывал боли в эпигастрии. Тест гемагглютинации с бледной трепонемой оказался положительным в титре 1 : 1280, при ЭГДС были выявлены множественные язвы по малой кривизне нижней трети тела желудка. При гистологическом исследовании биоптатов, взятых из язв после серебрения слизистой оболочки по Вартину–Старри были обнаружены спирохеты. Лечение внутримышечными инъекциями бензатина

бензилпенициллина в течение 3 нед. привело к заживлению язв.

Обследование больных с множественными язвами желудка проводится в соответствии с принятыми в нашей стране Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению язвенной болезни у взрослых [3]. В обязательном порядке выполняется ЭГДС с множественной биопсией из краев язвенного дефекта для подтверждения доброкачественной природы язв и исключения иного характера поражения. Также в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* взрослым пациентам с множественными язвами желудка проводится исследование на наличие данной инфекции. С этой целью применяются референсные методы диагностики (дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , моноклональное определение антигена *H. pylori* лабораторным способом) [17]. В литературе описано наблюдение, когда у больного с резистентным течением множественных язв желудка был выделен вид геликобактера (*H. ailurogastricus*), который инфицирует слизистую оболочку желудка у кошек и собак [18].

Консервативные методы лечения множественных язв желудка включают в себя в соответствии с Клиническими рекомендациями антисекреторную терапию ИПН или блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов в течение 4–6 нед., применение цитопротективного препарата ребамипида, проведение в случаях положительных результатов тестирования на инфекцию *H. pylori* эрадикационной терапии, предполагающей назначение на 14 дней в качестве лечения первой линии стандартной тройной терапии (ИПН, амоксициллин и кларитромицин), усиленной висмута трикалия дицитратом, классической четырехкомпонентной квадротерапии с ИПН, висмута трикалия дицитратом, тетрациклином и метронидазолом или квадротерапии без препаратов висмута (стандартная тройная терапия, усиленная метронидазолом) [3, 17].

Пациентам с острым язвенным кровотечением выполняется эндоскопический гемостаз, одномоментно болюсно внутривенно вводится 80 мг эзомепразола с последующей непрерывной внутривенной инфузией этого препарата в дозе 8 мг/ч в течение 72 ч и дальнейшим переходом на пероральный прием ИПН и проведением эрадикационной терапии. Вопрос о хирургическом лечении ставится при осложненном течении язвенной болезни [3].

Анализ опубликованных работ, посвященных множественным язвам желудка, позволяет прийти к заключению, что острые множественные язвы желудка часто бывают представлены стрессовыми язвами или возникают на фоне приема лекарственных препаратов (в частности, НПВП). Хронические множественные язвы желудка требуют исключения инфильтративно-язвенной формы рака желудка, МАЛТ-лимфомы и В-клеточной лимфомы желудка, стеноза чревного ствола.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Куртяну Б.Н., Шептулин А.А. Язвы желудка. Кишинев: Штиинца, 1990 [Kurtyanu B.N., Sheptulin A.A. Gastric ulcers. Kishinev: Shtiintza, 1990. (In Russian)].
2. Bratucu M.N., Prunoiu V.-M., Strambu V., Bratucu E., Ravas M.-M., Simion L., Petre R. Unusual complicated gastric ulcers. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(12):1345. DOI: 10.3390/medicina57121345
3. 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
4. Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Современные подходы к профилактике желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стрессовыми гастродуоденальными язвами. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):505–508. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/002321492023101910505508> [Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Modern possibilities of prevention of gastrointestinal bleeding in patients with gastric and duodenal stress ulcers. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):505–508. (In Russian)]. DOI: 10.30629/002321492023101910505508
5. Шептулин А.А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2006;16(1):15–19. [Sheptulin A.A. Modern options of the treatment and prophylaxis of NSAIDs-induced gastropathy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(1):15–19. (In Russian)].
6. Meijuan Z., Yu P., Yuan J., Yu T., Sun D. Stomach ulcer caused by mistakenly oral medication of 14,400 mg ibuprofen: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(20):e33812. DOI: 10.1097/MD.00000000000033812
7. Fujihara S., Mori H., Kobara H., Nishiyama N., Ayaki M., Ohata R. Uncommon gastrointestinal bleeding during targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: A case report of four cases. *Oncol. Lett.* 2015;10(5):2895–2898. DOI: 10.3892/ol.2015.3671
8. Masoodi M., Sabzikarian M., Masoodi N., Farhadi S., Rezamand G.R., Tabaeian S.P. et al. Peptic ulcer characteristics in oral opium and non-opium user patients with upper gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):42. DOI: 10.1186/s12876-024-03137-7
9. Jeon H.J., Lee J.S., Lee B.S., Kim S.H., Lee E.S., Sung J.K. et al. Typhoid fever presenting with gastric ulcer bleeding. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):230. DOI: 10.1186/s12876-022-02261-6
10. He D., Wang Z. Multiple gastric ulcers in an immunosuppressed patient with COVID-19 infection caused by mucormycosis. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2024;33(1):16. DOI: 10.15403/jgld-5149
11. Van de Vyver G., Vandamme T., Steger P.H., Staessen D. Gastric MALT-Lymphoma: more than Helicobacter Pylori. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2021;84(4):657–659. DOI: 10.51821/84.4.016
12. Sung S.-Y., Choi H.H., Seo K.J. A differential diagnosis of unusual gastric ulcer. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (8): 1929 . DOI: 10.3390/diagnostics12081929.
13. Gromski M.A., Peng J.L., Zhou J., Masuoka H.C., Suvannasankha A., Liangpunsakul S. Multifocal gastric ulcers caused by diffuse large B cell lymphoma in a patient with significant weight loss. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2016;4(4):2324709616683721. DOI: 10.1177/2324709616683721
14. Dutta A., Byreddi L.Y., Kesari K., Buchupalle P. Gastric ischemia: a rare cause of gastric ulcers. *BMJ Case Rep.* 2021;14(8):e243463. DOI: 10.1136/bcr-2021-243463
15. Yamamoto H., Hashimoto T. The gastric double-stripe sign of chronic mesenteric ischemia: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(5):e32842. DOI: 10.1097/MD.00000000000032842
16. Yu H.-J., Kim S.J., Oh H.-H., Im C.-V., Han B., Myung E. et al. Case report of gastric syphilis in Korea: Clinical features, pathology, management, and prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(50):e28212. DOI: 10.1097/MD.00000000000028212

17. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного общества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A. et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russian)]. DOI: [org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93](http://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93)
18. Sano M., Rimbara E., Suzuki M., Matsui H., Hirai M., Aoki S. et al. Helicobacter ailurogastricus in patient with multiple refractory gastric ulcers. *Emerg. Infect. Dis.* 2023;29(4):833–835. DOI: 10.3201/eid2904.221807

Поступила 04.09.2024
Принята в печать 17.09.2024

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 Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Работягова Юлия Сергеевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.В. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Шаленкова М.А.¹, Манюкова Э.Т.¹, Муравьева Л.П.², Муравьев В.В.², Тарасова Е.Г.².

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФАДЕНОПАТИИ: ЛИМФОМА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

¹ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №12 Сормовского района Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

Врачу любой специальности приходится сталкиваться с лимфаденопатией (ЛАП), являющейся симптомом различных заболеваний. Дифференциальный диагноз ЛАП при лимфопролиферативных заболеваниях имеет большое значение в силу высокой смертности при данной патологии. В статье представлен клинический случай, описывающий трудности дифференциальной диагностики ЛАП и верификации Т-клеточной лимфомы.

Ключевые слова: лимфаденопатия; лимфома; лимфопролиферативное заболевание; болезнь Лайма.

Для цитирования: Шаленкова М.А., Манюкова Э.Т., Муравьева Л.П., Муравьев В.В., Тарасова Е.Г. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии: лимфома в практике врача-терапевта. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):229–232.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-229-232>

Для корреспонденции: Манюкова Эльвира Тахировна — e-mail: elwira.manyukova@yandex.ru

**Mariya A. Shalenkova¹, Elvira T. Manyukova¹, Lyudmila P. Muravyova², Vladimir V. Muravyov²,
Elena G. Tarasova²**

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF LYMPHADENOPATHY: LYMPHOMA IN THE CLINICAL PRACTICE

¹Clinical Hospital No. 38, Nizhniy Novgorod, Russia

²Clinical Hospital No. 12, Nizhniy Novgorod, Russia

A doctor of any specialty has to deal with lymphadenopathy (LAP), which is a symptom of various diseases. The differential diagnosis of LAP in lymphoproliferative diseases is important due to the high mortality rate in this pathology. The article presents a clinical case describing the difficulties of differential diagnosis of LAP and verification of T-cell lymphoma.

Key words: lymphadenopathy; lymphoma; lymphoproliferative disease; Lyme disease.

For citation: Shalenkova M.A., Manyukova E.T., Muravyova L.P., Muravyov V.V., Tarasova E.G. Differential diagnostics of lymphadenopathy: lymphoma in the clinical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):229–232.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-229-232>

For correspondence: Elvira T. Manyukova — e-mail: elwira.manyukova@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.09.2024

Accepted 15.10.2024

Лимфаденопатия (ЛАП) — увеличение размера лимфоузлов (ЛУ) и/или изменение их консистенции, обусловленное инвазией инфекционного агента, репликацией клеток ЛУ вследствие антигенной стимуляции размножения воспалительных клеток или их малигнизацией. В своей практике врачу любой специальности приходится встречаться с ЛАП и проблемой дифференциального диагноза при этом состоянии [1].

При генерализованных ЛАП дифференциальный диагноз проводят с инфекционными заболеваниями (моноклеоз, гепатиты В, С, ВИЧ, туберкулез, брюшной тиф, сифилис, чума, болезнь Лайма); злокачественными новообразованиями (острый лейкоз, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы); состояниями, связанными с нарушениями обмена веществ (болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика); приемом лекарственных препаратов

(аллопуринол, атенолол, каптоприл, карбамазепин, цефалоспорины, пенициллин, сульфаниламиды и др.) и с аутоиммунными заболеваниями (синдром Шегрена, саркоидоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка) [2–4]. ЛАП является ведущим симптомом лимфом.

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), или лимфомы — это гетерогенная группа злокачественных заболеваний, в основе которых лежит клональная экспансия лимфоидных клеток разной степени зрелости, проходящих дифференцировку в периферических лимфоидных органах и тканях (ЛУ, селезенке, тимусе, лимфоидной ткани слизистых оболочек). Исключением являются лимфобластные лимфомы и лейкозы, развивающиеся из клеток-предшественниц, находящихся в костном мозге. Все лимфомы подразделяются на две большие

группы: лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы (НХЛ). Классификация ЛПЗ (ВОЗ 2016 г.) включает более 80 видов лимфом, которые определяются согласно их морфологии, иммунофенотипу, молекулярно-генетическому профилю, клиническим особенностям. По клеточной принадлежности выделяют две большие группы лимфом: В- и Т-клеточные.

В последние годы в мире наблюдается рост заболеваемости НХЛ у взрослых: до 8–10% в год во всех возрастных группах [5]. Заболеваемость НХЛ в Российской Федерации составляет 2,1–3,3 случая на 100 тыс. населения в год [6]. При этом за 2011–2021 гг. в России отмечается прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) лимфоидной и кроветворной системы на 16,5%. В структуре смертности населения России от ЗНО доля смертности от ЗНО лимфатической и кроветворной ткани составила 4,8% [7]. В возрастной группе 30–39 лет причинами смерти у мужчин опухоли лимфатической и кроветворной ткани являются в 16,4% случаев, у женщин — 8,8% случаев [7, 8]. Как и для всех нозологических форм ЗНО — выживаемость обратно пропорциональна «запущенности» процесса, что диктует необходимость ранней и своевременной диагностики лимфом [7].

Клиническая картина лимфом зависит от гистологического варианта, локализации и степени распространенности злокачественного процесса. Общими проявлениями являются: полилимфаденопатия, потеря массы тела более 10% от исходной за последние 6 месяцев, профузная ночная потливость, лихорадка не менее трех дней подряд без признаков инфекции, развитие панцитопении/цитоза периферической крови, иммунологическая недостаточность [4, 9].

Клинический случай. Пациентка Б., 53 лет 13.01.2023 г. госпитализирована экстренно в терапевтическое отделение с жалобами на выраженную слабость, одышку в покое, видимое симметричное увеличение лимфатических узлов (ЛУ) в области шеи, подмышечных и паховых областях. До сентября 2022 г. за медицинской помощью не обращалась, хронических заболеваний не имела. Считает себя больной с сентября 2022 г., когда после укуса «лосиной мухи» в надключичную область справа заметила увеличение ЛУ, сопровождавшееся локальной гиперемией. Обратилась в инфекционную больницу, где был выставлен диагноз: «аллергический дерматит», назначено лечение антигистаминными препаратами (без должного эффекта). В начале октября увеличились ЛУ в подмышечной, паховой областях, присоединились геморагическая сыпь на конечностях и суставной синдром (боль в коленных, локтевых и лучезапястных суставах). Стоит отметить, что «лосиные мухи» (*Lipoptena cervi*) могут являться переносчиком возбудителей болезни Лайма — спирохет рода *Borrelia* (основные переносчики — иксодовые клещи). Клинические проявления болезни Лайма: развитие мигрирующей кольцевидной эритемы (в месте укуса насекомого), ЛАП, суставного и интоксикационного синдрома, появление лихорадки. Согласно действующим рекомендациям

для подтверждения диагноза болезни Лайма необходимо повышение уровней IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* (с 3–6-й недели болезни), а также нарастание титра IgG-антител в парных сыворотках (через 20–30 дней) [10]. С целью верификации возможного развития болезни Лайма (после укуса лосиной мухи) пациентка самостоятельно сдала кровь на IgG, IgM к *B. burgdorferi* (отрицательный результат) и принимала амоксицилин 2 г/сут в течение 10 дней (ЛУ не уменьшились).

В начале ноября в рамках ежегодной диспансеризации прошла осмотр у разных специалистов — патологии не было выявлено, лабораторно в общем анализе крови (ОАК): RBC — $4,0 \times 10^{12}/л$, HGB — 130 г/л. С начала декабря стала отмечать лихорадку с ознобами (повышение t тела до 38,5–39 °C), остальные симптомы оставались без изменений. В конце декабря в связи с сохраняющейся лихорадкой и ЛАП вновь обратилась в поликлинику к терапевту, выставлен диагноз: ЛПЗ(?) При ультразвуковом исследовании ЛУ: выраженная реактивная ЛАП шейных и аксиллярных ЛУ с обеих сторон. Консультирована гематологом (13.01.2023 в ОАК: RBC — $1,44 \times 10^{12}/л$, HGB — 45 г/л) — диагноз: ЛПЗ с поражением периферических ЛУ. Анемия тяжелой степени. Рекомендована госпитализация в стационар для дообследования и лечения анемии, угрожающей жизни. В этот же день повторно самостоятельно обратилась в инфекционную больницу — диагноз: ЛПЗ. Анализ на IgG к боррелиям (13.01.2023) — положительный (2,07 — титр не диагностический). В связи с ухудшением общего состояния «скорой помощью» доставлена в стационар. Объективно при поступлении: состояние тяжелое, пациентка почти не разговаривает, быстро утомляется. Выраженная бледность кожных покровов, видимое увеличение шейных, околоушных, подмышечных, паховых ЛУ (рис. 1, см. 4-ю стр. обложки), увеличение в размерах коленных суставов, геморагическая мелкоочечная сыпь на коже голеней и бедер.

При пальпации ЛУ мягкие, болезненные, не спаяны с окружающими тканями, кожа над ЛУ без признаков воспаления. При пальпации живота — гепатоспленомегалия. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Границы сердца не изменены, тоны приглушены, ритмичные, ЧСС 90 уд. в мин. АД 110/70 мм рт. ст. (D = S). В ОАК: RBC — $0,9 \times 10^{12}/мл$, HGB — 34 г/л. Предварительный диагноз: анемия тяжелой степени, ЛПЗ с поражением периферических ЛУ. В биохимическом анализе крови: общий билирубин — 30,6 мкмоль/л., общий белок — 55 г/л., альбумин — 29 г/л., железо — 19,8 мкмоль/л., ферритин — 415,4 мкг/л. В связи с угрожающим жизни состоянием больной начато симптоматическое лечение: трансфузия эритроцитарной массы (ЭМ) (суммарно — 2 дозы). Одновременно проводился дифференциальный диагноз ЛАП с инфекционными, аутоиммунными заболеваниями и онкологическим процессом, а также поиск причины тяжелой анемии. Установлено: антитела к вирусным гепатитам В, С, ВИЧ, RW — отрицательные. Проведен скрининг системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) (скрининг-

говый тест на антитела к СЗСТ, антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК класса IgG — отрицательно. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (ОБП): спленомегалия, расширение селезеночной вены, увеличение парапанкреатических ЛУ. По данным фиброгастродуоденоскопии: гастрит без видимых признаков атрофии слизистой. Анемия слизистых. Повторно консультирована гематологом; выполнена стерильная пункция (20.01.2023): признаки активной пролиферации эритроцитарного ростка, токсигенная зернистость, атипичные клетки не найдены.

Необходимо отметить, что дебют лимфомы не всегда сопровождается появлением атипичных клеток в миеограмме. Был подтвержден аутоиммунный гемолитический генез анемии (прямая проба Кумбса положительная, в сыворотке присутствуют холодовые агглютинины). Развитие вторичной аутоиммунной гемолитической анемии тяжелой степени было расценено как осложнение основного заболевания (предположительно ЛПЗ неуточненного генеза). Таким образом, наличие генерализованной ЛАП в сочетании с вторичной аутоиммунной гемолитической анемией у больной не позволяли исключить ЛПЗ.

Пациентке проводилась комплексная консервативная терапия: трансфузия ЭМ (суммарно — 6 доз), антибактериальная и дезинтоксикационная терапии. Отмечалась положительная динамика: больная способна к самообслуживанию, уменьшилась слабость, температура тела в норме, в ОАК достигнут уровень RBC $2,1 \times 10^{12}/\text{мл}$, HGB — 78 г/л. Для верификации фенотипа лимфомы и подбора терапии больная была переведена в городское гематологическое отделение (24.01.2023). Выполнена компьютерная томография (КТ) ОБП и органов грудной клетки с контрастированием, выявлена выраженная ЛАП внутригрудных, подключичных, аксиллярных, внутрибрюшных, забрюшинных ЛУ и ЛУ малого таза. По результатам иммунофенотипирования клеток костного мозга (02.02.23) данных за ЛПЗ не было выявлено. Проводились трансфузии ЭМ, иммуносупрессивная терапия (преднизолон 1,5 мг/кг), дезинтоксикационная терапия. 13.02.23 выписана с улучшением, RBC — $3,36 \times 10^{12}/\text{мл}$, HGB — 115 г/л с диагнозом: ЛПЗ, неуточненное, осложненное аутоиммунной гемолитической анемией.

Позже (24.02.2023) в условиях хирургического отделения выполнена эксцизионная биопсия ЛУ с иммуногистохимическим исследованием, результаты которого позволили поставить окончательный диагноз: лимфома из периферических Т-лимфоцитов, неспецифицированная (подтип CD4-позитивных лимфоцитов-хелперов), с высокой пролиферативной активностью (Ki 80%) IVB ст., с увеличением периферических лимфоузлов, брюшной полости, малого таза, костного мозга. Гемолитическая анемия средней тяжести, обусловленная холодowymi агглютинами. Интоксикация 1-й стадии. Мочекислый диатез. Назначено специфическое лечение: полихимиотерапия (ПХТ) бендамустином ($90 \text{ мг}/\text{м}^2$): 155 мг + NaCl 0,9% 400 мл в/в капельно №2 (6 курсов с интервалом 21 день) с умеренной положительной клинико-ге-

матологической (RBC — $3,73 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB — 124 г/л, MCV — 95,7 фл, MCH — 33,2 пг, MCHC — 34,7 г/дл, HCT — 35,7%, RDW — 12,2%, WBC — $3,06 \times 10^9/\text{л}$, PLT — $251 \times 10^9/\text{л}$, п/я — 2%, с/я — 81%, Эозин. — 1%, лимф. — 6%, моноц. — 10%, Ret — 4%, СОЭ — 28 мм/ч) и инструментальной динамикой (ПЭТ КТ (15.08.2023): достоверных данных о наличии 18F-FDG позитивного неопластического процесса/прогрессирования заболевания на момент проведения исследования не определяется). Однако через 4 мес после перенесенной ОРВИ (с декабря 2023 г.) у больной вновь увеличились размеры шейных ЛУ и появилась общая слабость, субфебрилитет. По данным ПЭТ КТ (26.01.2024): метаболически гиперактивное поражение ЛУ по обе стороны диафрагмы, лимфоглоточного кольца, селезенки, правого легкого. Множественные кисты печени. Гепатомегалия. Асцит. Динамика изменений состояния ЛУ по ПЭТ КТ представлена на рис. 2 (см. 4-ю стр. обложки).

Выявлена выраженная отрицательная динамика: появление множественных увеличенных ЛУ в брюшной полости (размерами от 4 до 12 мм) и подмышечных ЛУ (размерами от 4 до 20 мм). Лабораторно в ОАК (09.02.2024): RBC — $3,78 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB — 114 г/л, HCT — 34,2%, WBC — $6,93 \times 10^9/\text{л}$, п/я — 6%, с/я — 73%, эозин. — 5%, лимф. — 5%, моноц. — 10%, Ret — 10%, СОЭ — 30 мм/ч.

В связи с ухудшением вновь начата терапия бендамустином в монорежиме ($90 \text{ мг}/\text{м}^2$) (№ 6 с интервалом 21 день) в сочетании с ПХТ-СЕОР (№ 5 с интервалом в 30 дней): циклофосфан ($750 \text{ мг}/\text{м}^2$), винкристин (2 мг), этопозид ($75 \text{ мг}/\text{м}^2$), преднизолон ($40 \text{ мг}/\text{м}^2$). На фоне терапии отмечалось улучшение в виде уменьшения гиперпластического синдрома. Однако по окончании курса, по данным ПЭТ КТ (06.07.2024), положительной динамики не выявлено: сохраняется лимфопролиферативное заболевание с метаболически гиперактивным поражением лимфоузлов по обе стороны от диафрагмы, лимфоглоточного кольца, увеличение метаболизма ФДГ более чем на 30% в носоглотке, селезенке, прогрессирование, 5 баллов по шкале Deauville. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии назначена программная химиотерапия СЕНР+Len+BV (преднизолон ($90 \text{ мг}/\text{сут.}$ №5), этопозид (160 мг №3), доксорубин (85 мг №1), леналидомид ($25 \text{ мг}/\text{сут.}$), брентуксимаб-ведотин (120 мг). На фоне терапии отмечалось улучшение в виде уменьшения гиперпластического синдрома. Лечение продолжается.

Обсуждение

Изолированная ЛА в отсутствии других клинических проявлений лимфомы в течении первых двух месяцев от начала заболевания не позволяла верифицировать ЛПЗ у пациента. Однако необъяснимая ЛА длительностью более двух месяцев является показанием для направления пациента к гематологу [4]. Необходимо отметить, что от первых проявлений болезни до развернутой клинической картины с формированием осложнений у больной Б. прошло более 5 мес. (рис. 3). Активный поиск причины ЛА проводился уже в терапевтическом отделении в январе 2023 г.

Заметки и наблюдения из практики

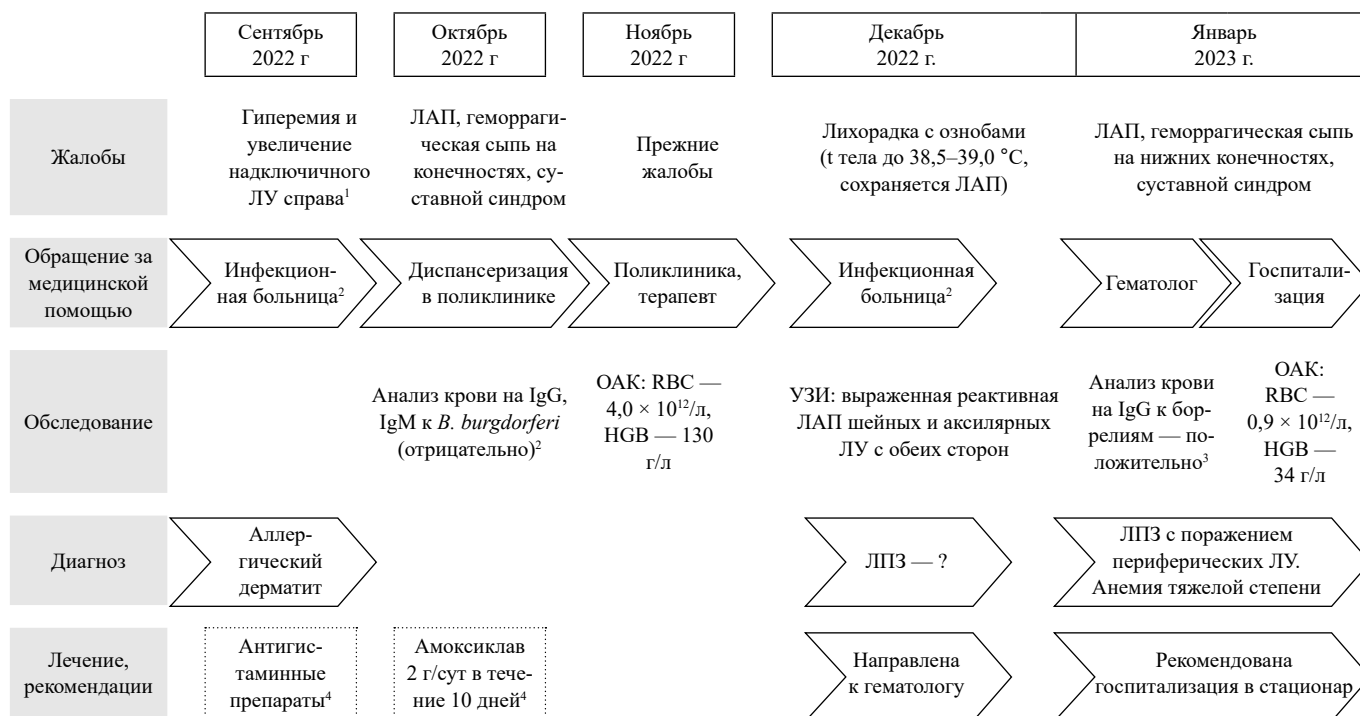


Рис. 3. Динамика развития клинических и лабораторных проявлений у больной Б., 53 года

Примечание: ¹ — в месте укуса «лосиной мухи»; ² — самостоятельное обращение; ³ — титр не диагностический; ⁴ — без эффекта; ЛУ — лимфоузел, ЛАП — лимфаденопатия, ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание

Fig. 3. Dynamics of development of clinical and laboratory manifestations in patient B., 53 years old

Note: ¹ — at the site of the "mosquito" bite; ² — self-referral; ³ — non-diagnostic titer; ⁴ — no effect; LN — lymph node, LAP — lymphadenopathy, LPZ — lymphoproliferative disease

Вероятно, большая часть времени была упущена в связи с недооценкой причин длительно персистирующей генерализованной ЛАП с нарастанием симптоматики у пациентки без коморбидных заболеваний. Промедление в диагностике и назначении специфической терапии ЛПЗ зачастую заканчивается неблагоприятным прогнозом для пациента. Вместе с тем выявленная у больной периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная, являясь самым распространенным типом лимфом из периферических Т-лимфоцитов (60–70% от Т-клеточных лимфом), характеризуется высокоагрессивным течением с неблагоприятным прогнозом — высокий процент ранних рецидивов/прогрессий [11]. Укус «лосиной мухи», по-видимому, сыграл роль триггера в развитии лимфомы в рамках развития системного аутоиммунного ответа. При этом выявленное повышение IgG к *Borrelia Burgdorferi* у больной через 5 месяцев после укуса лосиной мухи не являлось диагностическим критерием для верификации болезни Лайма [10].

В данном случае проведение ХТ, своевременная ее коррекция при прогрессировании заболевания, позволили больной сохранить активность и продолжить работу проектировщиком. В настоящее время пациентка находится под наблюдением гематолога.

Приведенный клинический пример демонстрирует важность своевременной диагностики лимфом в рамках дифференциального диагноза ЛАП, требующей онко-

настороженности врачей разных специальностей и прежде всего терапевта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maini R., Nagalli S. Lymphadenopathy. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558918/>
- Freeman A.M., Matto P. Adenopathy. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 Jan. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020622/>
- Gaddey H.L., Riegel A.M. Unexplained lymphadenopathy: Evaluation and differential diagnosis. *American Family Physician*. 2016;94 (11):896–903. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929264/>
- Национальные клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий. М. 2018:30. (Утверждены Минздравом РФ). [National clinical guidelines for the diagnosis of lymphadenopathy. М. 2018:30. (Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation) (In Russian)].
- Terret C., Albrand G., Rainfray M., Soubeyran P. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Expert review of hematology*. 2015;8(3):329–41. DOI: 10.1586/17474086.2015.1024650
- Камолова Ф.Ш., Мудунов А.М., Зейналова П.А., Гривцова Л.Ю., Аллахвердиева Г.Ф., Азизян Р.И. и др. Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи. *Онкогематология*. 2021;16(3):105–16. [Kamolova F.Sh., Mudunov A.M., Zeynalova P.A., Grivtsova L.Yu., Allahverdiyeva G.F., Azizyan R.I. et al. Epidemiological and clinical features of lymphoproliferative diseases

- in the head and neck region. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):105–117. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117
7. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М. 2022:252. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow, 2022:252. (In Russian)].
 8. Мирзаахмедова И.З. Частота встречаемости хронических гемобластозов и возрастные особенности. *Экономика и социум*. 2022;3(94)–2:695–698. [Mirzaakhmedova I.Z. Frequency of chronic hemoblastosis and age features. *Ekonomika i sotsium*. 2022;3(94)–2:695–698. (In Russian)]. URL: https://www.iupr.ru/_files/ugd/b06fdc_c698324717aa4f20addc539e81c5f310.pdf?index=true
 9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. Поддубной И.В., Савченко В.Г. М. 2018:324. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. by Poddubnoy I.V., Savchenko V.G. M. 2018:324. (In Russian)].
 10. Белов Б.С., Ананьева Л.П. Болезнь Лайма: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению (по материалам международных рекомендаций 2020 г.). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):547–554. [Belov B.S., Ananyeva L.P. Lyme disease: modern approaches to prevention, diagnosis and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):547–554 (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-547-554
 11. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. Под ред. Паровичниковой Е.Н. Том 2. М. Практика. 2024:768. Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system: in two volumes. Ed. by Parovichnikovoj E.N. Volume 2. M. Practice. 2024:768. (In Russian)].

Поступила 10.09.2024

Принята в печать 15.10.2024

Информация об авторах

Шаленкова Мария Алексеевна — д-р мед. наук, профессор, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района Нижнего Новгорода»; <https://orcid.org/0000-0003-0208-2401>

Манюкова Эльвира Тахировна — канд. мед. наук, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района Нижнего Новгорода»; <https://orcid.org/0009-0003-6816-6699>

Муравьева Людмила Петровна — канд. мед. наук, доцент, врач гематологического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12 Сормовского района Нижнего Новгорода»; <https://orcid.org/0009-0002-2793-5431>

Муравьев Владимир Вячеславович — канд. мед. наук, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12 Сормовского района Нижнего Новгорода»; <https://orcid.org/0009-0002-2793-5431>

Тарасова Елена Геннадьевна — врач гематологического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12 Сормовского района Нижнего Новгорода»; <https://orcid.org/0009-0000-3493-1872>

Information about the authors

Maria A. Shalenkova — Doctor of Medical Sciences, Professor, consultant of the City Clinical Hospital No. 38 of the Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod; <https://orcid.org/0000-0003-0208-2401>

Elvira T. Manyukova — Candidate of Medical Sciences, consultant of City Clinical Hospital No. 38 of the Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod; <https://orcid.org/0009-0003-6816-6699>

Lyudmila P. Muravyova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Doctor of the Hematology Department of the Clinical Hospital No. 12 of the Sormovsky District, Nizhny Novgorod; <https://orcid.org/0009-0002-2793-5431>

Vladimir V. Muravyov — Candidate of Medical Sciences, Head of the Hematology Department of the Clinical Hospital No. 12 of the Sormovsky District, Nizhny Novgorod; <https://orcid.org/0009-0002-2793-5431>

Elena G. Tarasova — doctor at the Hematology Department of the Clinical Hospital No. 12 of the Sormovsky District, Nizhny Novgorod; <https://orcid.org/0009-0000-3493-1872>

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Абашин В.Г.¹, Крайнюков П.Е.^{1,3}, Симоненко В.Б.², Дулин П.А.²

РУССКАЯ ЭМИГРАЦИЯ «ПЕРВОЙ ВОЛНЫ»: ВОЕННЫЕ ВРАЧИ И СЕСТРЫ МИЛОСЕРДИЯ В КОНСТАНТИНОПОЛЕ, ГАЛЛИПОЛИ И НА ОСТРОВЕ ЛЕМНОС

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

²Филиал ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в г. Москве Минобороны России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет Дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ (РУДН), Москва, Россия

В статье представлены данные об этапах и эпизодах первой (белой) волны эмиграции. Основное внимание уделено самому массовому эпизоду — Крымской эвакуации («Русскому исходу») 1920 г. и последующему размещению беженцев во временных лагерях в Константинополе, Галлиполи и на о. Лемнос. Приведены сведения о работе медицинских учреждений эвакуированных частей и Российского общества Красного Креста в местах временного размещения, фамилии и некоторые биографические данные военных врачей и сестер милосердия.

Ключевые слова: Гражданская война; первая волна русской эмиграции; военные врачи; сестры милосердия; Константинополь; Галлиполи; Лемнос.

Для цитирования: Абашин В.Г., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Русская эмиграция «первой волны»: военные врачи и сестры милосердия в Константинополе, Галлиполи и на о. Лемнос. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):233–238.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-233-238>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: AVG-56@list.ru

Victor G. Abashin¹, Pavel E. Kraynyukov^{1,3}, Vladimir B. Simonenko², Pyotr A. Dulin²

RUSSIAN EMIGRATION OF THE “FIRST WAVE”: MILITARY DOCTORS AND NURSES IN CONSTANTINOPLE, GALLIPOLI AND ON LEMNOS ISLAND

¹Central military clinical hospital named P. V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

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

³Peoples Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

This article presents data on the stages and episodes of the first (White) wave of emigration. The main focus is on the most significant episode—the Crimean evacuation (“Russian Exodus”) of 1920—and the subsequent placement of refugees in temporary camps in Constantinople, Gallipoli, and on Lemnos Island. Information is provided about the work of medical institutions of the evacuated units and the Russian Red Cross Society in the temporary settlement areas, including the names and some biographical details of military doctors and nurses.

Key words: Civil War; first wave of Russian emigration; military doctors; nurses; Constantinople; Gallipoli; Lemnos.

For citation: Abashin V.G., Kraynyukov P.E., Simonenko V.B., Dulin P.A. Russian emigration of the “First wave”: military doctors and nurses in Constantinople, Gallipoli and Lemnos Island. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):233–238.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-233-238>

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

Для многих участников Белого движения почти 6-летняя (1917–1923 гг. или 1918–1923 гг.) Гражданская война закончилась массовым исходом, фактически бегством, из России.

В большинстве случаев страна эмиграции определялась «точкой исхода»: в Европе — эвакуацией из Крыма в 1919–1920 гг., в Китае и Корее — эвакуацией из Владивостока в 1922 г.

По-разному сложились судьбы русских эмигрантов. Офицеры, военные чиновники и военные врачи были востребованы в рядах армий тех стран, где они оказались волею судеб (в 1-м Русском корпусе в Болгарии, французском Иностранном легионе, Шанхайском русском полку, Отдельном русском отряде в Манчжурии, в составе Югославской, Эстонской, Латвийской, Парагвайской армий и т.д.).

Со временем, состарившись и оставшись «не у дел», русские эмигранты доживали свой век в приютах и старческих домах Европы и Америки. Врачи и сестры милосердия, как правило, работали, жили и умирали в этих учреждениях.

В районах временного проживания или в крупных поселениях (городах) возникали новые русские православные кладбища: стихийные (в Галлиполи, на о. Лемнос) и организованные (в Париже — Сент-Женевьев-де Буа, в Ницце — Кокад, на Шипке при храме-памятнике Рождества Христова) и т.д. На их территориях строили и освящали часовни и небольшие храмы.

Со временем представить процесс дальнейшей миграции русских эмигрантов «по городам и весям» стало возможно, изучая места их захоронений. «Некрополистика» является одной из вспомогательных исторических дисциплин, имеющей большое значение для проведения историко-генеалогических и биографических исследований¹.

К сожалению, посещающие мемориальные кладбища (некрополи, имеющие историческое значение) стремятся прежде всего увидеть могилы известных людей, тех, чьи имена на слуху (писателей, поэтов, генералов, вельмож, художников, артистов, балерин и т.д.), иногда родственников или знакомых. При этом они проходят мимо могил неизвестных им людей, не зная их жизненного пути и былых деяний. В том числе они проходят и мимо могил врачей и сестер милосердия, которым многие великие были обязаны карьерой и жизнью.

Русская эмиграция первой волны, или Белая эмиграция, была вызвана революциями 1917 г. (Февральская буржуазно-демократическая революция и Великая Октябрьская социалистическая революция), военным поражением белых армий в Гражданской войне и массовым исходом представителей Белого движения из России. Общее количество эмигрантов первой волны из России на 01.11.1920, по подсчетам Американского Красного Креста, составило 1 млн 194 тыс. человек. По состоянию на август 1921 г., по данным Лиги Наций, в мире было более 1,4 млн беженцев из России. На конец 1921 г. (на 01.11.1921) Американский Красный Крест оценивал русскую эмиграцию уже в 2 млн человек. При этом количество вернувшихся в Россию оценивалось примерно в 300 000 человек.

Исследователи выделяют 3 основных этапа «Белой эмиграции».

Новороссийская эвакуация («Новороссийская катастрофа») — эвакуация Вооруженных сил Юга России под командованием Генерального штаба генерал-лейтенанта А.И. Деникина и беженцев из Новороссийска в феврале–марте 1920 г. Эвакуация осуществлялась в обстановке паники, во время которой погибло и покончило с собой несколько сотен человек. Удалось вывезти всего около 33 000 человек. Много было оставлено...



*Новороссийская эвакуация
Novorossiysk evacuation*

«Погрузили всех сестер.

Дали место санитарам, —

Офицеров, казаков

Побросали комиссарам»².

«Новороссийск, переполненный свыше всякой меры, ставший буквально непроезжим, залитый человеческими волнами, гудел, как разоренный улей. Шла борьба за “место на пароходе” — борьба за спасение...

Много человеческих драм разыгралось на стогнах города в эти страшные дни. Много звериного чувства вылилось наружу перед лицом нависшей опасности, когда обнаженные страсти заглушали совесть и человек человеку становился лютым ворогом»³.



Кильватерная колонна транспортов в дни последней эвакуации 1920 г.

A column of transports during the last evacuation of 1920.

¹ Некрополистика — вспомогательная историческая дисциплина, изучающая захоронения (кладбища, некрополи).

² Под знаменем Врангеля [Текст]: заметки бывшего военного прокурора. И. Калинин. Краснодар: Традиция, 2012. — 462 с.; Доп. тит. л. с вых. дан. ориг.: Ленинград: Прибой, 1925; Иван Михайлович Калинин окончил юнкерское училище и Александровскую военно-юридическую академию, участвовал в 1-й мировой войне Накануне Февральской революции он, в чине полковника, занимал пост помощника военного прокурора Кавказского военно-окружного суда, в феврале 1917 г. был назначен товарищем (заместителем) полевого военного прокурора Кавказского фронта.

³ Деникин А.И. Очерки русской смуты. Париж, 1921 г.

Крымская эвакуация (Севастопольская эвакуация, «Русский исход») 13–16.11.1920 — событие Гражданской войны в России, связанное с эвакуацией морем частей Русской армии под командованием генерал-лейтенанта барона П.Н. Врангеля и сочувствующего ей гражданского населения из Крыма.

За время эвакуации из портов Крымского полуострова (Севастополь, Евпатория, Керчь, Феодосия, Ялта) вышло 126 судов и «суденышек» (мелких катеров и буксиров, шедших автономно или на буксире), вместивших в себя до 146 000 человек, не считая команд.

По другим данным, из Севастополя эвакуировались 65 000 человек на более чем 80 судах, из Ялты почти 13 000 на 12 судах, из Феодосии почти 30 000 на 7 судах, из Керчи более 32 000 человек на 29 судах.

Эвакуация Приморья — эвакуация эскадры Старка из Владивостока (25.10.1922). Из Владивостока в Залив Посьета

(бухта Порт-Посьет) пришло 31 судно Сибирской флотилии контр-адмирала Георгия Карловича Старка с командой из 700 моряков и 8 000 эвакуируемых. Их дальнейший путь был в Корею (порт Вонсан или порт Лазарев) и Китай (Шанхай).

Однако при описании этих основных этапов можно выделить несколько особо значительных (или исторически значимых) эпизодов вывода войск, эвакуации раненых, больных и беженцев из зоны военных действий.

Северо-Западная армия генерала от инфантерии Н.Н. Юденича в Эстонии. После ее разгрома под Петроградом в Эстонии оказалось до 25 000 человек.

В конце 1919 г. от тифа умерли около 11 000. Общая численность выживших после тифа равнялась около 15 000 человек.

Одесская эвакуация 1919 года (04–07.04.1919). Эвакуация белых частей и частей Антанты (около 25 000) перед захватом города иррегулярными формированиями атамана Н.А. Григорьева (Серветникова).

Одесская эвакуация 1920 года (21.01/03.02–26.01/08.02.1920) — эвакуация морем из Одессы боевых частей, тыловых учреждений, вооружений, боеприпасов и другого материального имущества войск Новороссийской области Вооруженных сил Юга России (ВСЮР) и Одесского гарнизона. По некоторым данным эвакуировано более 30 000 человек.

Одесской эвакуации 1920 г. предшествовал Бредовский поход (30.01.1920–12.02.1920) — отступление белогвардейских частей, вывод раненых и беженцев под ко-

мандованием генерал-лейтенанта Н.Э. Бредова из района Одессы в Польшу в начале 1920 г.

Эвакуация через сухопутную границу и по Китайско-Восточной железной дороге в Китай. Части «Сибирской Рати» генерал-лейтенанта И.С. Смолина численностью до 3 000 человек вышли в Китай через пограничную станцию Китайско-Восточной Железной Дороги (КВЖД) «Пограничная» в Суйфэньхэ.

Конные казаки генерала Ф.Л. Глебова (до 300 человек) соединились с частями Поволжской группы генерал-майора В.М. Молчанова (до 7 000 человек) в бухте Посьета и под руководством М.К. Дитерихса ушли в китайский город Хунь-Чунь на границе России и Кореи.

Крымская эвакуация (Севастопольская эвакуация, «Русский исход»). Самой массовой стала Крымская эвакуация 1920 г. Первым ее пунктом стал турецкий Константинополь (Стамбул), куда прибыло более 150 000 человек. Руководил эвакуацией командующий Черноморским флотом контр-адмирал Михаил Александрович Кедров (01.09.1878, Тульская губ. — 29.10.1945, Париж, кладбище Сент-Женевьев-де-Буа).

Личный состав армии и флота (с семьями) по прибытии «Русской эскадры» в Константинополь был размещен в трех временных военных лагерях:

- «Чаталджа» (Константинополь, район совр. провинции Стамбул).
- «Галлиполи» (Галлиполийский полуостров, Турция).
- «Лемнос» (о. Лемнос, Греция).

До 65 000 гражданских беженцев было высажено в Константинополе. Для их медицинского обеспечения в здании русского посольства (в пригородном районе Бююкдере, европейская часть города) был развернут временный госпиталь. Врачами в госпитале работали И.П. Алексинский и В.В. Брунс.

Алексинский Иван Павлович (15.05.1871, усадьба Опарино, Владимирская губ. — 28.08.1945, Касабланка). Звание лекаря получил в 1894 г. Хирург. Доктор медицины [1].

Брунс Вильгельм-Герих-Александр Вильгельмович, 1871 г.р. Звание лекаря получил в 1895 г. [1].



Командующий Военной Сибирской флотилией во время гражданской войны контр-адмирал Г.К. Старк, 1920-е годы

The commander of the Military Siberian Flotilla during the Civil War, Admiral G.K. Stark, 1920s



*Здание русского посольства в Константинополе
The building of the Russian embassy in Constantinople*

По воспоминаниям сестры милосердия Т.А. Варнек: «...Нас было двадцать две сестры. Мы все жили в одном большом зале, с нами поместились и две докторши...» [2].

Варнек Татьяна Александровна (17.04.1894, Санкт-Петербург — 10.01.1990, Кормей-ан-Паризи) — сестра милосердия Петроградской общины им. генерал-адъютанта М.П. фон-Кауфмана. Участник Первой мировой и Гражданской войн [3].

Известны фамилии еще нескольких сестер милосердия.

Сестры милосердия Петроградской Крестовоздвиженской общины Красного Креста:

- *Кургузова Гликерия Николаевна*. Участник Первой мировой войны. 26.07.1914 направлена в 302-й военно-полевой подвижной госпиталь. 23.04.1915 направлена в г. Люблин;
- *Малама Мария Андреевна* — старшая сестра милосердия. Участник Первой мировой войны. 17.08.1914 направлена во «2-й госпиталь Крестовоздвиженской общины Красного Креста» [3].

Сестры милосердия Петроградской общины им. генерал-адъютанта М.П. фон Кауфмана:

- *Томашайтис Эмилия Станиславовна* (07.10.1897–21.06.1967). Участник Первой мировой войны;
- *Княжна Урусова (в зам. Ляхова) Ирина Владимировна* (1899–1969). Участник Первой мировой войны [3];
- Сестра милосердия Петроградской общины Св. Георгия *Деконская Екатерина Николаевна*. Участник Первой мировой войны. В 1915 г. — сестра милосердия в лазарете Императорского яхт-клуба [3].

В последующем госпиталь из Константинополя, в сокращенном виде, был переведен в Болгарию, в комплекс зданий Шипкинского монастыря.

«...Госпиталь переходил в уменьшенном виде: большая часть имущества осталась в Константинополе, и решено было там поместить инвалидов. Кое-кого из персонала тоже не взяли. Поехали Катя, я, Титова, Томашайтис (которая в Константинополе вышла замуж за М.В. Губкина), две Урусовы и еще несколько сестер...» [2]

Личность второй «Урусовой» и «Титовой» пока не установлены. Возможно: «Титова Анна Михайловна, р. 1872. Сестра милосердия. во ВСЮР и Русской Армии в госпитале л.-гв. Казачьего полка до эвакуации Крыма. Эвакуирована на миноносце „Шарброк“» [4].

Часть русских эмигрантов была высажена на о. Проти (греч. Πρότη, турецкое название Кыналыада, «Остров с хной») в непосредственной близости от Стамбула (в 6,5 км). Образованный там лагерь предназначались для гражданских лиц. На острове для русских эмигрантов был развернут госпиталь Американского Красного Креста.

В госпитале работал врач А.П. Панков.

Панков Александр Петрович (1868–28.09.1924, Константинополь). Звание лекаря получил в 1900 г. Выпускник Московского университета. Участник русско-японской войны 1904–1905 гг. На 1916 г. — консультант Общины Красного Креста, Воронеж. Участник Первой мировой войны. Врач лазарета 8-й армии. Участ-



Отель «Чахаб» («Chahab») в Константинополе [о. Проти], который был передан американскому Красному Кресту как дом для беженцев из России (источник: popovfoundation.org/2020/07/07/остров-проти)

The “Chahab” hotel in Constantinople (Proti Island), which was transferred to the American Red Cross as a home for refugees from Russia (source: popovfoundation.org/2020/07/07/proti-island)

ник Гражданской войны. Врач в госпитале на о. Проти. Умер 28.09.1924 в Константинополе. Похоронен на кладбище в Шишли (г. Стамбул) («Вечерняя пресса». Константинополь. 1924, 30 сент., №235) [1, 4, 5].

В районе Константинополя был развернут лагерь «Чаталджа» (европейская часть Турции; 25 км от Константинополя, 50 км от пролива Босфор). Он располагался в четырех поселениях. В необорудованных помещениях (сараях и овчарнях) были развернуты: корпусной лазарет — в Хадым-Кей, полевой лазарет — в Санджак-Тепе, дивизионный лазарет — в Чилинбир, лазарет перевязочного отряда 2-й Донской дивизии — в Кабакджа. Примерно через год, в январе 1921 г., лагерь «Чаталджа» свернули.

Образованный в лагере в Галлиполи 1-й армейский корпус к 01.01.1921 насчитывал 25 868 человек: 9540 офицеров, 15 617 солдат, 369 военных чиновников. С 1-м армейским корпусом также находилось 1444 женщины и 244 ребенка.

Для оказания медицинской помощи были развернуты *эвакуационный пункт 1-го армейского корпуса* (с 01.01.1921 с приемником на 180 коек) и *амбулатория* (с 14.01.1921). В последующем был организован *госпиталь 1-го армейского корпуса*. В составе корпуса работали 142 врача и 213 сестер милосердия. Для оказания медицинской помощи были развернуты полковые лазареты и околотки.

Госпитальная помощь в Галлиполи оказывалась по следующим специальностям: хирургия, акушерство и гинекология, внутренние болезни, детские болезни и кожные и венерические болезни.

Хирургическая работа была сконцентрирована в двух учреждениях: первоначально только в 4-м госпитале Красного Креста, а затем и в госпитале Белого Креста («Общество попечения о нуждающихся семействах воинов, потерявших здоровье на службе»).

Терапевтическую помощь оказывал 7-й передовой отряд Красного Креста.

Для лечения заразных больных были определены: 7-й передовой отряд (для больных сыпным и возвратным тифом); Дивизионный лазарет 1-й пехотной дивизии (для больных брюшным тифом). Работало отделение для редко встречающихся видов инфекции (оспа, рожа, скарлатина, дифтерит); госпиталь Белого Креста (для дизентерийных больных, больных возвратным и брюшным тифом).

Зубоврачебные кабинеты были открыты при 7-м передовом отряде (врач *В.В. Тимченко*) и при 4-м госпитале (врачи *Л.О. Кольчевская* и *Г.Л. Волошинова*).

В лагере Галлиполи работал родовспомогательный лазарет; лечебница для детей при Дивизионном лазарете 1-й пехотной дивизии; гинекологическое отделение Дивизионного лазарета 1-й пехотной дивизии.

Для снабжения лечебных учреждений медикаментами и принадлежностями по уходу и обслуживанию больных был создан Центральный аптечный склад (Военно-аптечный склад) [6].

Эвакуация частей Русской армии в третью группу лагерей на о. Лемнос происходила поэтапно: в январе 1920 г. из Новороссийска; в марте 1920 г., в результате Новороссийской эвакуации. Самая массовая эвакуация была проведена из Крыма в ноябре 1920 г. На о. Лемнос были размещены кубанские казаки и беженцы, всего более 16 500 человек. В лагерях на острове, кроме войсковых лазаретов, по линии Красного Креста были развернуты два госпиталя на 800 коек и детское общежитие на 100 коек.

На острове работали русские военные врачи. 18 из них удалось установить: *Поцепухов Василий*, 1889 г.р. Звание лекаря получил в 1913 г.; *Бандурко Федор Иванович*, 01.03.1895 г.р. Студент ИВМА. Зауряд-врач; *Дьяков Александр Васильевич*, 1867 г.р. Звание лекаря получил в 1894 г. Коллежский советник; *Траилина Вера Александровна*, 26.11.1892 г.р. Врач; *Митропольский Георгий Георгиевич*, 1890 г.р. Умер 16.03.1921 г. на о. Лемнос; *Ненашев Петр Карпович*, 1891 г.р.; *Пенбек Симе Яковлевич*, 1888 г.р. Звание лекаря получил в 1912 г.; *Саввин Михаил Афанасьевич*, 1888 г.р. Звание лекаря получил в 1913 г.; *Кутитонская Лидия Дмитриевна*, 1.03.1884 г.р. Звание лекаря получила в 1913 г.; *Тригубенко Модест Данилович*, 1876 г.р. Звание лекаря получил в 1902 г.; *Финне Константин Николаевич*, 3.01.1878 г.р. Звание лекаря получил в 1903 г. Выпускник ИВМА; *Худяков Александр Иванович*, 10.10.1881 г.р. Звание лекаря получил в 1907 г.; *Яковлев Григорий Григорьевич*, 1882 г.р. Звание лекаря получил в 1910 г.; *Нечаев Александр Дмитриевич*, 09.06.1875 г. Звание лекаря получил в 1901 г.; *Степанковский Александр Иванович*, 1877 г.р. Звание лекаря получил в 1904 г.; *Нотгафт Алексей Иванович*, 14.3.1894 г.р. Выпускник Московского университета; *Новорито Владислав Францевич*, 1874 г.р. Звание провизора получил 1903 г. Еще 16 врачей достоверно идентифицировать не удалось [1, 4, 5].

Практически сразу же по прибытии в Константинополь русские эмигранты, в отсутствие условий нормальной жизни и перспектив, стали покидать этот регион.



Американский Красный Крест отправляет русских беженцев в Варну, Болгария. 1920 г. (источник: popovfoundation.org/2020/07/07/остров-проти)

The American Red Cross sends Russian refugees to Varna, Bulgaria, 1920 (source: popovfoundation.org/2020/07/07/proti-island)

В течение 1921–1922 гг. началась их дальнейшая миграция («перемещение людей из одного региона страны в другой») или эмиграция («переселение из одной страны в другую») из мест временного размещения. Уже к 1922 г. число эмигрантов в Константинополе сократилось до 28 000. К началу 1930-х гг. в городе их остались единицы. Беженцы массово уезжали в Болгарию, Королевство сербов, хорватов и словенцев (Югославию), Румынию, во Францию и Германию, в страны Латинской Америки.

В лагерях Константинополя, в Галлиполи и на о. Лемнос происходила вербовка русских солдат и офицеров 1-го армейского корпуса в иностранные армии.

В августе 1921 г. в Сербию и Болгарию уехали кавалеристы и первый эшелон пехоты. 08.12.1921 через Салоники в Сербию ушли Николаевское кавалерийское училище, часть Технического полка и отряд Красного Креста. Последние части покинули лагерь в мае 1923 г.

По мнению очевидца и участника тех событий, военного врача Александровского Б.Н., в 1920-х гг. «...около сотни русских врачей пытались “зацепиться” за Константинополь. Только двадцати или тридцати из них это удалось. А через три года турецкие власти выслали и их вместе с остальной эмигрантской массой» [7].

Александровский Борис Николаевич, 1893 г.р. Выпускник Московского университета. В Вооруженных силах Юга России (ВСЮР) с лета 1919 г. (перешел от красных). Галлиполиец. В эмиграции во Франции. К 1931 г. — в Париже. В 1947 г. вернулся в Советский Союз. Жил в Саратове.

Дальнейшая эмиграция врачебного состава была связана с тем, что основу врачебной деятельности в странах Европы составляли частная практика и платная медицина. Такой организационный принцип породил свободный рынок медицинских услуг и определенное их искусственное «перепроизводство». Следствием этого стали

коммерциализация врачебной профессии и большая профессиональная конкуренция.

Из-за отсутствия европейского диплома для большинства русских врачей «просвещенная Европа» была закрыта. Многим русским врачам, не получившим право работы в Европе, пришлось выехать для работы в колонии, особенно в страны Африки: «в описываемые годы только Марокко, Египет и Маньчжурия и два города — Константинополь, а также иностранная концессия Шанхай — давали право врачебной практики всем иностранцам, независимо от места получения ими диплома» [7].

Только Болгария, Королевство сербов, хорватов и словенцев (Югославия) и Чехословакия из-за недостатка своих врачей благосклонно смотрели на русских специалистов: «Среди многих десятков тысяч эмигрантов на территории Болгарии оказалось около 200 врачей, в Югославии — около 350» [7].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российский медицинский список, изданный Управлением Главного Врачебного Инспектора Министерства Внутренних Дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства Внутренних Дел. 1916. 1230 стр. [The Russian Medical List issued by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1916. Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916. 1230 p. (In Russian)].
2. Добровольцы [Текст]: сборник воспоминаний [сост., вступ. ст., примеч. Т. Есиной]. Москва: Русский путь, 2014:365, [2] с., [16] л. ил., портр., факс.: ил. Татьяна Варнек. Воспоминания сестры милосердия (1912–1922). Эпилог. Осень 1921 года. Шипкинское «сидение»; Мария Бочарникова. В женском батальоне смерти (1917–1918). [Volunteers [Text]: a collection of memoirs [comp., intro. art., note by T. Yesina]. Moscow: Russian Way, 2014:365, [2] p., [16] L. ill., port., fax.: ill. Tatiana Varnek. Memoirs of a sister of Mercy (1912–1922). Epilogue. Autumn of 1921. Shipkin's "seat"; Maria Bocharnikova. In the women's Death Battalion (1917–1918). (In Russian)].
3. Список сестер милосердия Российского общества Красного Креста, назначенных для ухода за ранеными и больными воинами в лечебные учреждения Красного Креста, военного ведомства, общественных организаций и частных лиц: составлен по сведениям, имеющимся в Канцелярии Главного управления Российского общества Красного Креста к 1-му августа 1915 года. Петроград: Гос. тип., 1915. XVI, 924 с. [The list of nurses of the Russian Red Cross Society assigned to care for wounded and sick soldiers in medical institutions of the Red Cross, military departments, public organizations and individuals: compiled according to information available in the Office of the Main Directorate of the Russian Red Cross Society by August 1, 1915. Petrograd: State Printing House, 1915. XVI, 924 p. (In Russian)].
4. Волков С.В. Белое движение. Энциклопедия гражданской войны. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002 (ПФ Красный пролетарий). 671 с., [16] л. портр. [Volkov S.V. White Movement. Encyclopedia of the Civil War. St. Petersburg: Neva; Moscow: OLMA-PRESS, 2002 (Red Proletarian PF). 671 p., [16] L. portr. (In Russian)].
5. Незабываемые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997: в 6 т. Российская гос. б-ка. Отд. лит. рус. зарубежья; сост. В.Н. Чуваков. Москва: Пашков дом, 1999–2007. [The forgotten graves: Russian abroad: obituaries 1917–1997: in 6 volumes. Russian State Library. Department of lit. rus. abroad; comp. V.N. Chuvakov. Moscow: Pashkov House, 1999–2007. (In Russian)].
6. Русские в Галлиполи, [1920–1921] [Текст]: сборник статей, посвященный пребыванию 1-го Армейского корпуса Русской армии в Галлиполи. В.Ф. Баумгартен [и др.] ред. комисс.: Г.Ф. Волошин [и др.]; заставки и виньетки: В.П. Антипов [и др.]. Берлин: EAG Druck, 1923 (Тип. Е.А. Гутнова). 490, [6] с., 1 л. портр.: ил., карты, табл. [Russians in Gallipoli, [1920–1921] [Text]: collection of articles devoted to the stay of the 1st Army Corps of the Russian Army in Gallipoli. V.F. Baumgarten [et al.] ed. commission: G.F. Voloshin [et al.]; screensavers and vignettes: V.P. Antipov [et al.]. Berlin: EAG Druck, 1923 (Type by E.A. Gutnov). 490, [6] p., 1 l. port.: ill., maps, table. (In Russian)].
7. Александровский Б.Н. Из пережитого в чужих краях [Текст]: Воспоминания и думы бывшего эмигранта. Москва: Мысль, 1969:372. [Alexandrovsky B.N. From experiences in foreign lands [Text]: Memoirs and thoughts of a former emigrant. 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 Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка

Крайнюков Павел Евгеньевич — д-р мед. наук, д-р военных наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка

Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве

Дулин Петр Алексеевич — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве

Information about the authors

Viktor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, physician of the consultative department of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

Pavel E. Kraynyukov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of Military Sciences, Associate Professor, Head of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka, Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery at Peoples' Friendship University of Russia

Vladimir B. Simonenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Therapy of Emergency Conditions of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow)

Petr A. Dulin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy of Emergency Conditions of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow)

Моргошия Т.Ш.¹, Павлова Д.С.¹, Мирзоян А.Н.¹, Николаева А.Д.¹, Сыроежин Н.А.²,
Цветкова П.А.¹, Гамбарчаева Ш.Г.¹, Серова Е.С.¹

ПАМЯТИ ВЫДАЮЩЕГОСЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЕНТГЕНОЛОГА-НОВАТОРА И УЧЕНОГО АКАДЕМИКА АМН СССР Г.А. ЗЕДГЕНИДЗЕ

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ГБУЗ Московской области «Реутовская клиническая больница», Реутов, Россия

В середине XX в. лучевую терапию при ранних стадиях некоторых опухолей (рак кожи, нижней губы, носоглотки, гортани, молочной железы, шейки матки) успешно применяли как самостоятельный метод лечения. Значительно чаще лучевая терапия в виде дооперационного и послеоперационного облучения использовалась вместе с хирургическим лечением. В статье рассмотрено научное творчество выдающегося отечественного рентгенолога академика АМН СССР Г.А. Зедгендзе. Представлены малоизвестные факты из жизни ученого, научные достижения и заслуги Георгия Артемьевича в организации рентгено-радиологической службы в СССР. Отмечено, что глубина и клиническая направленность научных изысканий, оригинальность мышления Георгия Артемьевича всегда привлекали к нему последователей и учеников. Под его руководством выполнено более 70 кандидатских и более 50 докторских диссертаций. Многие его ученики возглавляли кафедры и научно-исследовательские коллективы в разных городах Советского Союза.

Ключевые слова: история рентгено-радиологии; вклад отечественных рентгенологов; Г.А. Зедгендзе; биография; медицинская радиология; «Экспериментальные фиброзные остеодистрофии костей»; «Рентгенодиагностика травматических и огнестрельных повреждений костей и суставов».

Для цитирования: Моргошия Т.Ш., Павлова Д.С., Мирзоян А.Н., Николаева А.Д., Сыроежин Н.А., Цветкова П.А., Гамбарчаева Ш.Г., Серова Е.С. Памяти выдающегося отечественного рентгенолога-новатора и ученого академика АМН СССР Г.А. Зедгендзе. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):239–244. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-239-244>

Для корреспонденции: Моргошия Темури Шакроевич — e-mail: temom1972@mail.ru

Temuri Sh. Morgoshiya¹, Darya S. Pavlova¹, Anna N. Mirzoyan¹, Alisa D. Nikolaeva¹, Nikolay A. Syroezhin², Polina A. Tsvetkova¹, Shaima G. Gambarchaeva¹, Elizaveta S. Serova¹

IN MEMORY OF THE OUTSTANDING DOMESTIC INNOVATOR RADIOLOGIST AND SCIENTIST ACADEMICIAN OF THE USSR ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES G.A. ZEDGENIDZE

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

²Reutov Clinical Hospital, Reutov, Russia

In the mid-20th century, radiation therapy was successfully used as an independent treatment method for early stages of certain tumors (skin cancer, lower lip, nasopharynx, larynx, breast, cervix). Radiation therapy was significantly more often utilized in the form of preoperative and postoperative irradiation alongside surgical treatment. This article examines the scientific contributions of the outstanding domestic radiologist, Academician of the USSR Academy of Medical Sciences G.A. Zedgenidze. It presents little-known facts about the scientist's life, his scientific achievements, and his merits in organizing the radiological service in the USSR. It is noted that the depth and clinical focus of Georgy Artemyevich's scientific research, along with his originality of thought, always attracted followers and students to him. Under his guidance, more than 70 candidate and over 50 doctoral dissertations were completed. Many of his students headed departments and research teams in various cities across the Soviet Union.

Key words: history of radiology; contributions of domestic radiologists; G.A. Zedgenidze; biography; medical radiology; “Experimental Fibrous Osteodystrophies of Bones”; “Radiodiagnosis of Traumatic and Gunshot Injuries of Bones and Joints.”

For citation: Morgoshiia T.Sh., Pavlova D.S., Mirzoyan Nikolaeva A.N., A.D., Syroezhin N.A., Tsvetkova P.A., Gambarchaeva Sh.G., Serova E.S. In memory of the outstanding domestic innovator radiologist and scientist academician of the ussr academy of medical sciences G.A. Zedgenidze. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):239–244. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-239-244>

For correspondence: Temuri Sh. Morgoshiia — e-mail: temom1972@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.09.2024

Accepted 19.11.2024

За годы советской власти в стране была создана мощная сеть онкологических и радиологических учреждений, оснащенных всеми видами современных установок для лучевой терапии. В соответствии со специальным постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 14.01.1960, направленным на улучшение материаль-

но-технической базы радиологической службы, были сконструированы и изготовлены мощные установки для статической, ротационной и конвергентной гамма-терапии с источником Co^{60} активностью до 4000 кюри («Луч», «Рад», «Вольфрам» и др.), построены новые крупные радиологические центры, разработаны мето-

дики изготовления многих радиоактивных соединений, используемых для лечения и диагностики злокачественных опухолей [1–4].

Лечение больных злокачественными новообразованиями, несмотря на значительный прогресс, до сих пор остается трудной и не всегда разрешимой задачей. Лучевая терапия при ранних стадиях некоторых опухолей (раке кожи, нижней губы, носоглотки, гортани, молочной железы, шейки матки) успешно применяется как самостоятельный метод лечения. Значительно чаще лучевая терапия в виде дооперационного и послеоперационного облучения используется вместе с хирургическим лечением. При неоперабельных формах (III и IV стадии) рака молочной железы, пищевода, женской половой сферы, легких и других органов лучевая терапия используется как паллиативное средство. В последнее время в связи с появлением большого числа новых противоопухолевых химиопрепаратов лучевое лечение иногда проводят в комбинации с химиотерапией. Таким образом, около 2/3 всех больных со злокачественными опухолями подвергаются лучевой терапии, что свидетельствует о важной роли этого метода лечения в клинической онкологии [2–5].

Развитие лучевой терапии на научной основе в нашей стране стало осуществляться только после Великой Октябрьской социалистической революции. Среди первых советских ученых, работавших в этой области и оставивших весомый след, были Б.А. Архангельский, Ф.С. Гросман, Я.Г. Диллон, М.И. Карлин, Д.Д. Подлящук, С.Р. Френкель, Г.А. Зедгенидзе и др. Благодаря достижениям ядерной физики, рентгентехники и радиобиологии в последние десятилетия намного обогатился арсенал источников ионизирующих излучений, используемых для лечения. Широкому распространению лучевой терапии в нашей стране способствовало оснащение научно-исследовательских учреждений и онкологической сети рентгенотерапевтическими аппаратами, дистанционными гамма-установками с высоким зарядом Co^{60} , радиоактивными препаратами, линейными ускорителями и бетатронами, а также подготовка в достаточном количестве квалифицированных специалистов данного профиля [4, 5].



Г.А. Зедгенидзе
G.A. Zedgenidze

В середине XX столетия активно трудился и организовывал отечественную рентгено-радиологическую службу выдающийся ученый и новатор нашей страны академик АМН СССР Г.А. Зедгенидзе.

Георгий Артемьевич родился в 1902 г. в Тифлисе (совр. Тбилиси, Грузия). Окончив с золотой медалью гимназию, он поступил на медицинский факультет Тбилисского университета, который также окончил с от-

личием. Уже тогда сказались его большие способности к научно-исследовательской работе.

В начале 20-х годов XX века в Государственном рентгенологическом и радиологическом институте в Петрограде проводились рентгенофизиологические и патофизиологические исследования под руководством ученика И.П. Павлова — П.С. Купалова. Работая в этой лаборатории, Г.А. Зедгенидзе в эксперименте показал влияние эндогенных и экзогенных интоксикаций на возникновение фиброзных остео дистрофий и тем самым заложил основы экспериментальной рентгенологии [4, 6].

В 1930 г. Георгий Артемьевич был принят в аспирантуру Ленинградского рентгенологического института, а с 1931 г. начал работать в 1-м Ленинградском медицинском институте, где всего за 10 лет прошел путь от ординатора до профессора — заведующего кафедрой рентгенологии. С 1938 г. профессор Ю.Ю. Джанелидзе и профессор Г.Ф. Ланг отдали часть своего учебного времени для преподавания рентгенологии и проведения практических занятий Г.А. Зедгенидзе (госпитальная хирургия) и Н.В. Потте (факультетская терапия) [7, 8].

В 1932–1933 учебном году Г.А. Зедгенидзе организовал рентгенологический кружок СНО (студенческое научное общество), который успешно работает по настоящее время. Большой популярности кружка СНО способствовала плодотворная деятельность профессора М.Г. Привеса, преподававшего рентгеноанатомию студентам 1-го и 2-го курсов. За все годы кружок СНО, возглавляемый заведующим кафедрой, являлся основным местом первичной специализации по рентгенодиагностике; после окончания института многие активные студенты СНО становились интернами, ординаторами и преподавателями кафедры. Число занимавшихся студентами в СНО колебалось от 1 до 30 человек [7].



Ю.Ю. Джанелидзе
Y.Yu. Janelidze



Г.Ф. Ланг
G.F. Lang



М.Г. Привес
M.G. Prives



М.И. Неменов
M.I. Nemenov



Д.Г. Рохлин
D.G. Rokhlin

системы в норме и при многообразных патологических процессах. Фундаментальное исследование профессора Г.А. Зедгенидзе «Экспериментальные фиброзные остео дистрофии костей» позволило успешно завершить в 1936 г. докторскую диссертацию, а в 1939 г. стать первым профессором кафедры рентгенологии института (1-го ЛМИ) [6, 7, 9].

Кафедра в 1-м ЛМИ была основана в 1945 г. на базе доцентских курсов, которыми руководили профессора М.И. Неменов и Г.А. Зедгенидзе. Напомним, что первый рентгеновский кабинет появился в Женском медицинском институте в госпитальной хирургической клинике, где в 1900–1907 гг. работал врач В.М. Рокицкий, в дальнейшем — профессор хирургии. Его преемником с 1908 г. стал М.И. Неменов, окончивший медицинский факультет Берлинского университета и прошедший двухгодичную специализацию по рентгенологии в Германии [7]. В последующие годы Г.А. Зедгенидзе возглавлял кафедры рентгенологии и радиологии в Военно-морской медицинской академии и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Ленинград) и был заместителем начальника ВМА по научной и учебной работе.

Разрабатывая рентгеноостеологию, Г.А. Зедгенидзе, В.А. Дьяченко, И.Г. Лагунова, В.С. Майкова-Строганова, М.Г. Привес, Д.Г. Рохлин всегда ставили во главу угла интересы клинической медицины. Статья Г.А. Зедгенид-

зе в 1934–1935 учебном году в 1-м Ленинградском медицинском институте был введен самостоятельный курс по рентгенологии. Заведовал курсом профессор М.И. Неменов, но фактически руководителем курсов являлся Г.А. Зедгенидзе, который в 1939 г. получил звание профессора по курсу рентгенологии, а также был избран профессором — заведующим курса рентгенологии 1-го ЛМИ (1939–1940). Следует добавить, что 1940 г. штат курса состоял из заведующего, одного ассистента (А.И. Маркин), одного старшего лаборанта (В.П. Грацианский), одного препаратора и трех аспирантов [7].

Стержнем проблем деятельности первого периода деятельности кафедры (профессора Г.А. Зедгенидзе и М.И. Неменов, член-корреспондент АМН СССР Д.Г. Рохлин) являлось клинико-рентгенологическое изучение костно-суставной

«Рентгенодиагностика костных панарициев и их отдаленных результатов» (1935) пользовалась большой популярностью среди клиницистов, особенно у хирургов и травматологов. В 1940 г. появились работы Г.А. Зедгенидзе и других авторов о рентгенодиагностике газовой инфекции. Уже во время Великой Отечественной войны новизной отличались исследования Г.А. Зедгенидзе и Д.Г. Рохлина, показавшие, что рентгенодиагностика важна не только при больших скоплениях газа, но и при формах газовой инфекции с преобладанием отека мягких тканей [10, 11]. Особенности организации рентгеновской помощи на этапах эвакуации были отражены в работах профессоров Г.А. Зедгенидзе, Д.С. Линденбрата, М.И. Неменова и др. Особенно крупный вклад в мировую рентгенографию сделан отечественными учеными при изучении осложнений огнестрельных ранений и остеомиелита (Г.А. Зедгенидзе, А.М. Жаботинский, В.Х. Коган и др.) [9, 11].

Во время Великой Отечественной войны многие военные рентгенологи, в том числе и Г.А. Зедгенидзе (в 1943 и 1944 гг.), опубликовали свои данные о рентгенодиагностике ранений грудной клетки и ее органов, об осложнениях после ранений [10]. Во время Второй мировой войны ленинградские рентгенологи уделили особое внимание рентгенологической картине алиментарной дистрофии, гастритов и язвенной болезни военного времени. В их числе Г.А. Зедгенидзе и М.М. Попов указали на выраженность функциональных изменений при язвенной болезни.

В сентябре 1941 г. была опубликована знаменитая монография Г.А. Зедгенидзе «Рентгенодиагностика травматических и огнестрельных повреждений костей и суставов», которая в условиях войны оказалась ценным пособием для рентгенологической службы армии и флота [11].

В 50–60-х гг. прошлого века быстро развивалась рентгенодиагностика в стоматологической практике. Так, в 1962 г. Г.А. Зедгенидзе и Р.С. Шилова-Механик, опубликовали основательную работу «Рентгенодиагностика заболеваний зубов и челюстей» [12]. Заслуживает особое внимание работа Г.А. Зедгенидзе и Л.Д. Линденбрата «Рентгеновская картина неврофиброматоза костей» (1952). В 1960 г. был опубликован доклад Г.А. Зедгенидзе и Л.Д. Линденбрата «Остеопороз как признак костной дистрофии», сделанный Г.А. Зедгенидзе на международном конгрессе радиологов в Мюнхене (Германия). Следует подчеркнуть, что основанный на анатомо-рентгенологических сопоставлениях, этот доклад представлял



Полковник медслужбы
Г.А. Зедгенидзе в годы ВОВ
Colonel of Medical Service
G.A. Zedgenidze during the
Great Patriotic War

собой новый подход к процессам перестройки костей при различных физиологических и патологических состояниях организма [6].

В 1958 г. профессор Г.А. Зедгенидзе был назначен директором вновь созданного Института медицинской радиологии АМН СССР, который был организован и построен под его непосредственным руководством.

Плановое задание на строительство ИМР АМН СССР было утверждено Минздравом СССР в июне 1958 г., а 22 августа этого же года последовало Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР о строительстве. Академик АМН СССР Г.А. Зедгенидзе был назначен первым директором вновь созданного Института медицинской радиологии (ИМР) АМН СССР (в настоящее время МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), который был организован и построен под его непосредственным руководством. В январе 1959 г. министр здравоохранения СССР дал разрешение на проектирование в составе ИМР радиологической клиники на 400 коек, а в мае этого же года была утверждена сводка затрат на строительство Института в сумме 125 млн руб. Таким образом в середине 1959 г. было начато освоение территории экспериментального сектора — строились временные сооружения. Н.А. Шиллов был назначен заместителем Г.А. Зедгенидзе по строительству, а А.И. Рябков — ученым секретарем ИМР, так как решение сложных вопросов консультантами, подбор и подготовка научных кадров и ряд других дел требовали официального оформления [13].

Для подбора и подготовки научных кадров строящегося института в самом начале строительства, точнее в 1960 г., по решению Президиума АМН СССР был организован ученый совет под председательством Г.А. Зедгенидзе. В его состав входили видные на тот момент ученые-радиологи и рентгенологи страны: П.Д. Горизонтов, В.А. Саноцкий, П.Н. Мазаев, М.Н. Фатеева, И.Г. Лагунова и др. В том же году состоялся первый набор будущих кадров — 20 целевых аспирантов и 36 клинических ординаторов, которые были откомандированы в различные институты Москвы. Такие наборы производились и в следующие 6 лет, позволив создать мощный и весомый коллектив научных работников для многих отделов и лабораторий института. Отметим также, что в те годы были приняты в аспирантуру (в последствии ставшими профессорами и руководящими работниками института) А.Ф. Цыб, Б.А. Бердов, А.Н. Деденков, В.М. Володин, В.А. Куликов, Е.Ф. Лушников, Ю.С. Мардынский и др. Из подготовленных за 10 лет 203 аспирантов и ординаторов пришлось отчислить в первые годы (1959–1963 гг.) около 30 человек, так как их подготовка проводилась на базе московских институтов и руководство этих учреждений, подготовив аспирантов, переманивало их к себе [13]. Институт медицинской радиологии АМН СССР и тогда являлся и теперь является одним из ведущих отечественных центров рентгенорадиологии. Именно эту работу Георгий Артемьевич считал основным делом своей долгой жизни и гордился этим.

Трудно переоценить вклад ученого в медицинскую



*Институт медицинской радиологии АМН СССР
(1960-е годы)*

Institute of Medical Radiology AMS of the USSR (1960s)

науку практическое здравоохранение. Научные труды Г.А. Зедгенидзе известны не только в нашей стране, но и за рубежом. Георгий Артемьевич автор около 450 работ, в том числе 24 монографий и руководств, которые отличались оригинальностью и клинической направленностью [13]. Такие монографии, как «Экспериментальная фиброзная дистрофия костей», «Рентгенодиагностика травматических и огнестрельных повреждений костей и суставов», «Рентгенологическое исследование свищей огнестрельного происхождения (фистулография)», «Рентгенодиагностика заболеваний и повреждений слюнных желез и протоков», «Неотложная рентгенодиагностика», «Рентгенодиагностика костно-суставного туберкулеза», «Рентгенодиагностика заболеваний челюстей и зубов», «Клиническая радиоизотопная диагностика» и др., способствовали развитию важных разделов рентгенологии и радиологии, стали настольными книгами практических врачей, помогают им улучшать качество медицинской помощи населению. Эти труды, а также программные доклады Г.А. Зедгенидзе на отечественных и международных съездах и конференциях создали ему заслуженную почетную научную славу [14].

Г.А. Зедгенидзе заслуженно считается и в наши дни виднейшим специалистом в области рентгенодиагностики заболеваний костей и суставов, который оставил весомый след в этой области рентгенологии. Он разработал ряд проблем остеопатологии, что послужило основанием для его монографий «Экспериментальная фиброзная дистрофия костей», «Рентгенодиагностика туберкулеза костей и суставов», «Рентгенодиагностика заболеваний челюстей и зубов» и др. [6, 12, 15].

Г.А. Зедгенидзе — участник Великой Отечественной Войны. Будучи «флагманским рентгенологом» Военно-Морских Сил, он руководил работой рентгенологов действующих флотов. В годы войны им были разработаны вопросы организации рентгенологической помощи в Вооруженных Силах в мирное и военное время. Большое внимание Георгий Артемьевич уделял рентгенологическому исследованию с применением контрастных

веществ после огнестрельных ранений. Богатый клинический и экспериментальный опыт в этой области рентгенодиагностики был обобщен им в монографиях «Рентгенологическое исследование свищей огнестрельного происхождения (фистулография)», «Рентгенодиагностика заболеваний и повреждений слюнных желез и протоков», «Клиническая лимфография» [10, 13, 14, 16, 17].

Г.А. Зедгенидзе является одним из основоположников советской радиологической школы. В течение многих лет он разрабатывал вопросы биологического воздействия ионизирующего излучения на организм и отдельные органы. Применение радиоактивных веществ с диагностической целью, новые методы лучевой терапии неоднократно являлись предметом его докладов и сообщений как на съездах и конференциях отечественных рентгенологов и радиологов, так и на международных форумах. Эти вопросы также нашли свое достойное отражение в многочисленных публикациях, среди которых следует особо выделить руководство «Клиническая радиоизотопная диагностика» [17]. Глубина и клиническая направленность научных изысканий, оригинальность мышления Георгия Артемьевича всегда привлекали к нему последователей и учеников. Под его руководством выполнено 75 кандидатских и 57 докторских диссертаций. Многие его ученики возглавляли кафедры и научно-исследовательские коллективы в разных городах

Советского Союза [9, 13]. С 1949 г. Г.А. Зедгенидзе был председателем Ленинградского научного общества рентгенологов и радиологов, а с 1958 по 1977 г. возглавлял правление Всесоюзного научного общества. С 1961 г. Георгий Артемьевич долгое время был главным редактором журнала «Медицинская радиология». В 1963 г. вышла актуальная на тот момент книга совместно с Л.Д. Линденбратеном «Краткий курс рентгенологии и радиологии» [11, 13].

Освещая последний 20-летний период его деятельности (1973–1994 гг.), надо подчеркнуть, что выдающийся хирург и онколог Николай Николаевич Блохин проявил несомненное гражданское мужество

и не побоялся всесильной тогда партократии, пригласив ученого в свой институт (ВОНЦ). Следует также добавить, что одновременно с назначением консультантом по радиологии ВОНЦ Президиум АМН СССР выделил в распоряжение Г.А. Зедгенидзе штатные единицы для организации группы по нейтроноактивационным методам исследований в клинической медицине и биоло-

гии. За короткое время удалось приобрести необходимое оборудование, в том числе нейтронный генератор, и импортные приборы, и начать исследования в тесном практическом контакте с институтом им. И.В. Курчатова АН СССР [13]. В то время Г.А. Зедгенидзе усиленно занимался научной литературной деятельностью, вывел журнал «Медицинская радиология», где он был главным редактором в 1961–1989 гг., на международный научный уровень.

О международном признании заслуг Г.А. Зедгенидзе свидетельствует его избрание почетным членом многих зарубежных обществ рентгенологов, в том числе Болгарии, Франции, ЧССР, ГДР. В начале 80-х гг. XX столетия коллективом авторов под руководством Г.А. Зедгенидзе были подготовлены очерки по истории советской радиационной физики и техники, радиобиологии, рентгенологии, радионуклидной диагностики и лучевой терапии.

Человек большой творческой энергии, Георгий Артемьевич возглавил работу по подготовке первого в СССР многотомного руководства по рентгенорадиологии. Результатом его стараний явилось первое отечественное многотомное руководство: «Клиническая рентгенология и радиология» (в 5 томах), которое было издано под руководством Г.А. Зедгенидзе (1983–1985) [9, 13]. Умер Георгий Артемьевич 22 августа 1994 г. в Москве, похоронен на Кунцевском кладбище.

Георгия Артемьевича Зедгенидзе всегда отличали высокая принципиальность, обязательность, скромность, человечность, заботливое и доброжелательное отношение к сотрудникам, пациентам, ученикам и товарищам по работе. Эти черты снискали ему искреннюю любовь и глубокое уважение окружающих. Он пользовался заслуженным авторитетом далеко за пределами нашей страны. Многие его работы были перепечатаны и реферированы в иностранных журналах. Замечательный и целеустремленный ученый, он никогда не останавливался на достигнутом, развивая и совершенствуя важную дисциплину медицины. Г.А. Зедгенидзе много сделал для развития и прославления отечественной рентгенорадиологии и этим навсегда вписал свое имя «золотыми буквами» в ее историю.



*Могила Г.А. Зедгенидзе и его супруги в Москве
Grave of G.A. Zedgenidze and his wife in Moscow*



*Известная монография
Г.А. Зедгенидзе и Л.Д. Линденбратена (1963)
(фото автора)*

*Famous monograph
of G.A. Zedgenidze and
L.D. Lindenbraten (1963)
(author's photo)*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кишковский А.Н., Дударев А.Л. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний. М., 1977 [Kishkovsky A.N., Dudarev A.L. Radiation therapy of non-tumor diseases. M., 1977. (In Russian)].
2. Козлова А.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М., 1971 [Kozlova A.V. Radiation therapy of malignant tumors. M., 1971. (In Russian)].
3. Лагунова И.Г. Рентгеновская семиотика заболеваний скелета. М., 1966. [Lagunova I.G. X-ray semiotics of skeletal diseases. M., 1966. (In Russian)].
4. Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М. Медицинская радиология. М., 1979. [Lindenbraten L.D., Lyass F.M. Medical radiology. M., 1979. (In Russian)].
5. Павлов А.С. Внутритканевая гамма- и бетатерапия злокачественных опухолей. М., 1967. [Pavlov A.S. Interstitial gamma and beta therapy of malignant tumors. M., 1967. (In Russian)].
6. Зедгенидзе Г.А. Экспериментальные фиброзные дистрофии костей. Л., 1938. [Zedgenidze G.A. Experimental fibrous bone dystrophies. L., 1938. (In Russian)].
7. 100 лет Санкт-Петербургскому государственному медицинскому университету имени академика И.П. Павлова. Под ред. Н.А. Яйцкого. СПб.: Изд. СПбГМУ, «НПО «Мир и семья-95», 1997:528. [100 years of the St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlova. Ed. N.A. Yaitsky. SPb.: Publishing house. St. Petersburg State Medical University, "NPO "Peace and Family-95", 1997:528. (In Russian)].
8. Зедгенидзе Георгий Артемьевич. Евклид — Ибсен. М.: Советская энциклопедия, 1972:447. Большая советская энциклопедия [в 30 т.], гл. ред. А. М. Прохоров. 1969–1978, т. 9) [Zedgenidze Georgy Artemyevich. Euclid — Ibsen. M., Soviet Encyclopedia, 1972:447. Great Soviet Encyclopedia [in 30 volumes], chief editor A.M. Prokhorov. 1969–1978, vol. 9) (In Russian)].
9. Фрейдин Л.М. Зедгенидзе Георгий Артемьевич. Большая медицинская энциклопедия в 30 т. гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. М., Советская энциклопедия, 1978. Т. 8: Евгеника — Зыбление. С. 431–432. — 528 с [Freidin L.M. Zedgenidze Georgy Artemyevich. Great Medical Encyclopedia: 30 volumes, ch. ed. B.V. Petrovsky. 3rd ed. M.: Soviet Encyclopedia, 1978. Т. 8: Eugenics — Zyblenie. P. 431–432. — 528 s. (In Russian)].
10. Зедгенидзе Г.А. Рентгенологическое исследование свищей огнестрельного происхождения. Л., 1945. [Zedgenidze G.A. X-ray examination of fistulas of gunshot origin. L., 1945 (In Russian)].
11. Зедгенидзе Г.А. Линденбратен Л.Д. Неотложная рентгенодиагностика. Л., 1957. [Zedgenidze G.A. Lindenbraten L.D. Emergency x-ray diagnostics. L., 1957. (In Russian)].
12. Зедгенидзе Г.А., Шилова-Механик Р.С. Рентгенодиагностика заболеваний зубов и челюстей. М., 1962. [Zedgenidze G.A., Shilova-Mechanik R.S. X-ray diagnostics of diseases of teeth and jaws. M., 1962. (In Russian)].
13. Зедгенидзе Г.А. Тернистый путь в науку (автобиографические очерки). Обнинск, 1992:270. [Zedgenidze G.A. Thorny path to science (autobiographical essays). Obninsk, 1992:270. (In Russian)].
14. Г.А. Зедгенидзе (К 70-летию со дня рождения). Редакционная статья. *Медицинская радиология*. 1972;XVII(3):94–95. [G.A. Zedgenidze (On the 70th anniversary of his birth). Editorial article. *Medical Radiology*. 1972;XVII(3):94–95. (In Russian)].
15. Зедгенидзе Г.А. и др. Рентгенодиагностика костно-суставного туберкулеза. Л., 1958. [Zedgenidze G.A. et al. X-ray diagnostics of osteoarticular tuberculosis. L., 1958. (In Russian)].
16. Зедгенидзе Г.А., Цыб А.Ф. Клиническая лимфография. М., 1977. [Zedgenidze G.A., Tsyb A.F. Clinical lymphography. M., 1977. (In Russian)].
17. Зедгенидзе Г.А. Рентгенодиагностика заболеваний слюнных желез. Л., 1953. [Zedgenidze G.A. X-ray diagnosis of diseases of the salivary glands. L., 1953. (In Russian)].
18. Зедгенидзе Г.А. Клиническая радиоизотопная диагностика. М., 1968. [Zedgenidze G.A. Clinical radioisotope diagnostics. M., 1968. (In Russian)].

Поступила 29.09.2024

Принята в печать 19.11.2024

Сведения об авторах

Моргошия Темури Шакроевич — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3838-177X>

Павлова Дарья Сергеевна — студентка СНО, кафедра факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Мирзоян Анна Норайровна — студентка СНО, кафедра факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Николаева Алиса Дмитриевна — студентка СНО, кафедра факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Сыроежин Николай Александрович — врач-рентгенолог ГБУЗ Московской области «Реутовская клиническая больница»

Цветкова Полина Алексеевна — студентка СНО, кафедра факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Гамбарчаева Шайма Гурбан кызы — студентка СНО, кафедра факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Серова Елизавета Сергеевна — студентка СНО, кафедра факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Information about authors

Temuri Sh. Morgoshiia — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3838-177X>

Darya S. Pavlova — student of the National Academy of Medical Sciences (Student Scientific Society), Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

Anna N. Mirzoyan — student of the National Academy of Medical Sciences, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

Alisa D. Nikolaeva — student of the National Academy of Medical Sciences, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

Nikolay A. Syroezhin — radiologist at the “Reutov Clinical Hospital”, Moscow region, Russia

Polina A. Tsvetkova — student of the National Academy of Medical Sciences, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

Shaima G. Gambarchayeva — student of the National Academy of Medical Sciences, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

Elizaveta S. Serova — student of the National Academy of Medical Sciences, Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia