

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова
Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Том 28, № 2. 2022

Научно-практический журнал
основан в 1995 г. профессором В. Ю. Шаниным

Главный редактор **М. Н. Замятин** (Москва)
Зам. главного редактора **Е. А. Корнева** (Санкт-Петербург)
Б. Н. Котив (Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия

А. В. Барсуков (Санкт-Петербург)
А. Н. Бельских (Санкт-Петербург)
А. Г. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
В. М. Гончаренко (Киев)
Г. И. Григорьев (Санкт-Петербург)
А. П. Зильбер (Петрозаводск)
С. Я. Ивануса (Санкт-Петербург)
Н. А. Клименко (Харьков)
З. Ковач (Загреб)
К. Л. Козлов (Санкт-Петербург)
А. Е. Коровин (Санкт-Петербург) — **научный редактор**
Н. В. Крышталь (Киев)
А. В. Кубышкин (Симферополь)
М. Л. Кукушкин (Москва)
П. Ф. Литвицкий (Москва)
В. В. Лютов (Санкт-Петербург)
Б. Ч. Лян (Гонконг)
Н. А. Майстренко (Санкт-Петербург)
В. А. Неверов (Санкт-Петербург)
В. И. Николаев (Санкт-Петербург)
М. Нода (Фукуока)
Н. Н. Петрищев (Санкт-Петербург)
Г. В. Порядин (Москва)
К. И. Разнатовский (Санкт-Петербург)
П. Н. Ромашенко (Санкт-Петербург)
И. М. Самохвалов (Санкт-Петербург)
Ю. И. Строев (Санкт-Петербург)
Ч.-Ц. Сю (Харбин)
И. В. Тимофеев (Санкт-Петербург)
О. И. Уразова (Томск)
А. Хаверих (Ганновер)
В. В. Хомянец (Санкт-Петербург)
Г. Г. Хубулава (Санкт-Петербург)
В. А. Цинзерлинг (Санкт-Петербург)
В. Н. Цыган (Санкт-Петербург)
С. В. Чепур (Санкт-Петербург)
В. А. Черешнев (Пермь-Екатеринбург)
Л. П. Чурилов (Санкт-Петербург) — **научный редактор**
Ю. Л. Шевченко (Москва)
А. В. Щеголев (Санкт-Петербург)
М. В. Эрман (Санкт-Петербург)

Отв. секретарь **Т. И. Копыленкова** (Санкт-Петербург)
Редактор английских текстов **Ф. Робертсон** (Лондон)
Секретарь **Д. В. Товпеко** (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

С. А. Анденко (Санкт-Петербург), В. Г. Белов (Санкт-Петербург), Н. А. Беляков (Санкт-Петербург), Ю. Ю. Бяловский (Рязань), Е. К. Гуманенко (Санкт-Петербург), О. Э. Карпов (Москва), В. М. Клименко (Санкт-Петербург), С. П. Лысенков (Майкоп), А. А. Новицкий (Санкт-Петербург), Д. В. Овчинников (Санкт-Петербург), С. А. Пелешок (Санкт-Петербург), С. А. Повзун (Санкт-Петербург), М. Я. Поземковска (Рига), Н. П. Потехин (Москва), Д. В. Свистов (Санкт-Петербург), В. В. Скрипник (Кишинев), Г. А. Софронов (Санкт-Петербург), Ю. М. Стойко (Москва), В. Н. Сысоев (Санкт-Петербург), Ю. Ш. Халимов (Санкт-Петербург), О. П. Ханнинен (Куопио), И. А. Шперлинг (Санкт-Петербург), С. Б. Шустов (Санкт-Петербург), Ю. К. Янов (Санкт-Петербург)

Договор на включение журнала в РИНЦ № 309-08/2019 от 16.08.2019
Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-74145 от 29.10.2018
Индекс 14521 в каталоге «Роспечать»

S. M. Kirov Military Medical Academy
N. I. Pirogov National Medical Surgical Centre

CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY

Volume 28, Issue 2. 2022

Medical Science and Practice Journal
established in 1995 by Professor V. Yu. Shanin

Editor-in-Chief **M. N. Zamyatin** (Moscow)
Deputy-Chief Editors **E. A. Korneva** (Saint Petersburg)
B. N. Kotiv (Saint Petersburg)

Editorial Board

A. V. Barsukov (Saint Petersburg)
A. N. Bel'skikh (Saint Petersburg)
S. V. Chepur (Saint Petersburg)
V. A. Cheresnev (Perm-Ekaterinburg)
L. P. Churilov (Saint Petersburg) — **scientific editor**
M. V. Erman (Saint Petersburg)
V. M. Goncharenko (Kyiv)
G. I. Grigor'ev (Saint Petersburg)
A. Haverich (Hannover)
S. Ya. Ivanusa (Saint Petersburg)
V. V. Khominets (Saint Petersburg)
G. G. Khubulava (Saint Petersburg)
N. A. Klivenko (Kharkiv)
Z. Kovač (Zagreb)
A. E. Korovin (Saint Petersburg) — **scientific editor**
K. L. Kozlov (Saint Petersburg)
N. V. Kryshstal (Kyiv)
A. V. Kubyshkin (Simferopol)
M. L. Kukushkin (Moscow)
B. C. Leung (Hong Kong)
P. F. Litvitskiy (Moscow)
V. V. Lyutov (Saint Petersburg)
N. A. Maistrenko (Saint Petersburg)
V. A. Neverov (Saint Petersburg)
V. I. Nikolaev (Saint Petersburg)
M. Noda (Fukuoka)
N. N. Petrishchev (Saint Petersburg)
G. V. Poryadin (Moscow)
K. I. Raznatovsky (Saint Petersburg)
P. N. Romashchenko (Saint Petersburg)
I. M. Samokhvalov (Saint Petersburg)
Yu. L. Shevchenko (Moscow)
A. V. Shchegolev (Saint Petersburg)
Yu. I. Stroeov (Saint Petersburg)
I. V. Timofeev (Saint Petersburg)
V. N. Tsygan (Saint Petersburg)
O. I. Urazova (Tomsk)
Ch.-Q. Xu (Harbin)
A. G. Vasil'ev (Saint Petersburg)
T. D. Vlasov (Saint Petersburg)
A. P. Zilber (Petrozavodsk)
V. A. Zinslerling (Saint Petersburg)

Executive Secretary **T. I. Kopylenkova** (Saint Petersburg)
English text editor **F. Robertson** (London)
Secretary **D. V. Tovpeko** (Saint Petersburg)

Editorial Council

S. A. Andenko (Saint Petersburg), V. G. Belov (Saint Petersburg), N. A. Belyakov (Saint Petersburg), Yu. Yu. Byalowskiy (Ryazan), E. K. Gumanenko (Saint Petersburg), O. P. Hanninen (Kuopio), O. E. Karpov (Moscow), Yu. Sh. Khalimov (Saint Petersburg), V. M. Klivenko (Saint Petersburg), S. P. Lysenkov (Maikop), A. A. Novitskiy (Saint Petersburg), D. V. Ovchinnikov (Saint Petersburg), S. A. Peleshok (Saint Petersburg), S. A. Povzun (Saint Petersburg), N. P. Potekhin (Moscow), M. Pozemkovska (Riga), V. Scripnic (Chişinău), I. A. Shperling (Saint Petersburg), S. B. Shustov (Saint Petersburg), G. A. Sofronov (Saint Petersburg), Yu. M. Stoyko (Moscow), D. V. Svistov (Saint Petersburg), V. N. Sysoev (Saint Petersburg), Yu. K. Yanov (Saint Petersburg)

Адрес редакции

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6, лит. Ж
Военно-медицинская академия докт. мед. наук, доц. А. Е. Коровину
Тел.: (812) 292-34-84, (812) 292-34-83, +7 904-603-51-92;
e-mail: clin.path@mail.ru
В Москве: докт. мед. наук, проф. М. Н. Замятин
Тел.: +7 916-922-16-67; e-mail: mnz1@yandex.ru

© ИП «Коровин В. А.»

195298, г. Санкт-Петербург,
пр. Косыгина, д. 34-1, к. 360
Тел.: +7 (911) 019-88-13;
e-mail: korsyrik@mail.ru
www.clinical-pathophysiology.ru

Издается 4 раза в год
при содействии

Санкт-Петербургского университета
Верстка Н. И. Владимирская
Корректоры М. К. Мейер, Н. Ю. Попова

Подписано в печать 20.06.2022.

Формат 60 × 90 1/8. Объем 00 п. л. Тираж 500 экз.
Отпечатано в типографии ООО «Лесник-Принт»
197183, г. Санкт-Петербург,
ул. Сабировская, д. 37, лит. Д, каб. 206
Тел.: (812) 649-73-14 www.l-print.spb.ru
Заказ №000000000

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Барсуков А. В., Дыдышко В. Т., Шаповал Д. С., Ясеновец М. В., Наумкина П. И., Григорьев С. Г., Кузьмичев В. Л., Чумак Б. А.**
Взаимосвязь урикемии с факторами сердечно-сосудистого риска и показателями структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у соматически здоровых мужчин молодого и среднего возраста 3

ОБЗОРЫ

- Адаменко В. Н., Супрун Т. Ю., Елисеева М. И., Суборова Т. Н.**
Оказание медицинской помощи пострадавшим с эвентрацией внутренних органов при проникающих ранениях живота 12

- Альпер Г. А., Павлович И. М., Чумак Б. А.**
Современное представление о факторах вирулентности *Helicobacter pylori* 24

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Морозова Г. А., Годунова С. В., Тихонов Ю. Е., Болотских В. М.**
Роды через естественные родовые пути при наличии рубца на матке после двух операций кесарева сечения: современные взгляды и клинический случай 35

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ

- Прилуцкий А. С.**
Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, сочетающегося с аллергической патологией, с разбором его возможного патогенеза 39

- Барсуков А. В., Борисова Е. В., Рудь С. Д., Глебова С. А., Глуховской Д. В., Свеклина Т. С., Ахметшин И. М., Чумак Б. А.**
Отдаленные коморбидные последствия лучевой терапии при лимфоме Ходжкина: описание клинического случая 47

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Гордиенко А. В., Рейза В. А.**
К вопросу об особенностях течения инфаркта миокарда и его осложнений у мужчин моложе 60 лет с язвенной болезнью 59

- Балабанов А. С., Павлов А. И., Гуляев Н. И., Кириллов С. М., Осолкова В. Р.**
Синдром короткой кишки: клинико-патфизиологические взаимосвязи 64

- Каримова А. М., Першко В. А., Барсуков А. В.**
Особенности вегетативной регуляции кровообращения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки 72

ГИПОТЕЗЫ

- Казакова Е. А.**
О происхождении интронов 81

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ОТЕЧЕСТВА

- Зубрицкий А. Н.**
О патологе И. В. Давыдовском 87

ЮБИЛЕИ

- Гордиенко А. В., Барсуков А. В., Чумак Б. А., Чепель А. И.**
К столетию со дня рождения руководителей кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии профессоров Г. И. Дорофеева и В. А. Максимова 98

LEAD ARTICLE

- Barsukov A. V., Dydyshko V. T., Shapoval D. S., Yasenovets M. V., Naumkina P. I., Grigor'ev S. G., Kuzmichev V. L., Chumak B. A.**
Correlation of uricemia with cardiovascular risk factors and indicators of the structural and functional state of cardiovascular system and kidneys in somatically healthy young and middle-aged males 3

REVIEWS

- Adamenko V. N., Suprun T. Yu., Eliseeva M. I., Suborova T. N.**
Assistance to victims with abdominal injuries with evertation of internal organs 12

- Al'per G. A., Pavlovich I. M., Chumak B. A.**
Modern understanding of the virulence factors of *Helicobacter pylori* 24

CLINICAL PATHOPHYSIOLOGICAL RESEARCH

- Morozova G. A., Godunova S. V., Tikhonov Y. E., Bolotskikh V. M.**
Vaginal birth with a scar on the uterus after two cesarean sections: modern views and clinical case 35

CLINICAL PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSES OF CASES

- Prilutskii A. S.**
Immunoglobulin A selective deficiency case combined with allergic pathology and analysis of its possible pathogenesis 39

- Barsukov A. V., Borisova E. V., Rud' S. D., Glebova S. A., Glukhovskoy D. V., Sveklina T. S., Akhmetshin I. M., Chumak B. A.**
Long-term comorbid consequences of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma: a clinical case report 47

ORIGINAL RESEARCH

- Gordienko A. V., Reiza V. A.**
To the question of the myocardial infarction course features and its complications in men under 60 years old with peptic ulcer 59

- Balabanov A. S., Pavlov A. I., Gulyaev N. I., Kirillov S. M., Oskolkova V. R.**
Short bowel syndrome: clinical and pathophysiological relationships 64

- Karimova A. M., Pershko V. A., Barsukov A. V.**
Features of vegetative regulation of blood circulation in gastric ulcer and duodenal ulcer 72

HYPOTHESIS

- Kazakova E. A.**
About the origin of introns 81

HISTORY OF MEDICINE AND FATHERLAND

- Zubritsky A. N.**
About pathologist Ippolit V. Davydovsky 87

ANNIVERSARY

- Gordienko A. V., Barsukov A. V., Chumak B. A., Chepel' A. I.**
To the centenary of the birth of the heads of the Hospital Therapy Department of the Military Medical Academy, Professors G. I. Dorofeev and V. A. Maksimov 98

Фото на обложке:

— 2 полоса — Дорофеев Георгий Иванович;

— 3 полоса — Максимов Владимир Александрович

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРИКЕМИИ С ФАКТОРАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И ПОКАЗАТЕЛЯМИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК У СОМАТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

А. В. Барсуков^{1,2}, В. Т. Дыдышко¹, Д. С. Шаповал¹, М. В. Ясеновец¹, П. И. Наумкина¹, С. Г. Григорьев¹, В. Л. Кузьмичев¹, Б. А. Чумак¹

¹Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

²Акционерное общество «КардиоКлиника», г. Санкт-Петербург, Россия

CORRELATION OF URICEMIA WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND INDICATORS OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AND KIDNEYS IN SOMATICALLY HEALTHY YOUNG AND MIDDLE-AGED MALES

A. V. Barsukov^{1,2}, V. T. Dydysenko¹, D. S. Shapoval¹, M. V. Yasenovets¹, P. I. Naumkina¹, S. G. Grigor'ev¹, V. L. Kuzmichev¹, B. A. Chumak¹

¹S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

²KardioKlinika, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить взаимосвязь сывороточного уровня мочевой кислоты с показателями состояния сердечно-сосудистой системы, почек и метаболизма у мужчин без клинически значимой патологии.

Материалы и методы. Провели анализ 355 историй болезни мужчин в возрасте от 30 до 50 лет, разделенных в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки (мкмоль/л) на 4 группы: 1-я группа (n = 58; <300); 2-я группа (n = 104; 300–359); 3-я группа (n = 104; 360–419); 4-я группа (n = 89; ≥420). Оценили показатели сердечно-сосудистой системы, почек и метаболического статуса. Для статистической оценки применяли пакет прикладных программ «Statistica for Windows» (version 10), используя модуль непараметрической статистики (U-test Mann–Whitney). Связь между уровнем мочевой кислоты и другими показателями изучали с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона.

Результаты. Офисный уровень артериального давления, индекс массы тела, среднесуточная частота сердечных сокращений, уровни глюкозы, креатинина, холестерина, триглицеридов увеличивались в 1–4-й группах по мере возрастания урикемии. Офисная частота сердечных сокращений у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно уступала таковой у лиц 4-й группы. Амплитуда зубца R в отведении aVL электрокардиограммы, индекс объема левого предсердия, индекс массы миокарда левого желудочка, соотношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и раннего диастолического движения атриоventрикулярного кольца митрального клапана имели тенденцию к увеличению по мере роста урикемии. Толерантность к физической нагрузке на велоэргометре уменьшалась по мере увеличения урикемии. Установлена положительная достоверная взаимосвязь уровня мочевой кислоты с индексом массы тела, калием, креатинином, триглицеридами, холестерином, глюкозой, офисным артериальным давлением, амплитудой зубца R в отведении aVL, раннего диастолического движения атриоventрикулярного кольца митрального клапана, толщиной межжелудочковой пере-

Abstract

Objective is to assess the relationship between serum uric acid levels and indicators of the state of the cardiovascular system, kidneys and metabolism in young and middle-aged males without significant somatic pathology.

Material and methods. We analyzed 355 case histories of men aged 30 to 50 years, divided depending on the level of serum uric acid (μmol/l) into 4 groups: group 1 (n = 58; <300); group 2 (n = 104; 300–359); group 3 (n = 104; 360–419); group 4 (n = 89; ≥420). The indicators of the cardiovascular system, kidneys and metabolic status were assessed. For statistical evaluation, the Statistic program for Windows (version 10) was used using the nonparametric statistics module (U-test Mann–Whitney). The relationship between uric acid levels and other parameters was studied using Pearson's parametric correlation coefficient r.

Results. Office blood pressure, body mass index, average daily heart rate, glucose, creatinine, cholesterol, triglyceride levels increased in groups 1–4 as uricemia increased. The office heart rate in patients of the 1st and 2nd groups was significantly inferior to that of the patients of the 4th group. R-wave amplitude in lead aVL of the electrocardiogram, left atrial volume index, left ventricular myocardial mass index, the ratio of the peak velocities of the early diastolic filling of the left ventricle and the early diastolic movement of the atrioventricular mitral valve ring index tended to increase as uricemia increased. Tolerance to exercise on a bicycle ergometer decreased as the degree of uricemia increased. A positive significant relationship was established between the level of uric acid and body mass index, potassium, creatinine, triglycerides, cholesterol, glucose, office blood pressure, R-wave amplitude in lead aVL, the early diastolic movement of the atrioventricular mitral valve ring index, ventricular septal thickness and a negative association with the estimated glomerular filtration rate, early diastolic movement of the atrioventricular annulus of the mitral valve.

Conclusion. In males, as uricemia increases asymptotically, there is actually a linear increase in body mass index, blood pressure, heart rate, R-wave amplitude in lead aVL, left

городки и отрицательная ассоциация с расчетной скоростью клубочковой фильтрации, ранним диастолическим движением атриовентрикулярного кольца митрального клапана.

Заключение. У мужчин по мере бессимптомного возрастания урикемии наблюдается фактически линейное увеличение индекса массы тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений, амплитуды зубца R в отведении aVL, левого предсердия, снижение физической работоспособности и отчетливая тенденция к ухудшению выделительной функции почек, увеличению массы миокарда и нарушению релаксивных свойств левого желудочка (3 табл., библи.: 24 ист.).

Ключевые слова: бессимптомная гиперурикемия, корреляционная взаимосвязь, молодой и средний возраст, мочевиная кислота, мужской пол, обмен веществ, сердечно-сосудистая система, функция почек.

Для цитирования: Барсуков А. В., Дыдышко В. Т., Шаповал Д. С., Ясеновец М. В., Наумкина П. И., Григорьев С. Г., Кузьмичев В. Л., Чумак Б. А. Взаимосвязь урикемии с факторами кардиоваскулярного риска и показателями структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у соматически здоровых мужчин молодого и среднего возраста // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 3–11.

Статья поступила в редакцию 12.05.2022 г.

atrium, a decrease in physical tolerance and a clear tendency to worsen the excretory function of the kidneys, an increase in myocardial mass and a violation of the relaxation properties of the left ventricle (3 tables, bibliography: 24 refs).

Key words: asymptomatic hyperuricemia, cardiovascular system, correlation, kidney function, male sex, metabolism, uric acid, young and middle age.

Citation: Barsukov A. V., Dydysenko V. T., Shapoval D. S., Yasenovets M. V., Naumkina P. I., Grigor'ev S. G., Kuzmichev V. L., Chumak B. A. Correlation of uricemia with cardiovascular risk factors and indicators of the structural and functional state of cardiovascular system and kidneys in somatically healthy young and middle-aged males. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 3–11.

Article received 12.05.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Бессимптомная гиперурикемия (ГУ) определяется как повышенный уровень мочевиной кислоты (МК) в сыворотке (обычно > 360 мкмоль/л у женщин и > 420 мкмоль/л у мужчин) при отсутствии клинических признаков депозиции кристаллов (т. е. без артрита, тофусов, нефропатии или уратных конкрементов). Распространенность бессимптомной ГУ, по некоторым данным, составляет около 17% среди взрослого населения России и США [1, 2]. В течение последних нескольких десятилетий наблюдается отчетливая тенденция к увеличению частоты регистрации ГУ во многих странах мира [3]. Среди мужчин повышенный сывороточный уровень МК регистрируется значительно чаще, чем среди женщин [1]. ГУ считается частой лабораторной находкой среди лиц, страдающих артериальной гипертензией (АГ), абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, хронической болезнью почек (ХБП), коронарной болезнью сердца и других атеросклероз-ассоциированных заболеваний [4, 5]. Повышенный уровень МК традиционно считается дополнительным критерием метаболического синдрома, который у мужчин молодого и среднего возраста служит одним из веских факторов риска коронарного атеросклероза [6]. Ряд принимаемых кардиоваскулярных лекарственных препаратов (в частности, диуретиков, бета-блокаторов, некоторых антиагрегантов) также ассоциирован с бессимптомной ГУ [7]. Продолжается активная дискуссия о том, насколько ГУ играет причинную роль в раз-

витии этих заболеваний. В текущей клинической практике считается важным скрининг-контроль уровня МК сыворотки при первичной оценке состояния здоровья пациента с факторами сердечно-сосудистого риска и наблюдения его в динамике [8–10]. Мнения экспертов относительно лекарственной коррекции бессимптомной ГУ расходятся [11–13]. Не вызывает сомнений важность комплексной оценки признаков субклинического поражения органов-мишеней у пациентов из групп риска по возникновению кардиоваскулярной патологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь сывороточного уровня МК с показателями состояния сердечно-сосудистой системы, почек и метаболизма у мужчин молодого и среднего возраста без клинически значимой соматической патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ 355 историй болезни мужчин в возрасте от 30 до 50 лет без клинически значимой соматической патологии, проходивших скрининговую оценку состояния здоровья в условиях клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. Все обследованные в зависимости от уровня МК сыворотки были разделены на 4 группы: 1-я группа (n = 58, средний возраст

42,4 ± 6,2 года) с уровнем МК < 300 мкмоль/л; 2-я группа (n = 104, средний возраст 43,9 ± 5,5 лет) с уровнем МК 300–359 мкмоль/л; 3-я группа (n = 104, средний возраст 43,6 ± 5,2 года) с уровнем МК 360–419 мкмоль/л; 4-я группа (n = 89, средний возраст 44,1 ± 5,5 лет) с уровнем МК ≥ 420 мкмоль/л. Исходная характеристика изученных групп приведена в табл. 1.

Для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) в течение 10 лет по шкале SCORE использовали программный калькулятор со встроенным алгоритмом, включающий не модифицируемые (возраст и пол) и модифицируемые (систолическое артериальное давление (САД), уровень холестерина сыворотки, статус курения) факторы риска [9]. При получении значений менее 1% предполагали низкий риск, от 1 до 4% — умеренный риск развития фатальных кардиоваскулярных событий в последующие 10 лет. В каждой когорте изучены показатели АД, наследственная отягощенность по кардиоваскулярной патологии, вредные привычки, гиподинамия, офисные значения АД и час-

тоты сердечных сокращений (ЧСС), индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Оценивали лабораторные показатели (гемоглобин, С-реактивный белок, МК, холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды, глюкоза плазмы, калий, креатинин сыворотки с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI). Анализировали данные стандартной 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ) с анализом ЧСС, расчетных критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (амплитуда зубца R в отведении aVL, индекса Соколова–Лайона (RV5/V6 + SV1, мм); велоэргометрии (ВЭМ) с оценкой общего объема выполненной нагрузки (в метаболических единицах (МЕ)), систолического и диастолического АД на высоте нагрузки (мм рт. ст.), расчетом двойного произведения порогового САД и ЧСС (усл. ед.). При анализе данных ЭКГ оценивали толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд, мм), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗС ЛЖд, мм), конечный диастолический размер

Таблица 1

Исходная характеристика обследованных лиц (n = 355)

Показатель	1-я группа (МК < 300 мкмоль/л; n = 58)	2-я группа (МК 300–359 мкмоль/л; n = 104)	3-я группа (МК 360–419 мкмоль/л; n = 104)	4-я группа (МК ≥ 420 мкмоль/л; n = 89)
Возраст, лет	42,4 ± 6,2	43,9 ± 5,5	43,6 ± 5,2	44,1 ± 5,5
	p > 0,05			
САД офисное, мм рт. ст.	128,3 ± 12,06	135,8 ± 15,18	135,3 ± 11,77	138,8 ± 12,82
	1-я к 2-й, p < 0,01; 1-я к 4-й, p < 0,001; 1-я к 3-й, p < 0,01			
ДАД офисное, мм рт. ст.	83,07 ± 9,68	87,98 ± 10,18	88,00 ± 8,86	90,92 ± 10,03
	1-я к 4-й, p < 0,001; 1-я к 2-й, 1-я к 3-й, p < 0,01; 2-я к 4-й, p < 0,05; 3-я к 4-й, p < 0,05			
ЧСС, в 1 мин	66,36 ± 11,84	66,89 ± 11,84	68,10 ± 10,02	70,22 ± 11,82
	1-я к 4-й, p < 0,05; 2-я к 4-й, p < 0,05			
Риск по шкале SCORE, %	1,43 ± 1,40	1,94 ± 1,69	1,71 ± 1,43	2,16 ± 1,86
	1-я к 4-й, p < 0,01			
МК, мкмоль/л	261,0 ± 33,08	334,1 ± 18,28	388,6 ± 16,85	474,1 ± 50,97
	1-я к 2-й, p < 0,001; 1-я к 3-й, p < 0,001; 2-я к 3-й, p < 0,001; 2-я к 4-й, p < 0,001; 3-я к 4-й, p < 0,001; 1-я к 4-й, p < 0,001			
Статус курения, %	41,4	45,2	36,5	36,0
	p > 0,05			
Доля лиц с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ, %	53,5	53,9	55,8	50,6
	p > 0,05			
ИМТ, кг/м ²	26,27 ± 3,35	28,19 ± 3,27	29,11 ± 3,33	30,92 ± 3,47
	1-я к 2-й, p < 0,001; 1-я к 3-й, p < 0,001, 1-я к 4-й, p < 0,001, 2-я к 4-й, p < 0,001, 3-я к 4-й, p < 0,001; 2-я к 3-й, p < 0,05			
ОТ, см	100,0 ± 7,11	102,6 ± 7,89	106,0 ± 7,06	108,7 ± 6,81
	1-я к 2-й, p < 0,05; 1-я к 3-й, p < 0,001, 1-я к 4-й, p < 0,001, 2-я к 3-й, p < 0,001, 2-я к 4-й, p < 0,001, 3-я к 4-й, p < 0,001			
Доля лиц с гиподинамией, %	27,6	51,0	63,5	71,9
	1-я к 2-й, p < 0,001; 1-я к 3-й, p < 0,001, 1-я к 4-й, p < 0,001, 2-я к 3-й, p < 0,001, 2-я к 4-й, p < 0,001, 3-я к 4-й, p < 0,001			

ЛЖ (мм), конечный систолический размер ЛЖ (мм), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), относительную толщину миокарда ЛЖ (ед), фракцию выброса ЛЖ (по Симпсону) (ФВ (2D), %), индекс объема левого предсердия (ЛП) (объем ЛП/площадь поверхности тела, мл/м²), отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости активного наполнения, рассчитанных при трансмитральной доплерографии (Ve/Va, ед.), пиковую скорость раннего систолического движения кольца митрального клапана (e' МК, ед.), соотношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца митрального клапана (E/e' МК, ед.). Изучали показатели суточного мониторирования АД — средние значения САД и ДАД в дневные и ночные часы (мм рт. ст.), его вариабельность в дневное и ночное время, а также степень снижения ночью, определяемую по величине индекса времени АД (ИВ САД и ИВ ДАД). По результатам 24-часового мониторирования ЭКГ исследовали среднесуточную ЧСС, среднюю ЧСС в дневное и ночное время, а также наличие желудочковых и наджелудочковых экстрасистол с определением их суточного профиля. Для статистической оценки применяли пакет прикладных программ «Statistica for Windows» (version 10). При сравнении количественных показателей использовали модуль непараметрической статистики (непараметрический U-test Mann-Whitney). За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. Данные представляли как среднее значение (M) ± средняя квадратическая ошибка (m). Изучение связи между уровнем МК и другими клинико-лабораторно-инструментальными показателями осуществляли с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 отражена исходная характеристика обследованных лиц по возрасту, показателям офисного САД и диастолического АД (ДАД), ЧСС, риску по шкале SCORE, ИМТ, ОТ, МК, статусу курения, наследственной отягощенности по ССЗ, гиподинамии.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, обследованные лица не различались по возрасту, статусу курения, доле лиц с отягощенной наследственностью по ССЗ ($p > 0,05$). Офисный уровень САД и ДАД увеличивался в изученных группах по мере увеличения урикемии. ЧСС у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно уступала таковой у лиц 4-й группы ($p < 0,05$). Расчетный балл по шкале SCORE оказался значимо меньше у лиц 1-й группы относительно субъектов 4-й группы ($p < 0,01$). Индекс массы тела возрастал от 1-й группы к 4-й. ОТ также увеличивалась пропорционально степени

урикемии. Доля лиц с гиподинамией увеличивалась у участников исследования от 1-й группы к 4-й. Уровень МК по определению различался у пациентов обследованных групп с линейным возрастанием.

В табл. 2 приведены основные параметры лабораторно-инструментального обследования пациентов с различной степенью урикемии.

Как следует из табл. 2, уровни глюкозы, креатинина, холестерина, триглицеридов, среднесуточная ЧСС увеличивались в 1–4-й группах обследованных лиц по мере возрастания степени урикемии. Содержание С-реактивного белка в крови имело тенденцию к увеличению (в пределах нормальных значений) по мере увеличения урикемии в 1–3-й группах, однако достоверных межгрупповых различий у пациентов четырех групп не выявлено ($p > 0,05$). Амплитуда зубца R в отведении aVL, индекс объема ЛП, ИММЛЖ, показатель E/e' также имели тенденцию к увеличению по мере роста уровня МК. Показатель ФВ ЛЖ не различался в группах обследованных лиц ($p > 0,05$ для всех групп). Толерантность к физической нагрузке (МЕ) уменьшалась по мере увеличения степени урикемии.

В табл. 3 приведены статистически достоверные корреляции сывороточного уровня МК с другими изученными показателями, отражающими сердечно-сосудистый прогноз у обследованных лиц.

Как следует из табл. 3, у обследованных мужчин наблюдалась положительная достоверная взаимосвязь уровня МК с ИМТ ($p < 0,01$), калием ($p < 0,01$); креатинином ($p < 0,01$), триглицеридами ($p < 0,01$), холестерином ($p < 0,01$), глюкозой ($p < 0,01$), офисным ДАД ($p < 0,01$), САД ($p < 0,05$), RaVL ($p < 0,05$), E/e' ($p < 0,05$), МЖПд ($p < 0,05$), отрицательная ассоциация с расчетной СКФ ($p < 0,01$), e' ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные на выборке из 355 субъектов, сопоставимых по полу и возрасту, показали, что увеличение урикемии сопровождается ростом офисного систолического и диастолического АД, среднесуточной ЧСС, ИМТ и ОТ, гликемии, уровня С-реактивного белка, триглицеридов, холестерина, креатинина, калия крови. Установлена отчетливая тенденция к ремоделированию левых отделов сердца (дилатации ЛП, увеличения ИМЛЖ, ухудшения диастолической функции ЛЖ) по мере роста урикемии. Также отмечено фактически линейное снижение толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ-теста.

Проведенный корреляционный анализ позволил констатировать, что сывороточный уровень МК ассоциирован с избытком массы тела и ожирением, уровнем АД и среднесуточной ЧСС, субклиническими нарушениями углеводного, липидного обмена, функции почек, диастолической функции ЛЖ,

Таблица 2

Лабораторно-инструментальные параметры комплексного обследования пациентов

Показатель	1-я группа (МК < 300 мкмоль/л; n = 58)	2-я группа (МК 300–359 мкмоль/л; n = 104)	3-я группа (МК 360–419 мкмоль/л; n = 104)	4-я группа (МК ≥ 420 мкмоль/л; n = 89)
С-реактивный белок, г/л	1,97 ± 2,24	2,07 ± 1,91	3,15 ± 8,00	2,46 ± 2,42
p > 0,05				
Глюкоза, ммоль/л	5,23 ± 0,62	5,32 ± 0,74	5,55 ± 0,66	5,71 ± 0,77
1-я к 4-й, p < 0,001; 2-я к 4-й, p < 0,001; 1-я к 3-й, p < 0,001; 2-я к 3-й, p < 0,001				
Креатинин, мкмоль/л	90,17 ± 12,68	92,66 ± 9,94	96,34 ± 12,46	100,4 ± 11,79
1-я к 4-й, p < 0,001; 2-я к 4-й, p < 0,001; 1-я к 3-й, p < 0,001; 2-я к 3-й, p < 0,05; 3-я к 4-й, p < 0,05				
Холестерин, ммоль/л	5,32 ± 1,22	5,33 ± 1,11	5,40 ± 0,91	5,78 ± 1,18
2-я к 4-й, p < 0,001; 1-я к 4-й, p < 0,05; 3-я к 4-й, p < 0,05				
Триглицериды, ммоль/л	1,28 ± 0,85	1,62 ± 1,30	1,98 ± 1,51	2,40 ± 1,71
1-я к 4-й, p < 0,001; 2-я к 4-й, p < 0,001; 1-я к 3-й, p < 0,01; 3-я к 4-й, p < 0,05				
R в отведении aVL, мВ (мм)	3,86 ± 2,87	4,79 ± 2,50	5,79 ± 3,76	5,51 ± 2,69
1-я к 3-й, p < 0,001; 1-я к 4-й, p < 0,001; 2-я к 3-й, p < 0,05				
Индекс объема ЛП, мл/м ²	22,39 ± 7,03	26,01 ± 7,96	26,58 ± 9,22	25,52 ± 9,52
1-я к 3-й, p < 0,001; 1-я к 2-й, p < 0,05; 1-я к 4-й, p < 0,001				
ИММЛЖ, г/м ²	93,86 ± 23,13	97,96 ± 22,99	96,85 ± 21,66	97,89 ± 25,19
p > 0,05 для всех групп				
ФВ (2D), %	66,86 ± 8,38	66,04 ± 7,50	65,52 ± 8,56	67,18 ± 9,56
p > 0,05 для всех групп				
E/e', ед	5,18 ± 1,28	5,61 ± 1,50	5,28 ± 1,51	5,75 ± 1,84
1-я к 4-й, p < 0,001; 3-я к 4-й, p < 0,05				
ЧСС ср., в 1 мин	73,90 ± 9,26	74,05 ± 8,78	75,44 ± 9,25	78,04 ± 8,88
1-я к 4-й, p < 0,05; 2-я к 4-й, p < 0,05				
Толерантность к физической нагрузке (ВЭМ, МЕ)	7,73 ± 1,29	7,06 ± 1,28	6,84 ± 1,18	6,33 ± 1,05
1-я к 4-й, p < 0,001; 1-я к 2-й, p < 0,001; 1-я к 3-й, p < 0,001; 2-я к 4-й, p < 0,001; 3-я к 4-й, p < 0,01				

Таблица 3

Корреляция МК с клинико-лабораторными и гемодинамическими показателями во всей когорте обследованных (n = 355)

Параметры	Коэффициент корреляции r
ИМТ	0,41*
ВЭМ ДАД пик	0,41*
ОТ	0,37*
ВЭМ ДАД восст	0,34**
ВЭМ, МЕ	-0,34**
Калий	0,29**
СКФ СКД EPI	-0,28*
Креатинин	0,26*
Триглицериды	0,26*
Глюкоза	0,26*
e' МК	-0,26*
ДАД офисное	0,20*
Холестерин	0,20*
R в отведении aVL	0,16**
САД офисное	0,14**
E/e'	0,14**
МЖПд	0,13**

Примечание. * — p < 0,01; ** — p < 0,05.

утолщением стенки миокарда ЛЖ, ухудшением толерантности к физической нагрузке. Взаимосвязь урикемии с уровнем АД вполне логична, поскольку твердо доказано повышение при бессимптомной ГУ активности показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, состояние тканевой (в том числе эндотелиальной) ренин-ангиотензиновой системы [14, 15]. Установлена способность МК увеличивать экспрессию рецепторов ангиотензина-II, стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, повышать сольчувствительность почек, повышать темпы развития интратенальной фиброза и ухудшения перфузии почек [14, 15]. В метаанализе серии исследований с участием 55 607 пациентов было установлено, что уровень АД зависит от урикемии даже с учетом поправки на ряд параметров в статистической модели: так, увеличение сывороточного уровня МК на каждый 1 мг/дл (60 мкмоль/л) сопровождалось повышением риска выявления АГ на 13% [16]. Низкоинтенсивное воспаление, тесно взаимосвязанное с ГУ, может служить фактором патогенеза сердечно-сосудистого ремоделирования, поэтому выявленная нами тенденция к увеличению концентрации С-реактивного белка в пределах нормальных значений от пациентов 1-й группы к пациентам 3-й группы, а также взаимосвязь урикемии с показателями, характеризующими ГЛЖ (RaVL, толщина задней стенки ЛЖ), диастолическую дисфункцию ЛЖ (E/e' , e'), дилатацию ЛП (индекс объема ЛП), вполне объяснима и подтверждается данными других исследований [17]. Гиперурикемия — патогенетически значимый компонент метаболического синдрома. Очевидна связь ГУ с ИМТ, ОТ, уровнем АД, гликемией, триглицеридами, что установлено в ряде исследований, включая текущее. Так, в 15-летнем наблюдении E. Krishnan et al. (2012) за 5012 пациентами без гипергликемии было показано, что бессимптомная ГУ по сравнению с нормоурикемией выступила в качестве независимого фактора риска развития сахарного диабета 2-го типа и инсулинорезистентности (относительный риск 1,87 и 1,36 соответственно) [18]. В двух крупных метаанализах также было продемонстрировано, что относительный риск возникновения сахарного диабета 2-го типа возрастает на 6–11% при увеличении уровня МК сыворотки на каждый 1 мг/дл [19, 20]. Поражение паренхимы почек — закономерное следствие ГУ. Механизмы уратиндуцированного развития ХБП многогранны, их

следствием служат внутриклубочковая гипертензия, тубулоинтерстициальный фиброз и альбуминурия.

Полученная нами ассоциация урикемии и уровня креатинина и калия сыворотки, обратная взаимосвязь со СКФ отражают существующие представления об этой проблеме.

Так, в пятилетнем проспективном исследовании с участием мужчин без ХБП было обнаружено, что урикемия ассоциирована с микроальбуминурией (МАУ), при этом относительно более высокий уровень МК сопровождался увеличением риска выявления МАУ в 2,27 раза [21]. Метаанализ 13 observational исследований с участием 190 тыс. пациентов подтвердил ассоциацию ГУ с развитием ХБП (относительный риск 2,35) [22]. Полученные собственные данные о значимости взаимосвязи урикемии со снижением СКФ у обследованных мужчин молодого возраста находят косвенное подтверждение в результатах исследований других авторов, констатирующих достаточно высокий процент выявления ХБП среди военнослужащих, увольняемых по состоянию здоровья (23%) [23].

Приведенные факты и их интерпретация свидетельствуют о роли бессимптомной ГУ в развитии АГ, ХБП и сердечно-сосудистой патологии. Вместе с тем накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об эффективности уратснижающей терапии в аспекте ее антиремоделирующего влияния на органы-мишени [24]. Текущее исследование подтверждает, что оценка урикемии считается обязательной на инициальном этапе обследования пациента с наличием сердечно-сосудистых риск-факторов. Основная ниша выполненного исследования располагается в плоскости первичной кардиоваскулярной профилактики, где особое значение имеют своевременное выявление и коррекция факторов риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мужчин молодого и среднего возраста по мере увеличения концентрации МК сыворотки крови в пределах референсного диапазона значений и незначительной ГУ наблюдается фактически линейное увеличение ИМТ и ОТ, показателей офисного АД, среднесуточной ЧСС, амплитуды зубца R в отведении aVL на ЭКГ, размеров ЛП, снижение физической работоспособности и тенденция к ухудшению выделительной функции почек и диастолической функции ЛЖ по данным ЭКГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10, № 2. С. 153–159.

REFERENCES

1. Shalnova S. A., Deev A. D., Artamonov G. V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014; 10 (2): 153–159. (In Russian)

2. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S. K., Pillinger M. H., Choi H. K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016 // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71, N 6. P. 991–999. DOI: 10.1002/art.40807
3. Saito Y., Tanaka A., Node K., Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review // *J. Cardiol.* 2021. Vol. 78, N 1. P. 51–57. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.12.013
4. Zhu Y., Pandya B. J., Choi H. K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63, N 10. P. 3136–3141. DOI: 10.1002/art.30520
5. De Becker B., Borghi C., Burnier M., van de Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations // *J. Hypertens.* 2019. Vol. 37, N 5. P. 878–883. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001980
6. Гордиенко А. В., Сотников А. В., Сахин В. Т. и др. Факторы, определяющие выраженность атеросклероза коронарных артерий у военнослужащих с инфарктом миокарда // *Военно-медицинский журнал.* 2019. Т. 340, № 6. С. 55–61.
7. Borghi C., Rosei E. A., Bardin T. et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease // *J. Hypertens.* 2015. Vol. 33, N 9. P. 1729–1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701
8. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т. 25, № 3. С. 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
9. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, N 33. P. 30213–30104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Visseren F. L. J., Mach F., Smulders Y. M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42, N 34. P. 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
11. FitzGerald J. D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2020. Vol. 72, N 6. P. 744–760. DOI: 10.1002/acr.24180
12. Yip K., Cohen R. E., Pillinger M. H. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2020. Vol. 32, N 1. P. 71–79. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000679
13. Zhang W. Z. Why does hyperuricemia not necessarily induce gout? // *Biomolecules.* 2021. Vol. 11, N 2. P. 280. DOI: 10.3390/biom11020280
14. Yu M. A., Sanchez-Lozada L. G., Johnson R. J., Kang D. H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction // *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28. P. 1234–1242. PMID: 20486275
15. Johnson R. J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L. G. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. P. 3307–3315.
16. Grayson P. C., Kim S. Y., LaValley M., Choi H. K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res.* 2011. Vol. 63. P. 102–110. DOI: 10.1002/acr.20344
17. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A. et al. Uric acid and inflammatory markers // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1174–1181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi879
18. Krishnan E., Pandya B. J., Chung L., Hariri A., Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study // *Am. J. Epidemiol.* 2012. Vol. 176, N 2. P. 108–116. DOI: 10.1093/aje/kws002
2. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S. K., Pillinger M. H., Choi H. K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (6): 991–999. DOI: 10.1002/art.40807
3. Saito Y., Tanaka A., Node K., Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review. *J Cardiol.* 2021; 78 (1): 51–57. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.12.013
4. Zhu Y., Pandya B. J., Choi H. K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10): 3136–3141. DOI: 10.1002/art.30520
5. De Becker B., Borghi C., Burnier M., van de Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens.* 2019; 37 (5): 878–883. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001980
6. Gordienko A. V., Sotnikov A. V., Sahin V. T. et al. Factors determining the severity of atherosclerosis of the coronary arteries in military personnel with myocardial infarction. *Military Medical Journal.* 2019; 340 (6): 55–61. (In Russian)
7. Borghi C., Rosei E. A., Bardin T. et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015; 33 (9): 1729–1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701
8. Kobalava Z. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2020; 25 (3): 3786. (In Russian) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
9. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 30213–30104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Visseren F. L. J., Mach F., Smulders Y. M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42 (34): 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
11. FitzGerald J. D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2020; 72 (6): 744–760. DOI: 10.1002/acr.24180
12. Yip K., Cohen R. E., Pillinger M. H. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol.* 2020; 32 (1): 71–79. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000679
13. Zhang W. Z. Why does hyperuricemia not necessarily induce gout? *Biomolecules.* 2021; 11 (2): 280. DOI: 10.3390/biom11020280
14. Yu M. A., Sanchez-Lozada L. G., Johnson R. J., Kang D. H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2010; 28: 1234–1242. PMID: 20486275
15. Johnson R. J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L. G. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013; 62: 3307–3315.
16. Grayson P. C., Kim S. Y., LaValley M., Choi H. K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 102–110. DOI: 10.1002/acr.20344
17. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A. et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1174–1181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi879
18. Krishnan E., Pandya B. J., Chung L., Hariri A., Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2012; 176 (2): 108–116. DOI: 10.1093/aje/kws002

19. Kodama S., Saito K., Yachi Y. et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2009. Vol. 32, N 9. P. 1737–1742. DOI: 10.2337/dc09-0288
20. Lv Q., Meng X. F., He F. F. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 2. P. e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864
21. Oh C. M., Park S. K., Ryou J. H. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men // *Eur. J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 44, N 1. P. 4–12. DOI: 10.1111/eci.12180
22. Li L., Yang C., Zhao Y. et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies // *BMC Nephrol.* 2014. Vol. 15. P. 122. DOI: 10.1186/1471-2369-15-122
23. Крюков Е. В., Дацко А. В., Потехин Н. П. и др. Хроническая болезнь почек как фактор, влияющий на определение категории годности к военной службе // *Военно-медицинский журнал*. 2021. Т. 342, № 3. С. 31–37.
24. Барсуков А. В. Фебуксостат-СЗ в терапии гиперурикемии: фокус на сердечно-сосудистую безопасность // *Клиническая патофизиология*. 2021. Т. 27, № 4. С. 21–26.
19. Kodama S., Saito K., Yachi Y. et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (9): 1737–1742. DOI: 10.2337/dc09-0288
20. Lv Q., Meng X. F., He F. F. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864
21. Oh C. M., Park S. K., Ryou J. H. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest*. 2014; 44 (1): 4–12. DOI: 10.1111/eci.12180
22. Li L., Yang C., Zhao Y. et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 122. DOI: 10.1186/1471-2369-15-122
23. Kryukov Ye. V., Datsko A. V., Potekhin N. P. et al. Chronic kidney disease as a factor influencing the determination of the category of fitness for military service. *Military Medical Journal*. 2021; 342 (3): 31–37. (In Russian)
24. Barsukov A. V. Febuxostat-SZ in the treatment of hyperuricemia: focus on cardiovascular safety. *Clinical Pathophysiology*. 2021; 27 (4): 21–26. (In Russian)

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барсуков Антон Владимирович — докт. мед. наук, профессор, доцент кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе АО «КардиоКлиника», 196105, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Дыдышко Владислав Тадеевич — канд. мед. наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-0244-8672, eLibrary SPIN: 2091-8123, Author ID: 773357, e-mail: vlad-didishko@mail.ru

Шаповал Дмитрий Сергеевич — слушатель 6-го курса, Военно-медицинская академия, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0003-1428-828X, eLibrary SPIN: 2813-7754, Author ID: 1097750, e-mail: dimshap9855@gmail.com

Ясеновец Мария Владимировна — врач-кардиолог клиники госпитальной терапии, Военно-медицинская академия, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-1307-6261, eLibrary SPIN: 7705-5756, Author ID: 1149022, e-mail: eremeeva_m@bk.ru

Наумкина Полина Ивановна — слушатель 3-го курса, Военно-медицинская академия, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0003-1176-4690, e-mail: naumkina.pi@yandex.ru

Григорьев Степан Григорьевич — докт. мед. наук, профессор, старший научный сотрудник НИЦ, Военно-медицинская академия, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0003-1095-1216, eLibrary SPIN: 2391-4846, Author ID: 303471, e-mail: gsg_rj@mail.ru

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declared no conflict of interests.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Barsukov Anton V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Associate Professor of Hospital Therapy Department, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, Deputy Chief Physician of KardioKlinika, 25, Kuznetsovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 196105, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Dydyshko Vladislav T. — M. D., Ph. D. (Medicine), Lecturer of Hospital Therapy Department, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-0244-8672, eLibrary SPIN: 2091-8123, Author ID: 773357, e-mail: vlad-didishko@mail.ru

Shapoval Dmitriy S. — 6th year cadet, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0003-1428-828X, eLibrary SPIN: 2813-7754, Author ID: 1097750, e-mail: dimshap9855@gmail.com

Yasenovets Marya V. — M. D., Cardiologist of Hospital Therapy Clinic, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-1307-6261, eLibrary SPIN: 7705-5756, Author ID: 1149022, e-mail: eremeeva_m@bk.ru

Naumkina Polina I. — 3th year cadet, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0003-1176-4690, e-mail: naumkina.pi@yandex.ru

Grigor'ev Stepan G. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, senior researcher of the Research Center, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0003-1095-1216, eLibrary SPIN: 2391-4846, Author ID: 303471, e-mail: gsg_rj@mail.ru

Кузьмичев Владислав Леонидович — канд. мед. наук, преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-2112-0170, eLibrary SPIN: 9253-8398, Author ID: 593469, e-mail: vl2801@bk.ru

Чумак Борис Анатольевич — канд. мед. наук, доцент, врио начальника кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-5010-7661, eLibrary SPIN: 1973-6961, Author ID: 475379, e-mail: borchum07@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку

Барсуков Антон Владимирович

Контактный телефон: +7(812)2923467

e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Kuzmichev Vladislav L. — M. D., Ph. D. (Medicine), Lecturer, Propaedeutics of Internal Diseases Department, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-2112-0170, eLibrary SPIN: 9253-8398, Author ID: 593469, e-mail: vl2801@bk.ru

Chumak Boris A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor, acting Head of Hospital Therapy Department, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-5010-7661, eLibrary SPIN: 1973-6961, Author ID: 475379, e-mail: borchum07@yandex.ru

Corresponding author

Barsukov Anton V.

Contact phone: +7(812)2923467

e-mail: avbarsukov@yandex.ru

ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ С ЭВЕНТРАЦИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ПРОНИКАЮЩИХ РАНЕНИЯХ ЖИВОТА

В. Н. Адаменко, Т. Ю. Супрун, М. И. Елисеева, Т. Н. Суборова

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

ASSISTANCE TO VICTIMS WITH ABDOMINAL INJURIES WITH EVENTRATION OF INTERNAL ORGANS

V. N. Adamenko, T. Yu. Suprun, M. I. Eliseeva, T. N. Suborova

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

Резюме. Ранения и травмы живота с эвентрацией внутренних органов рассматриваются как серьезное повреждение, представляющее непосредственную угрозу для жизни пациента и требующее порой немедленного оказания медицинской помощи на месте травмы или поле боя. Войны и локальные вооруженные конфликты, а также рост числа дорожно-транспортных происшествий, криминальных, бытовых аварий и террористических атак оказали значительное влияние на тактику лечения травм живота. В обзоре представлено развитие тактики лечения проникающих ранений живота как в локальных войнах и вооруженных конфликтах, так и в мирное время. Проведен анализ оказания догоспитальной медицинской помощи раненым с проникающими ранениями живота, сопровождающимися эвентрацией внутренних органов. Несмотря на высокую частоту встречаемости пострадавших с проникающими ранениями и травмами живота, сопровождающимися жизнеугрожающими последствиями, а также высокую частоту летальных исходов, развитие тяжелых осложнений и неудовлетворительные результаты лечения, на сегодняшний день отсутствуют единые подходы к оказанию медицинской помощи пострадавшим на догоспитальном этапе. Актуальной является проблема разработки специальных асептических повязок для защиты и увлажнения эвентрированных органов на догоспитальном этапе. Перевязочные средства при эвентрации на современном этапе должны выполнять важную функцию — сохранение внутренних органов во влажной среде. Оказание своевременной догоспитальной помощи с использованием специальных медицинских средств позволит сократить летальность, уменьшить количество осложнений и материальные затраты на лечение и ускорить выздоровление пострадавших, снизить инвалидность (4 рис., библи.: 65 ист.).

Ключевые слова: абдоминальная травма, асептическая повязка, догоспитальная помощь, комплектно-табельное оснащение, огнестрельные ранения, ранение брюшной полости, эвентрация, эвисцерация.

Для цитирования: Адаменко В. Н., Супрун Т. Ю., Елисеева М. И., Суборова Т. Н. Оказание медицинской помощи пострадавшим с эвентрацией внутренних органов при проникающих ранениях живота // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 12–23.

Статья поступила в редакцию 25.12.2021 г.

Abstract. Wounds and abdominal injuries with the eventration of internal organs are considered as a serious damage that poses an immediate threat to the patient's life and sometimes requires immediate surgical intervention. Wars and local armed conflicts, as well as an increase in the number of road accidents, criminal, domestic crash and terrorist attacks have had a significant impact on the tactics of treating abdominal injuries. The review presents the tactics of treating penetrating wounds of the abdomen both in local wars and armed conflicts, and in peacetime. The analysis of the provision of prehospital medical care to the wounded with penetrating abdominal wounds accompanied by the eventration of internal organs was carried out. Despite the high frequency of occurrence of victims with penetrating wounds and abdominal trauma, accompanied by life-threatening consequences, a high frequency of deaths, the development of severe complications and unsatisfactory treatment results, to date, there are no unified approaches to providing medical care to victims at the prehospital stage. The review presents an analysis of the literature on the practical application of medical products designed to protect the abdominal organs during eventration. The problem of developing special aseptic dressings for the protection and humidification of evented organs at the prehospital stage is urgent. Dressings for eventration at the present stage should perform an important function — the preservation of organs in a humid environment. The provision of timely pre-hospital care with special medical means will reduce mortality, reduce the number of complications, reduce the material costs of treatment and accelerate the recovery of victims, and reduce disability (4 figs, bibl.: 65 refs).

Key words: abdominal trauma, aseptic dressing, complete equipment, eventration, evisceration, gunshot wounds, injury to the abdominal cavity, prehospital care.

Citation: Adamenko V. N., Suprun T. Yu., Eliseeva M. I., Suborova T. N. Assistance to victims with abdominal injuries with eventration of internal organs. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 12–23.

Article received 25.12.2021.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ЧАСТОТА ЭВЕНТРАЦИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Эвентрация (*eventratio*; лат. приставка *e[x]* означает отделение, удаление + *venter, ventris* — живот, внутренности) — выпадение внутренних органов из брюшной полости через дефект ее стенки. В зарубежной литературе применяется термин «эвисцерация» — «потрошение» от латинского *evisceratus* (в буквальном смысле процесс отделения одного или всех органов от внутренней части тела) [1, 2]. Эвентрация — абсолютный признак проникающего ранения живота [3, 4]. По данным литературы, при эвентрации чаще выпадают подвижные органы брюшной полости, сальник (49%) и тонкая кишка (29%). Наличие эвентрации является абсолютным показанием к экстренной лапаротомии (рис. 1) [1, 5].

Предложены различные классификации эвентрации, имеющие один общий недостаток: они перегружены второстепенными деталями, что не позволяет выработать на их основе принципы дифференцированной хирургической тактики в каждом конкретном случае [6, 7]. Основываясь на результатах многолетних исследований, мы считаем наиболее целесообразным и практически важным различать следующие степени эвентрации: I степень — подкожная эвентрация, при которой наблюдается расхождение всех слоев передней брюшной стенки, кроме кожи; II степень — частичная эвентрация, когда дном раны передней брюшной стенки является кишка, желудок или сальник; III степень — полная эвентрация: расхождение всех слоев передней брюшной стенки, заполнение раны большим сальником и петлями тонкой кишки; IV степень — истинная эвентрация, или эвисцерация, характеризующаяся выходом внутренностей за пределы брюшной стенки. Полная эвентрация, в отличие от подкожной и частичной, всегда приводит к инфицированию брюшной полости, прогресси-

рованию перитонита, развитию динамической непроходимости, а нередко к возникновению механического илеуса [7].

Кроме того, различают подкожную, внутреннюю (интраплевральную) и наружную (открытую) эвентрацию. Внутренняя эвентрация характеризуется выпадением органов брюшной полости через рану диафрагмы в плевральную полость. Она возникает при торакоабдоминальных повреждениях, чаще слева, с выпадением органов брюшной полости в левую плевральную полость. При наружной эвентрации органы брюшной полости выпадают через рану брюшной стенки на поверхность тела. В литературе описаны редкие случаи эвентрации тонкой кишки через анус [8].

Наиболее часто выпадение внутренних органов наблюдается при колото-резаных ранах передней брюшной стенки и реже — при торакоабдоминальных повреждениях, описаны случаи эвентрации при ранениях поясничной области [5]. При огнестрельных проникающих ранениях живота частота эвентрации составляет, по данным различных авторов, от 9,4 до 24,4%. При колото-резаных ранениях эвентрация зарегистрирована у 67,8% пациентов. По данным М. В. Казначеева (2017), проникающие ранения живота с эвентрацией органов брюшной полости составляли 10,9% повреждений с жизнеугрожающими последствиями [9].

ЧАСТОТА ПРОНИКАЮЩИХ РАНЕНИЙ ЖИВОТА В РАЗЛИЧНЫХ ВООРУЖЕННЫХ КОНФЛИКТАХ

На сегодняшний день в структуре боевых повреждений частота ранений живота колеблется от 1,9 до 9,0%, среди них удельный вес тяжелых ранений достигает 70,8% [10–13]. Установлено, что во время вооруженных конфликтов широкое распространение, вплоть до массовых поступлений раненых, в структуре огнестрельных проникаю-



Рис. 1. Эвентрация тонкой кишки на переднюю брюшную стенку (абсолютный признак проникающего ранения живота)

щих ранений живота имеет минно-взрывная травма [14, 15].

Выпадение органов — нередкое осложнение, которое наблюдалось у раненых в брюшную полость во время Великой Отечественной войны (ВОВ). Выпадение внутренностей через огнестрельную рану наблюдалось, по данным Е. К. Селезнева, в 11,1% случаев. Отмечено, что выпадение внутренностей через место разреза для доступа к органам брюшной полости у тех же раненых встретилось в 13,7% [16].

В период вооруженных конфликтов второй половины XX – начала XXI в., в которых участвовали Вооруженные силы СССР и России, частота проникающих ранений живота колебалась от 4,5 до 8,2% [12, 17]. Огнестрельные проникающие ранения живота до настоящего времени остаются одними из самых сложных для диагностики и лечения, сопровождаются большим числом осложнений, достигающим 70% случаев [18–20]. Кроме того, в вооруженных конфликтах значительно возросла тяжесть ранений живота, а соответственно, и сложность оперативных вмешательств, выполняемых этим раненым [21–23]. Тем не менее внедрение новых технологий — тактики «запрограммированного многоэтапного хирургического лечения» — позволило улучшить исходы боевой травмы живота.

В современных вооруженных конфликтах доля ранений живота увеличилась до 15,3–19,4% по сравнению с опытом ВОВ (1,9–5,0%) [24]. По данным зарубежных авторов, в Ираке и Афганистане частота ранений живота составила 8–17% [25–28]. По данным А. Stannard с соавт., проводивших анализ результатов оказания помощи в локальных войнах в Ираке и Афганистане, 17,1% раненых, имевших ранения и травмы туловища, доставлялись на этап оказания врачебной помощи в состоянии шока [29]. Летальность при боевых проникающих ранениях живота достигала: в Афганистане 23,5%; на Северном Кавказе в 1994–1996 гг. — 11,7%, в 1999–2002 гг. — 10,2%; в Южной Осетии и Абхазии (2008 г.) — 1% [30].

Таким образом, значительное влияние на тактику лечения ранений живота оказали локальные войны и вооруженные конфликты, а также резко обострившаяся криминогенная обстановка в обществе в последние десятилетия XX в. Огнестрельные ранения живота всегда являлись сложной проблемой военно-полевой и экстренной хирургии. Доля огнестрельной травмы увеличивается как в войнах и локальных вооруженных конфликтах, так и в мирное время. При огнестрельных ранениях живота сформировалась достаточно четкая тактика лечения, включающая раннее оперативное вмешательство с последующей интенсивной послеоперационной терапией. Во время боевых действий удалось практически отработать оптимальную хирургиче-

скую тактику при внутрибрюшных повреждениях, включая методы и показания к декомпрессии тонкой кишки и дренирование брюшной полости. Испытывались также некоторые схемы интенсивной терапии, направленные на борьбу с шоком и кровопотерей. Как следствие, летальность при таких повреждениях снизилась в войсковом звене, но осталась довольно высокой — в пределах 23,0–37,4%. При огнестрельных ранениях, полученных как в мирное время, так и во время боевых действий, травма тонкого кишечника наблюдалась в 24–54% случаев; ободочной кишки — в 32–52%; травма печени — в 25% случаев [31].

ЧАСТОТА ПРОНИКАЮЩИХ РАНЕНИЙ ЖИВОТА В УСЛОВИЯХ МИРНОГО ВРЕМЕНИ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди причин смерти травмы занимают 3-е место в мире, причем у лиц молодого возраста (до 40 лет) [32]. Наиболее драматичной при этом является летальность на месте получения травмы, поскольку она в значительной степени определяется эффективностью догоспитальной помощи — комплекса сравнительно простых мероприятий, без которых могут погибнуть пострадавшие, не имеющие несовместимых с жизнью повреждений. Среди тяжелых повреждений в условиях мирного времени доля травм живота составляет около 25%. Уровень летальности при открытых сочетанных повреждениях с вовлечением брюшной полости еще выше — до 30–50% и более [3, 33–35].

В структуре абдоминальных травм доля колото-резаных и огнестрельных ранений брюшной полости составляет примерно 4–5% [36, 37], при этом доля проникающих ранений достигает 75% [4]. Среди проникающих повреждений живота более 96% приходится на колото-резаные ранения [38, 39]. Проникающие ранения живота протекают тяжелее, чем закрытая травма живота [40]. Так, летальность в этой группе достигает 50%, а послеоперационные осложнения у выживших составляют 30%.

ОКАЗАНИЕ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ РАНеным С ЭВЕНТРАЦИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

В соответствии с действующими Указаниями по военно-полевой хирургии Министерства обороны Российской Федерации (2013) на этапе оказания догоспитальной помощи раненым в живот с эвентрацией рекомендовано применять штатное медицинское изделие пакет перевязочный индивидуальный (ППИ): эвентрированные органы укрываются стерильными подушечками, смоченными вазелиновым маслом, и фиксируются к телу циркулярной повязкой (в холодное время года утепляются ватой). Однако наложение плотной циркулярной мар-

левой повязки без возможности дозированного контроля тугов бинта, заведомо вызовет их сдавление и нарушение микроциркуляции с последующим некрозом кишки и развитием перитонита. Чтобы предохранить их от сдавления, на переднюю брюшную стенку накладывается ватно-марлевая (или сделанная из одежды) повязка типа «бублик», которая окружает и защищает выпавшие внутренние органы, а уже затем поверх этой повязки плотно накладываются циркулярные туры бинта от ППИ вокруг туловища [3, 11, 41–43]. Раненому вводят анальгетик из шприц-тюбика и транспортируют с поля боя на следующий этап медицинской эвакуации. Повязка должна быть наложена по возможности быстро, хорошо зафиксирована. Как правило, при колотых и огнестрельных ранениях ППИ достаточно для наложения первичной повязки. При проникающих ранениях живота с выпадением внутренних органов через дефект передней брюшной стенки (участок сальника, петля кишки и т. д.) необ-

ходимо повязку наложить непосредственно на выпавшие органы и не пытаться их вправить в брюшную полость [41, 42].

Асептическую абдоминальную повязку, наложенную на центрированные органы брюшной полости, необходимо постоянно поддерживать в увлажненном состоянии, что сделать при массовом поступлении и эвакуации раненых не всегда представляется возможным в условиях оказания догоспитальной помощи с имеющимися табельными средствами. Смачивать абдоминальную повязку рекомендуется стерильными 0,9% солевыми растворами. Замена марлевой асептической повязки на асептическую абдоминальную повязку из нетканого материала с дополнительными компонентами позволит сохранить выпавшие органы живота в увлажненном состоянии и предотвратит от вторичного инфицирования брюшной полости. Схематичный образец упаковки АП-А представлен на рис. 2, а и 2, б.



а



б

Рис. 2. Асептическая повязка АП-А для защиты и увлажнения эвентрированных органов: а) образец упаковки; б) инструкция по применению



Рис. 3. Израильская компрессионная абдоминальная повязка

В соответствии с объективными условиями для оказания первой помощи на поле боя, а также в очаге чрезвычайной ситуации применяются аптечки и сумки первой помощи (СПП). Такой подход существует для армий развитых стран [44, 45]. В состав отечественных СПП входит ППИ, представляющий собой ватно-марлевые подушечки, соединенные бинтом. Основным его достоинством является универсальность и широкий спектр показаний к применению [46]. Специальные асептические повязки с пропиткой при проникающих ранениях живота, в том числе для защиты выпавших его органов, отсутствуют как во вложениях комплектно-табельного оснащения медицинской службы Вооруженных сил РФ, так и на снабжении у бригад скорой медицинской помощи в гражданском здравоохранении.

В армиях зарубежных стран с аналогичными целями используется эластическая повязка «The Emergency Bandage» (*PerSys Medical*, США-Израиль), входящая в индивидуальную аптечку военнослужащего. Относительно недавно появилась модификация повязки с баллоном для локальной компрессии (*Air Wrap Bandage RevMed*, США) [46]. В Israeli Defense Ministry, Israeli Army (IDF) и The Israeli Police исполь-

зуется Израильская компрессионная абдоминальная повязка [47]. Это специальный компрессионный бандаж, представляющий собой гибрид бинта, ППИ, турникета и плотной давящей повязки (рис. 3).

На передовом этапе в странах НАТО, согласно Наставлению по оказанию догоспитальной помощи, при проникающих ранениях живота с эвентрацией оказание помощи осуществляется с применением пластикового туалетного конверта, который сохраняет органы от потери влаги: стерильной стороной конверта накладывают на выпавшие органы, затем сверху конверта накладывают бандажную повязку и фиксируют ее к туловищу прилагаемыми к набору или подручными бинтами (рис. 4) [48].

Первая врачебная помощь сводится к исправлению дефектов применения асептических повязок [3], в случае их отсутствия — наложению на эвентрированные органы импровизированных салфеток, смоченных вазелиновым маслом [49], введению столбнячного анатоксина, анальгетиков и антибиотиков [11]. По периметру выпавшие органы защищаются от сдавления повязкой в виде ватно-марлевого «бублика» и фиксируются к телу циркулярной повязкой (в холодное время года утепляются ватой) [49–51]. Некоторые авторы рекомендуют в процессе

Abdominal Trauma



- Evaluate for internal bleeding
- Note any external bleeding
- Treat for shock
- If the wound is open and intestines are exposed (eviscerated organs) use sterile saline on sterile gauze, then cover with plastic
- This will be an occlusive dressing

Рис. 4. Пластиковый перевязочный конверт

транспортировки смачивать повязку стерильным 0,9% раствором натрия хлорида [4, 43].

При наличии шока и кровопотери в быстром темпе проводят интенсивную протившоковую и инфузионно-трансфузионную терапию с целью подготовки раненых к эвакуации. В первую очередь эвакуируют раненых с симптомами внутреннего кровотечения, шока и выпадением внутренних органов, а также с признаками их повреждения. Перекладывают раненых в живот на этапах эвакуации с носилки на носилки вплоть до операционного стола категорически запрещено [52].

В гражданском здравоохранении в соответствии с протоколом оказания экстренной медицинской помощи [53] объем мероприятий соответствует первой врачебной помощи.

Таким образом, сегодня совершенствованию догоспитальной помощи придается ведущее значение для спасения жизни раненых. Опыт вооруженных конфликтов в Афганистане, на Северном Кавказе и других войн показал, что мероприятия первой и доврачебной, а также первой врачебной помощи являются оптимальной предэвакуационной подготовкой перед дальнейшей транспортировкой раненых. Повышение эффективности оказания догоспитальной помощи раненым в значительной степени определяется совершенствованием применяемого оснащения (введение табельных одноразовых наборов, перевязочных средств, универсальных асептических повязок для профилактики инфекционных осложнений). Возросшие требования к качеству оказания догоспитальной помощи при проникающих ранениях живота служат стимулом для разработки новых, современных изделий с учетом назревшей потребности. В России медицинские изделия, пред-

назначенные для защиты органов брюшной полости при эвентрации, в настоящее время необходимо модернизировать с учетом инновационных технологий и применять разработанные современные нетканые материалы с различными компонентами для оказания помощи пострадавшим [54].

Таким образом, исходы лечения раненых в живот зависят во многом от своевременной, качественной догоспитальной помощи и времени доставки раненого на этапы медицинской эвакуации [55]. Именно поэтому одним из ключевых моментов, способных значимо сократить летальность в группе «потенциально спасаемых», является обучение военнослужащих и гражданского населения навыкам оказания первой помощи [56].

Разработка и внедрение принципов тактической медицины являются одной из составляющих гражданско-военного сотрудничества, а личный состав военнослужащих, сотрудников внутренних дел, Росгвардии и гражданское население должны быть обучены принципам оказания первой помощи раненым при чрезвычайных ситуациях [57].

Накоплены многочисленные сведения о новых принципах оказания догоспитальной помощи и современных медицинских изделиях, подтвердивших свою эффективность, но прежние догмы и устаревшее комплекто-табельное оснащение препятствуют их внедрению [58].

ПРОНИКАЮЩИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖИВОТА В УСЛОВИЯХ МИРНОГО ВРЕМЕНИ

Травматизм стал основной причиной смертности лиц трудоспособного возраста [59, 60], средний возраст пострадавших $33,9 \pm 11,0$ лет. Частота ране-

ний живота в мирное время составляет 0,5–1,0% всех повреждений [4].

По данным К. В. Петухова (2017), в результате анализа оказания хирургической помощи пострадавшим с сочетанными колото-резаными ранениями груди и живота, при непроникающих ранениях груди наличие абсолютных признаков проникающего ранения живота выявлено у 19,7% раненых [61]. Из них у 12,1% диагностирована эвентрация большого сальника, у 7,6% — эвентрация петли тонкой кишки. Наиболее частым неинфекционным осложнением в этой группе была острая кишечная непроходимость (4,5%). У двоих пострадавших течение послеоперационного периода осложнилось развитием сепсиса, в одном случае из которых отмечался летальный исход. В другой группе автор отметил абсолютные признаки проникающего ранения живота у 20% раненых, из них чаще встречалась эвентрация большого сальника, реже — эвентрация петли тонкой кишки. Кроме того, выпадения внутренних органов и структур брюшной полости через рану груди (большого сальника, желудка) при торакоабдоминальных ранениях отмечались у 40% пострадавших [61].

Описаны в литературе и случаи посттравматической эвентрации на производстве [62].

Проникающие ранения живота часто сопровождаются жизнеугрожающими последствиями (внутрибрюшное кровотечение, эвентрация), а в сроки после 12 ч — развитием тяжелых инфекционных осложнений (перитонит, внутрибрюшной абсцесс, флегмоны брюшной стенки и забрюшинного пространства) [4].

Нерешенным остается вопрос хирургической тактики в отношении пострадавших с эвентрированными внутренними органами. Так, в работах одних специалистов указывается, что у пострадавших с отсутствием признаков перитонита эвентрация является не абсолютным, а относительным показанием к лапаротомии, так как в 29,0–93,0% случаев при эвентрации повреждений внутренних органов не наблюдается [2].

Другие авторы, наоборот, настаивают на незамедлительном выполнении лапаротомии при эвентрации ввиду значимой частоты (69–91%) повреждений внутренних органов [63]. Ряд авторов полагают, что у пострадавших с колото-резаными ранениями живота и эвентрированными внутренними органами целесообразно выполнять лапароскопию, которая позволяет выявить повреждения, устранить их и тем самым избежать напрасных лапаротомий [64].

Различные исследования показали, что темпы эпителизации раны под повязкой в два раза выше, чем при ведении раны без повязки. Повязка на ране создает условия для слабокислой среды и ограниченного воздействия кислорода на раневую

поверхность, что создает благоприятные условия для пролиферации фибробластов и формирования грануляций. Также важны абсорбционные качества повязки и отсутствие мацерации окружающих тканей, причем повязка должна не только впитывать в себя раневое отделяемое, но и обладать бактерицидными свойствами, чтобы не допустить роста микрофлоры в ране.

Таким образом, перевязочные средства на современном этапе должны выполнять важную функцию — очищение и заживление раны во влажной среде. По мнению R. J. Morin с соавт. (2007), идеальное раневое покрытие должно обладать следующими свойствами: впитывать раневое отделяемое, обеспечивать прозрачность для воздуха, быть нетоксичным, безопасным для человеческого организма и атравматичным, обеспечивать механическую защиту, быть легким в использовании, адекватным по себестоимости [65].

Экспериментальные исследования и опыт войн прошлого и нынешнего веков, в том числе по архивным данным и данным зарубежных армий, показали, что в устранении тяжелых последствий травм живота решающую роль играют соответствующие современным требованиям медицинские изделия, применяемые на передовых этапах медицинской эвакуации и входящие в оснащение комплектов табельного имущества, а также обучение военнослужащих использованию данных средств оказания помощи. Применение новых разработанных и доказавших в эксперименте свою эффективность табельных медицинских изделий, а также синтетических раневых покрытий для защиты при эвентрации полых органов позволит снизить риск инфекционных осложнений, оптимизировать течение всех фаз раневого процесса и в конечном итоге спасти жизнь раненого с проникающим ранением живота. Разработка алгоритмов применения медицинских изделий и обучение оказания само- и взаимопомощи будет способствовать более эффективному оказанию первой помощи такой тяжелой категории, как раненые с проникающими ранениями живота, сопровождающимися эвентрацией. Как результат оказание правильной и своевременной догоспитальной помощи позволит снизить летальность, сократит количество осложнений и материальные затраты на лечение, ускорит возвращение в строй военнослужащих, уменьшит инвалидность.

Таким образом, на фоне быстрого развития военно-полевой хирургии и хирургии поврежденных, роста технической оснащенности и лечебных возможностей специализированных стационаров проблемы догоспитальной помощи являются основным фактором, сдерживающим прогресс улучшения исходов лечения боевой хирургической травмы [51]. Основным путем снижения леталь-

ности среди тяжелораненых справедливо считается совершенствование всех видов догоспи-

тальной помощи на ранних этапах медицинской эвакуации [58].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biffl W. L., Leppaniemi A. Management guidelines for penetrating abdominal trauma // Presentations from the 9th Annual Electric Utilities Environmental Conference. 2015. Vol. 39, N 6. P. 1373–1380.
2. Arikan S., Kocakusak A., Yucel A. F., Adas G. A prospective comparison of the selective observation and routine exploration methods for penetrating abdominal stab wounds with organ or omental evisceration // J. Trauma. 2005. Vol. 58, N 3. P. 526–532. DOI: 10.1097/01.ta.0000152498.71380.3e
3. Шапошников Ю. Г., Решетников Е. А., Михопулос Т. А. Повреждения живота. М.: Медицина, 1986. 256 с.
4. Кудрявцев Б. П., Саввин Ю. Н., Краснов С. А., Поярков А. М. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с повреждениями живота и органов брюшной полости в чрезвычайных ситуациях. М.: Российское общество скорой медицинской помощи, 2016. 41 с.
5. Сингаевский А. Б., Данилов А. М., Сигуа Б. В. и др. Ранения поясничной области: диагностика и лечение // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. 2016. Т. 8, № 3. С. 115–123.
6. Монаков Н. З. Послеоперационные вентральные грыжи. Сталинабад, 1959. 154 с.
7. Гостищев В. К., Стручков Ю. В., Ревенко Н. М. и др. Послеоперационные эвентрации // Вестник хирургии. 1982. № 4. С. 132–136.
8. Сажин В. П., Хубезов Д. А., Огорельцев А. Ю., Пучков Д. К., Родимов С. В. Выпадение прямой кишки с эвентрацией подвздошной и сигмовидной кишки // Хирургия. 2017. № 3. С. 94–96.
9. Казначеев М. В. Совершенствование медицинской сортировки раненых на передовых этапах медицинской эвакуации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. СПб.: Воен.-мед. акад., 2017. 23 с.
10. Гуманенко Е. К., Самохвалов И. М., ред. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.
11. Бельских А. Н., Самохвалов И. М., ред. Указания по военно-полевой хирургии. М.: МО РФ, 2013. 474 с.
12. Войновский А. Е., Ковалев А. С., Шабалин А. Ю., Кукуничков А. А. Раневой перитонит: методические рекомендации. Балашиха: ГВКГ ВВ МВД России, 2012. 28 с.
13. Самохвалов И. М., Гончаров А. В., Головки К. П. и др. Проблемы организации оказания хирургической помощи тяжелораненым в современной гибридной войне // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 8. С. 4–11.
14. Линева К. А., Торба А. В. Тактика хирургического лечения огнестрельных ранений живота // Новости хирургии. 2016. Т. 24, № 1. С. 93–98.
15. Масляков В. В., Дадаев А. Я., Керимов А. З. и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с огнестрельными ранениями // Фундаментальные исследования. 2013. № 7-2. С. 339–343.
16. Бялик В. Л. Ранения живота по данным патологических вскрытий. В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. В 35 томах / Под ред.

REFERENCES

1. Biffl W. L., Leppaniemi A. Management guidelines for penetrating abdominal trauma. *Presentations from the 9th Annual Electric Utilities Environmental Conference*. 2015; 39 (6): 1373–1380.
2. Arikan S., Kocakusak A., Yucel A. F., Adas G. A prospective comparison of the selective observation and routine exploration methods for penetrating abdominal stab wounds with organ or omental evisceration. *J Trauma*. 2005; 58 (3): 526–532. DOI: 10.1097/01.ta.0000152498.71380.3e
3. Shaposhnikov Yu. G., Reshetnikov E. A., Mikhopolos T. A. *Abdominal injuries*. Moscow: Meditsina Publisher; 1986. 256 p. (In Russian)
4. Kudryavtsev B. P., Savvin Yu. N., Krasnov S. A., Poyarkov A. M. *Clinical recommendations for providing medical care to victims with injuries to the abdomen and abdominal organs in emergency situations*. Moscow: Russian Society of Emergency Medical Care Publishing House; 2016. 41 p. (In Russian)
5. Singayevskiy A. B., Danilov A. M., Sigua B. V. et al. Injuries of the lumbar region: diagnosis and treatment. *Bulletin of the I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University*. 2016; 8 (3): 115–123. (In Russian)
6. Monakov N. Z. *Postoperative ventral hernias*. Stalinabad; 1959. 154 p.
7. Gostishchev V. K., Struchkov Yu. V., Revenko N. M. et al. Postoperative events. *Vestnik khirurgii*. 1982; 4: 132–136. (In Russian)
8. Sazhin V. P., Khubezov D. A., Ogorel'tsev A. Yu., Puchkov D. K., Rodimov S. V. Rectal prolapse with ileum and sigmoid colon eventration. *Surgery*. 2017; 3: 94–96. (In Russian)
9. Kaznacheev M. V. *Sovershenstvovaniye meditsinskoy sortirovki ranenyykh na peredniye meditsinskiye evakuatsii* (Improving the triage of the wounded at the advanced stages of medical evacuation). Abstract of Ph. D. (Medicine) thesis: 14.01.17. Saint Petersburg: Military Medical Academy Publishing House; 2017. 23 p.
10. Gumanenko E. K., Samokhvalov I. M., ed. *Military field surgery of local wars and armed conflicts: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2011. 672 p. (In Russian)
11. Belskikh A. N., Samokhvalov I. M., ed. *Directions for military surgery*. Moscow: Ministry of Defense of the Russian Federation Publishing House; 2013. 474 p. (In Russian)
12. Voynovsky A. E., Kovalev A. S., Shabalin A. Yu., Kukunchikov A. A. *Wound peritonitis: methodological recommendations*. Balashikha: GVKG of the Ministry of Internal Affairs of Russia Publishing House; 2012. 28 p. (In Russian)
13. Samokhvalov I. M., Goncharov A. V., Golovko K. P. et al. Issues on organisation of surgical care delivery to severely injured under condition of modern hybrid war. *Military Medical Journal*. 2017; 338 (8): 4–11. (In Russian)
14. Linev K. A., Torba A. V. Surgical treatment management of abdominal gunshot injuries. *Novosti khirurgii*. 2016; 24 (1): 93–98. (In Russian)
15. Maslyakov V. V., Dadayev A. Ya., Kerimov A. Z. et al. The direct and remote results of treatment of patients with gunshot wounds of the stomach. *Fundamental research*. 2013; (7-2): 339–343. (In Russian)
16. Bialik V. L. Abdominal wounds according to pathological autopsies. In: Smirnov E. I., ed. *The experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945*. In 35 volumes.

- Е. И. Смирнова. Т. 12, раздел 8. Огнестрельные ранения и повреждения живота / Под ред. С. И. Банайтиса. М.: Медгиз, 1949. С. 117–126.
17. Гуманенко Е. К., Самохвалов И. М., Трусов А. А., Бадалов В. И. Организация и содержание специализированной хирургической помощи в многопрофильных военных госпиталях 1-го эшелона во время контртеррористических операций на Северном Кавказе (сообщение пятое) // Военно-медицинский журнал. 2006. Т. 327, № 3. С. 7–18.
 18. Зубарев П. Н., Бисенков П. Н. Дифференцированная хирургическая тактика при огнестрельных ранениях толстой кишки. Организация и оказание неотложной помощи на этапах эвакуации. М.: Медицина, 1993. С. 138–145.
 19. Ефименко Н. А., Розанов В. Е. Повреждения и огнестрельные ранения таза и тазовых органов. В кн.: Ефименко Н. А., ред. Военно-полевая хирургия. М.: Медицина. 2002. С. 291–333.
 20. Переходов С. Н., Фокин Ю. Н., Зуев В. К., Лазарев Г. В., Столярж А. Б. Опыт организации хирургической помощи при огнестрельных ранениях толстой кишки в вооруженных конфликтах на Северном Кавказе // Военно-медицинский журнал. 2009. Т. 330, № 7. С. 4–9.
 21. Ерюхин Н. А., Бояринцев В. В., Григорьев Э. М. Огнестрельные ранения груди и живота мирного времени. В сб.: Современная огнестрельная травма. Всероссийская научная конференция (СПб., 21–22 мая 1998). СПб., 1998. С. 19.
 22. Зубарев П. Н. Огнестрельные ранения живота (организационные и хирургические аспекты). В сб.: Современная огнестрельная травма. Всероссийская научная конференция (СПб., 21–22 мая 1998). СПб., 1998. С. 22.
 23. Ефименко Н. А. Боевая огнестрельная травма по опыту вооруженных конфликтов последних лет. В сб.: Современная огнестрельная травма. Всероссийская научная конференция (СПб., 21–22 мая 1998). СПб., 1998. С. 21.
 24. Петров Ю. Н. Характеристика санитарных потерь хирургического профиля в современных военных конфликтах. Дис ... канд. мед. наук. 2016. 176 с.
 25. Hornez E. Complex abdominal penetrating wounds by war missiles. In: French experience resulting from modern conflicts (Afghanistan, Africa): 3rd Pan. Europ. Congr. Mil. Med. Belgrad, 2014. P. 11.
 26. Walker J. J., Kelly J. F., McCriskin B. J. et al. Combat-related gunshot wounds in the United States military: 2000–2009 (cohort study) // *Int. J. Surg.* 2012. Vol. 10, N 3. P. 140–143. DOI: 10.1016/j.ijsu.2012.01.005
 27. Shen-Gunter J., Ellison R., Kuhens C. et al. Operation enduring Freedom: trends in combat casualty care by forward surgical teams deployed to Afghanistan // *Mil. Med.* 2011. Vol. 176, N 1. P. 67–78. DOI: 10.7205/milmed-d-10-00109
 28. Schoenfeld A. J. The combat experience of military surgical assets in Iraq and Afghanistan: a historical review // *Am. J. Surg.* 2012. Vol. 204, N 3. P. 377–383. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.09.028
 29. Stannard A., Morrison J. J., Scott D. J. et al. The epidemiology of noncompressible torso hemorrhage in the wars in Iraq and Afghanistan // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013. Vol. 74, N 3. P. 830–834. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827a3704
 30. Петлах В. И., Саввин Ю. Н. Медицинская помощь при огнестрельных травмах: современное состояние проблемы // Медицина катастроф. 2018. № 104 (4). С. 19–23.
 31. Дадаев А. Я., Керимов А. З., Юсупова М. М. и др. Медицинская помощь при огнестрельных ранениях груди и живота: обзор литературы // Медицина катастроф. 2013. № 2 (82). С. 36–43.
- Vol. 12, part 8. Banaytis S. I., ed. Gunshot wounds and abdominal injuries. Moscow: Medgiz Publisher; 1949. P. 117–126. (In Russian)
 17. Gumanenko E. K., Samokhvalov I. M., Trusov A. A., Badalov V. I. Organization and contents of the specialized surgical care in multiprofile military hospitals of the 1st level during counter-terrorist operations on the northern caucasus (report V). *Military Medical Journal*. 2006; 327 (3): 7–18. (In Russian)
 18. Zubarev P. N., Bisenkov P. N. *Differentiated surgical tactics in treatment of gunshot wounds of the colon. Organization and provision of emergency care at the stages of evacuation*. Moscow: Meditsina Publisher; 1993: 138–145. (In Russian)
 19. Efimenko N. A., Rozanov V. E. Injuries and gunshot wounds of the pelvis and pelvic organs. In: Efimenko N. A., ed. *Military field surgery*. Moscow: Meditsina Publisher; 2002: 291–333. (In Russian)
 20. Perekhodov S. N., Fokin Yu. N., Zuev V. K., Lazarev G. V., Stolyarzh A. B. Experience of organization of surgical aid for gunshot wounds of large bowel in the armed conflicts in Northern Caucasus. *Military Medical Journal*. 2009; 330 (7): 4–9. (In Russian)
 21. Yeryukhin N. A., Boyarintsev V. V., Grigoriev E. M. Gunshot wounds of the chest and abdomen of peacetime. In: *Sovremennaya ognestrel'naya travma* (Modern gunshot trauma). All-Russian Scientific Conference (Saint Petersburg, May 21–22, 1998). Saint Petersburg; 1998. P. 19. (In Russian)
 22. Zubarev P. N. Gunshot wounds of the abdomen (organizational and surgical aspects). In: *Sovremennaya ognestrel'naya travma* (Modern gunshot trauma). All-Russian Scientific Conference (Saint Petersburg, May 21–22, 1998). Saint Petersburg; 1998. P. 22. (In Russian)
 23. Efimenko N. A. Combat gunshot injury according to the experience of armed conflicts of recent years. In: *Sovremennaya ognestrel'naya travma* (Modern gunshot trauma). All-Russian Scientific Conference (Saint Petersburg, May 21–22, 1998). Saint Petersburg; 1998. P. 21. (In Russian)
 24. Petrov Yu. N. *Kharakteristika sanitarnykh poter' khirurgicheskogo profilya v sovremennykh voyennykh konfliktakh* (Characteristics of sanitary losses of surgical profile in modern military conflicts). Ph. D. (Medicine) thesis. 2016. 176 p. (In Russian)
 25. Hornez E. Complex abdominal penetrating wounds by war missiles. In: *French experience resulting from modern conflicts (Afghanistan, Africa): 3rd Pan. Europ. Congr. Mil. Med. Belgrad*. 2014: 11.
 26. Walker J. J., Kelly J. F., McCriskin B. J. et al. Combat-related gunshot wounds in the United States military: 2000–2009 (cohort study). *Int J Surg*. 2012; 10 (3): 140–143. DOI: 10.1016/j.ijsu.2012.01.005
 27. Shen-Gunter J., Ellison R., Kuhens C. et al. Operation enduring Freedom: trends in combat casualty care by forward surgical teams deployed to Afghanistan. *Mil Med*. 2011; 176 (1): 67–78. DOI: 10.7205/milmed-d-10-00109
 28. Schoenfeld A. J. The combat experience of military surgical assets in Iraq and Afghanistan: a historical review. *Am J Surg*. 2012; 204 (3): 377–383. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.09.028
 29. Stannard A., Morrison J. J., Scott D. J. et al. The epidemiology of noncompressible torso hemorrhage in the wars in Iraq and Afghanistan. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74 (3): 830–834. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827a3704
 30. Petlakh V. I., Savvin Yu. N. Medical care for gunshot injuries: the current state of the problem. *Disaster Medicine*. 2018; 104 (4): 19–23. (In Russian)
 31. Dadaev A. Ya., Kerimov A. Z., Yusupova M. M. et al. Medical care for gunshot wounds of the chest and abdomen: literature review. *Disaster Medicine*. 2013; 2 (82): 36–43. (In Russian)

32. Герасименко М. А. Травматизм населения и его профилактика. Доступен по: <http://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/travmatizm-naseleniya-i-ego-profilaktika/> (дата обращения 13.10.2021)
33. Шапошников Ю. Г., Решетников Е. А., Рудаков Б. Я. и др. Диагностика и лечение ранений. М.: Медицина, 1984. 344 с.
34. Долинин В. А. Необратимость состояний при травмах и огнестрельных ранениях различной локализации // Вестник хирургии. 1991. Т. 146, № 2. С. 47–51.
35. Максин А. А. Оптимизация диагностики и лечения пострадавших с торакоабдоминальной травмой. Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. Ульяновск, 2010. 121 с.
36. Абакумов М. М., Исфahани А. К. Хирургическая тактика при ножевых левосторонних торакоабдоминальных ранениях // Вестник хирургии. 1997. Т. 156, № 1. С. 86–90.
37. Королев М. П., Кутушев Ф. Х., Уракчеев Ш. К. и др. Некоторые вопросы диагностики и хирургической помощи при торакоабдоминальных ранениях // Вестник хирургии. 1997. Т. 156, № 1. С. 83–86.
38. Замалтдинов В. Р., Остриков Г. С., Серый Д. В. Открытые повреждения живота и их характеристики. В сб.: Вопросы организации оказания неотложной медицинской помощи в условиях крупного промышленного центра. Тез. науч. работ. Омск, 1996. С. 84–87.
39. Сигуа Б. В., Земляной В. П., Бадалова Ж. Э., Ялда К. Д., Горбунов Г. Н. Особенности хирургической тактики при ранениях передней брюшной стенки и поясничной области с повреждением печени // Оригинальные исследования. 2014. Т. 6, № 4. С. 21–25.
40. Алисов П. Г., Цыбуляк Г. Н. Огнестрельные ранения живота // Вестник хирургии. 1995. № 4–6. С.48–53.
41. Военно-медицинская подготовка / Под ред. Ф. И. Комарова. М.: Москва, 1984. 448 с.
42. Корбут В. Б. и др. Наставление по оказанию первой помощи раненым и больным в Вооруженных силах / М-во обороны Рос. Федерации. Гл. воен.-мед. упр. М.: ВМедА, 1999. 141 с.
43. Moz T. Wound dehiscence and evisceration // *Nursing*. 2004. Vol. 34, N 5. P. 88. DOI: 10.1097/00152193-200405000-00062
44. *Emergency War Surgery: Third United States Revision* / Borden Institute Walter Reed Army Medical Center. Washington, DC, 2004.
45. *NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations* / Departments of the Army, the Navy, and the Air Force. Washington, DC, 2010.
46. Мирошниченко Ю. В., Самохвалов И. М., Ивченко Е. В. и др. Сравнительная характеристика отечественных и зарубежных средств оказания первой помощи на поле боя и в очаге чрезвычайной ситуации // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 9. С.18–27.
47. Самый популярный ИПП мира — Израильская компрессионная повязка Доступен по: <http://www.surv24.ru/blogs/2013/10/01/izrailskaja-kompressionnaja-povjazka/> (дата обращения 13.10.2021). (In Russian)
48. *Tactical Combat Casualty Care and Wound Treatment* / U. S. Department of Defense. New York City: Skyhorse Publishing, 2016. 176 с.
49. Ogilvie W. H. The late complications of abdominal war wounds // *Lancet*. 1940. Vol. 236, N 6105. P. 253–257.
50. Алисов П. Г., Самохвалов И. М. Огнестрельные ранения живота. Особенности, диагностика и лечение в современных условиях. СПб.: Синтез Бук, 2018. 320 с., ил.
32. Gerasimenko M. A. Population traumatism and its prevention. Available at: <http://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/travmatizm-naseleniya-i-ego-profilaktika/> (accessed: 13.10.2021). (In Russian)
33. Shaposhnikov Yu. G., Reshetnikov E. A., Rudakov B. Ya. et al. *Diagnosis and treatment of injuries*. Moscow: Meditsina Publisher; 1984. 344 p. (In Russian)
34. Dolinin V. A. Irreversibility of conditions in traumas and gunshot wounds of various localization. *Vestnik khirurgii*. 1991; 146 (2): 47–51. (In Russian)
35. Maksin A. A. *Optimizatsiya diagnostiki i lecheniya postradavshikh s torakoabdominal'noy travmoy* (Optimization of diagnosis and treatment of victims with thoracoabdominal trauma). Ph. D. (Medicine) thesis: 14.01.17. Ulyanovsk; 2010. 121 p. (In Russian)
36. Abakumov M. M., Isfahani A. K. Surgical tactics for knife left-sided thoracoabdominal wounds. *Vestnik khirurgii*. 1997; 156 (1): 86–90. (In Russian)
37. Korolev M. P., Kutushev F. H., Urakcheev Sh. K. et al. Some issues of diagnosis and surgical care for thoracoabdominal wounds. *Vestnik khirurgii*. 1997; 156 (1): 83–86. (In Russian)
38. Zamaltdinov V. R., Ostrikov G. S., Seryi D. V. Open abdominal injuries and their characteristics. In: *Voprosy organizatsii okazaniya neotlozhnoy meditsinskoy pomoshchi v usloviyakh krupnogo promyshlennogo tsentra* (Issues of organization of emergency medical care in a large industrial center). Research thesis. Omsk; 1996: 84–87. (In Russian)
39. Sigua B. V., Zemlyanoi V. P., Badalova Zh. E., Yalda K. D., Gorbunov G. N. Features of surgical tactics for wounds of the anterior abdominal wall and lumbar region with liver damage. *Original research*. 2014; 6 (4): 21–25. (In Russian)
40. Alisov P. G., Tsybuliak G. N. Gunshot wounds of the abdomen. *Vestnik khirurgii*. 1995; (4–6): 48–53. (In Russian)
41. Komarov F. I., ed. *Military medical training*. Moscow: Moscow Publisher; 1984. 448 p. (In Russian)
42. Korbut V. B. et al. *Manual for first aid to the wounded and sick in the Armed Forces* / Ministry of Defense Ros. Federation. Ch. military-honey. ex. Moscow: VMedA Publishing House; 1999. 141 p. (In Russian)
43. Moz T. Wound dehiscence and evisceration. *Nursing*. 2004; 34 (5): 88. DOI: 10.1097/00152193-200405000-00062
44. *Emergency War Surgery: Third United States Revision* / Borden Institute Walter Reed Army Medical Center. Washington, DC; 2004.
45. *NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations* / Departments of the Army, the Navy, and the Air Force. Washington, DC; 2010.
46. Miroshnichenko Yu. V., Samokhvalov I. M., Ivchenko E. V. et al. Comparative characteristics of domestic and foreign means of first aid on the battlefield and in the center of an emergency situation. *Military Medical Journal*. 2016; 337 (9): 18–27. (In Russian)
47. World's Most Popular PPI — Israeli Compression Bandage Available at: <http://www.surv24.ru/blogs/2013/10/01/izrailskaja-kompressionnaja-povjazka/> (accessed: 12.11.2021). (In Russian)
48. *Tactical Combat Casualty Care and Wound Treatment* / U. S. Department of Defense. New York City: Skyhorse Publishing; 2016. 176 p.
49. Ogilvie W. H. The late complications of abdominal war wounds. *Lancet*. 1940; 236 (6105): 253–257.
50. Alisov P. G., Samokhvalov I. M. *Gunshot wounds of the abdomen. Features, diagnosis and treatment in modern conditions*. Saint Petersburg: Sintez Buk Publisher; 2018. 320 p., ill. (In Russian)

51. Головкин К. П. Особенности оказания хирургической помощи раненым в районе боевых действий и пути ее совершенствования. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. СПб.: ВМедА, 2005. 29 с.
52. Военно-полевая хирургия / Под ред. К. М. Лисицына, Ю. Г. Шапошникова. М.: Медицина, 1982. 336 с., ил.
53. Скорая медицинская помощь. Национальное руководство / Под ред. С. Ф. Багненко, М. Ш. Хубутия, А. Г. Мирошниченко, И. П. Миннуллина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 888 с.
54. Тришкин Д. В., Фисун А. Я., Макиев Р. Г., Черкашин Д. В. Современное состояние и перспективы развития персонализированной медицины, высокотехнологичного здравоохранения и технологий здоровьесбережения в медицинской службе Вооруженных сил Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 3, № 67. С. 145–150.
55. Hirshberg A., Wall Jr. M. J., Allen M. K. et al. Double jeopardy: thoracoabdominal injuries requiring surgical intervention in both chest and abdomen // *J. Trauma*. 1995. Vol. 39, N 2. P. 225–229; discussion 229–231.
56. Margoli G. S. Emergency medical services education: past, present, and future // *N. C. Med. J.* 2007. Vol. 68, N 4. P. 249–252.
57. Мазуренко О. В., Рощин Г. Г., Волошин В. А. Тактическая медицина как основной элемент экстренной медицинской помощи при проведении антитеррористических операций // Медицина неотложных состояний. 2014. Т. 8, № 63. С. 96–99.
58. Самохвалов И. М., Рева В. А. Догоспитальная помощь раненым в военных конфликтах: состояние и перспективы // Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336, № 10. С. 15–26.
59. Щеголев А. А., Платонов Д. В., Марущак Е. А. Закрытая абдоминальная травма: тактика хирурга при повреждениях печени и селезенки // *Лечебное дело*. 2007. № 3. С. 73–78.
60. Сигуа Б. В., Земляной В. П., Бадалова Ж. Э., Ялда К. Д., Горбунов Г. Н. Особенности хирургической тактики при ранениях передней брюшной стенки и поясничной области с повреждением печени // Оригинальные исследования. 2014. Т. 6, № 4. С. 21–25.
61. Петухов К. В. Особенности хирургической тактики у пострадавших с сочетанными проникающими колото-резаными ранениями груди. Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. СПб., 2017. 197 с.
62. Ломей Я. И., Демкович Т. М., Ломей Ю. Я. и др. Постравматическая эвентрация кишечника // *Травма*. 2018. Т. 1, № 19. С. 125–128.
63. Nagy K., Roberts R., Joseph K. et al. Evisceration after abdominal stab wounds: is laparotomy required // *J. Trauma*. 1999. Vol. 47, N 4. P. 622–624. DOI: 10.1097/00005373-199910000-00002
64. Matsevych O. Y., Koto M. Z., Motillal S. R. et al. The role of laparoscopy in management of stable patients with penetrating abdominal trauma and organ evisceration // *J. Trauma Acute Care Surg*. 2016. Vol. 81, N 2. P. 307–311.
65. Morin R. J., Tomaselli N. L. Interactive dressings and topical agents // *Clin. Plast. Surg*. 2007. Vol. 34. P. 643–658.
51. Golovko K. P. *Osobennosti okazaniya khirurgicheskoy pomoshchi ranenym v rayone boyevykh deystviy i puti yeye sovershenstvovaniya* (Characteristics of surgical care to casualties in the combat zone and mechanisms of its improvement). Abstract of Ph. D. (Medicine) thesis. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2005. 29 p. (In Russian)
52. Lisitsyn K. M., Shaposhnikov Yu. G., eds. *Military field surgery*. Moscow: Meditsina Publisher; 1982. 336 p., ill. (In Russian)
53. Bagnenko S. F., Khubutia M. Sh., Miroshnichenko A. G., Minnullin I. P., eds. *Ambulance. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2018. 888 p. (In Russian)
54. Trishkin D. V., Fisun, A. J., Makiev R. G., Cherkashin D. V. current state and prospects of development of personalized medicine, high-tech healthcare and technology of health care in the medical service of the Armed forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military medical Academy*. 2019; 3 (67): 145–150. (In Russian)
55. Hirshberg A., Wall Jr. M. J., Allen M. K. et al. Double jeopardy: thoracoabdominal injuries requiring surgical intervention in both chest and abdomen. *J. Trauma*. 1995; 39 (2): 225–229; discussion 229–231.
56. Margoli G. S. Emergency medical services education: past, present, and future. *N C Med J*. 2007; 68 (4): 249–252.
57. Mazurenko O. V., Roshchin G. G., Voloshin V. A. Tactical medicine as the main element of emergency medical care during anti-terrorist operations. *Emergency medicine*. 2014; 8 (63): 96–99. (In Russian)
58. Samokhvalov I. M., Reva V. A. Prehospital care for the wounded in military conflicts: state and prospects. *Military Medical Journal*. 2015; 336 (10): 15–26. (In Russian)
59. Shchegolev A. A., Platonov D. V., Marushchak E. A. Closed abdominal trauma: surgeon's tactics for liver and spleen injuries. *Lechebnoye delo*. 2007; (3): 73–78. (In Russian)
60. Sigua B. V., Zemlyanoi V. P., Badalova Zh. E., Yalda K. D., Gorbunov G. N. Features of surgical tactics for wounds of the anterior abdominal wall and lumbar region with liver damage. *Original research*. 2014; 6 (4): 21–25. (In Russian)
61. Petukhov K. V. *Osobennosti khirurgicheskoy taktiki u post-radavshikh s sochetannymi pronikayushchimi koloto-rezanymi raneniyami grudi* (Features of surgical tactics in victims with combined penetrating stab and cut wounds of the chest). Ph. D. (Medicine) thesis: 14.01.17. Saint Petersburg; 2017. 197 p. (In Russian)
62. Lomey Ya. I., Demkovich T. M., Lomey Yu. Ya. et al. Post-traumatic intestinal eventration. *Trauma*. 2018; 1 (19): 125–128. (In Russian)
63. Nagy K., Roberts R., Joseph K. et al. Evisceration after abdominal stab wounds: is laparotomy required. *J Trauma*. 1999; 47 (4): 622–624. DOI: 10.1097/00005373-199910000-00002
64. Matsevych O. Y., Koto M. Z., Motillal S. R. et al. The role of laparoscopy in management of stable patients with penetrating abdominal trauma and organ evisceration. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 81 (2): 307–311.
65. Morin R. J., Tomaselli N. L. Interactive dressings and topical agents. *Clin Plast Surg*. 2007; 34: 643–658.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Адаменко Валерий Николаевич — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0003-0420-8047, eLibrary SPIN: 6212-2960, Author ID: 871584, Researcher ID: I-3857-2016, e-mail: adavalnik@mail.ru

Супрун Татьяна Юрьевна — канд. биол. наук; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, eLibrary SPIN: 1300-0343, Author ID: 871489, Researcher ID: I-2325-2016, e-mail: tat-suprun@yandex.ru

Елисева Марина Ивановна — младший научный сотрудник НИО (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0001-7731-7661, eLibrary SPIN: 9616-2169, Author ID: 878867, Researcher ID: L-3769-2016, e-mail: eliceewa@yandex.ru

Суборова Татьяна Николаевна — докт. биол. наук; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-6783-1920, eLibrary SPIN: 9771-5906, Author ID: 702223, Researcher ID: I-2325-2016, e-mail: microbiologma@list.ru

Автор, ответственный за переписку

Адаменко Валерий Николаевич
Контактный тел.: +7(921)5513600
e-mail: adavalnik@mail.ru

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declared no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Adamenko Valeriy N. — M. D., Senior researcher of laboratory (military surgery) of scientific research department (experimental medicine) of Scientific Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0003-0420-8047, eLibrary SPIN: 6212-2960, Author ID: 871584, Researcher ID: I-3857-2016, e-mail: adavalnik@mail.ru

Suprun Tatiana Yu. — Ph. D. (Biology); Senior researcher of laboratory (military surgery) of scientific research department (experimental medicine) of Scientific Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, eLibrary SPIN: 1300-0343, Author ID: 871489, Researcher ID: I-2325-2016, e-mail: tat-suprun@yandex.ru

Eliseeva Marina I. — Junior researcher, Biomedical Department, Science Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0001-7731-7661, eLibrary SPIN: 9616-2169, Author ID: 878867, Researcher ID: L-3769-2016, e-mail: eliceewa@yandex.ru

Suborova Tatiana N. — D. Sc. (Biology); Senior researcher of laboratory (military surgery) of scientific research department (experimental medicine) of Scientific Research Center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-6783-1920, eLibrary SPIN: 9771-5906, Author ID: 702223, e-mail: microbiologma@list.ru

Corresponding author

Adamenko Valeriy N.
Contact phone: +7(921)5513600
e-mail: adavalnik@mail.ru

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ФАКТОРАХ ВИРУЛЕНТНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI*

Г. А. Альпер, И. М. Павлович, Б. А. Чумак

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

MODERN UNDERSTANDING OF THE VIRULENCE FACTORS OF *HELICOBACTER PYLORI*

G. A. Al'per, I. M. Pavlovich, B. A. Chumak

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

Резюме

С каждым годом распространенность онкологических заболеваний становится все более актуальной. В настоящее время наука добилась значительных успехов в их диагностике и лечении. Однако, несмотря на это, большое количество новообразований не всегда удается выявить на ранних стадиях, вследствие чего снижается уровень выживаемости пациентов после проведения лечения даже в лучших онкологических центрах, а в некоторых случаях современная медицина бессильна. В рамках онкологической заболеваемости одной из ведущих локализаций являются злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. Так как процесс развития предраковых заболеваний занимает несколько десятилетий, перспективы их раннего выявления благоприятны, но проблема заключается в отсутствии подходящей пробы для скрининга рака желудка, причем симптомы появляются в течение короткого периода, предшествующего развитию рака желудка. Главной задачей изучения хеликобактер-ассоциированных заболеваний остается профилактика рака желудка, в связи с чем продолжается поиск адекватных способов как можно более раннего выявления этого заболевания, что, в свою очередь, определяет необходимость поиска новых маркеров предрака и рака желудка, в том числе генов, повышающих риск образования аденокарциномы желудка. *Helicobacter pylori* — одна из наиболее распространенных инфекций в мире. Она является основной причиной некоторых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (язвенная болезнь, хронический гастрит) и ведущим фактором риска развития рака желудка. Многочисленные исследования, опубликованные за последнее время, позволяют по-новому взглянуть на стратегии, используемые *Helicobacter pylori* для адаптации к экстремально кислым условиям желудка, персистенции инфекции и нарушения регуляции функций хозяина, что приводит к патологии и раку желудка. В этом обзоре мы приводим последние данные о механизмах, участвующих в хемотаксисе, о важности адгезинов и белков теплового шока, а также о роли факторов патогенности VacA и CagA. Особое внимание в работе уделяется ускользанию от иммунного ответа (библ.: 40 ист.).

Ключевые слова: адгезины, аутофагия, рак желудка, CagA, *Helicobacter pylori*, VacA.

Для цитирования: Альпер Г. А., Павлович И. М., Чумак Б. А. Современное представление о факторах вирулентности *Helicobacter pylori* // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 24–34.

Статья поступила в редакцию 20.04.2022 г.

Abstract

The problem of prevalence of oncological diseases is becoming more urgent every year. Modern science has made some significant progress in the diagnosis and treatment of cancer. However, despite this, a large number of tumors is not always possible to identify in the early stages, resulting in reduced survival rates of patients after treatment even in the best cancer centers, and in some cases modern medicine is powerless. In the structure of oncological morbidity, one of the leading localizations are malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. As the process of development of pre-cancer takes several decades, the prospects of early detection are favorable, but the problem lies in the lack of suitable samples for screening of gastric cancer, the symptoms appear within a short period prior to the development of gastric cancer. The main problem in the study of *Helicobacter*-associated diseases remains the prevention of gastric cancer, therefore, the search for adequate ways of early detection of this disease continues, which, in turn, determines the need for new markers of pre-cancer and cancer of the stomach, including genes that increase the risk of adenocarcinoma of the stomach. The ability to prevent the development of stomach cancer is due to the fact that timely treatment of some changes of the mucosa are reversible, which in turn depends on their early diagnosis. *Helicobacter pylori* is responsible for the most commonly found infection in the world's population. It is the major risk factor for gastric cancer development. Numerous studies published over the last year provide new insights into the strategies employed by *Helicobacter pylori* to adapt to the extreme acidic conditions of the gastric environment, to establish persistent infection and to deregulate host functions, leading to gastric pathogenesis and cancer. In this review, we report recent data on the mechanisms involved in chemotaxis, on the importance of adhesins and Hop proteins and on the role of VacA and CagA. Among the host functions, a special focus has been made on the escape from immune response, the ability of bacteria to induce genetic instability and modulate telomeres, the mechanism of autophagy and the deregulation of micro RNAs (bibliography: 40 refs).

Keywords: adhesins, autophagy, CagA, gastric cancer, *Helicobacter pylori*, VacA.

Citation: Al'per G. A., Pavlovich I. M., Chumak B. A. Modern understanding of the virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 24–34.

Article received 20.04.2022.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — это грамотрицательная S-образная бактерия с 6 жгутиками на конце, персистирующая в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки. За счет синтеза ряда факторов вирулентности, нарушающих регуляцию внутриклеточных сигнальных механизмов хозяина, увеличивает риск неопластической трансформации эпителия желудка [1]. *H. pylori* — важный этиологический агент для развития как хронического атрофического гастрита, так и толстокишечной метаплазии; она была классифицирована Всемирной организацией здравоохранения как канцероген типа I (безусловный канцероген). Инфекция колонизирует СОЖ более чем у 50% взрослых во всем мире. При этом уровень распространенности колеблется от 30% в промышленно развитых регионах до 90% в развивающихся странах и Восточной Азии. Инфекция *H. pylori* обуславливает трехкратное увеличение риска шансов развития некардиального рака желудка, и считается, что *H. pylori* является причиной от 75 до 95% всех случаев аденокарциномы желудка [2].

H. pylori разрушает защитный барьер СОЖ за счет прямого действия растворимых бактериальных компонентов или их взаимодействия с рецепторами эпителиальных клеток с последующей стимуляцией различных эндогенных сигнальных путей [3]. Данный механизм является наиболее важной причиной хронического атрофического гастрита, язвенной болезни, лимфомы и карциномы желудка [4]. В большинстве случаев микроорганизм паразитирует в антральной области желудка, где отсутствуют париетальные клетки. Воспалительные изменения в СОЖ возникают только у 10% инфицированных лиц, приводя к развитию клинической картины хронического атрофического гастрита, язвенной болезни, аденокарциномы желудка и др. *H. pylori* также является триггером развития ряда экстрагастроуденальных заболеваний, таких как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания печени, железодефицитная анемия и сахарный диабет [5].

Многочисленные исследования показали, что социально-экономический статус и этническое происхождение населения тесно связаны с распространенностью хеликобактерной инфекции [6]. В последние годы тревожный рост устойчивости к противомикробным препаратам и, как следствие, неэффективность эрадикационной терапии *H. pylori* были отмечены во всем мире. Так, в странах Центральной и Северной Европы *H. pylori* распространена, за исключением неевропейских эмигрантов, у 24–32% населения [7, 8]. Исследования, проведенные в Швейцарии, показали, что распространенность *H. pylori* составляет 12–20% у пациентов, родившихся в Швейцарии, и 27% — у эмигрантов [6]. *H. pylori*

можно разделить на несколько групп, которые являются специфическими для больших географических областей: hpEurope, hpSahul, hpEastAsia, hpAsia2, hpNEAfrica, hpAfrica1 и hpAfrica2 [6]. Наиболее распространенными популяциями *H. pylori* в Европе являются hpEurope и hpNEAfrica [9].

H. pylori получила широкое распространение в странах, классифицируемых как развивающиеся или слаборазвитые, таких как государства Африки [10, 11]. Хотя эта бактерия поражает 50% населения мира, в Африке ее распространенность достигает 80%, поскольку заражение происходит в детском возрасте [12]. Факторы риска заражения *H. pylori* связаны с высокой плотностью населения, наличием инфицированных братьев и сестер или родителей, а также с небезопасными источниками воды. Несмотря на высокий уровень распространенности *H. pylori*, до сих пор не существует африканских рекомендаций, эквивалентных Маастрихтскому V/Флорентийскому консенсусу. Также в некоторых африканских странах возрастает резистентность бактерий к метронидазолу и кларитромицину, что требует континентальных руководств, рекомендующих надлежащее лечение *H. pylori* [12].

Впервые в Киотском консенсусе было четко сформулировано, что гастрит, вызванный *H. pylori*, следует рассматривать как инфекционное заболевание независимо от того, есть ли у пораженного человека какие-либо симптомы заболевания. В Маастрихтском V/Флорентийском консенсусе указано, что любой человек с инфекцией *H. pylori* может пройти эрадикационную терапию. Сторонники этой концепции утверждают, что *H. pylori* может непредсказуемым образом привести к язвенной болезни, карциноме желудка и экстранодальной В-клеточной лимфоме маргинальной зоны (MALT-лимфоме) желудка [13]. Заражение *H. pylori* обычно происходит в детстве и сохраняется на протяжении всей жизни при отсутствии адекватного лечения. *H. pylori* пришлось адаптироваться, чтобы выжить в суровых условиях человеческого желудка. Значение генов вирулентности выходит за рамки потребности бактерий в выживании, что делает *H. pylori* одним из наиболее хорошо адаптированных патогенов человека, способных поддерживать чрезвычайно эффективную стойкую персистенцию. *H. pylori* выработала механизмы противостояния кислотности желудочного сока за счет уреазы и покрытых оболочкой жгутиков, которые позволяют бактериям двигаться к эпителиальным клеткам желудка. Колонизация *H. pylori* СОЖ достигается за счет действия белков наружной мембраны (OMP) и адгезинов, обеспечивающих прилипание к эпителиальным клеткам желудка. Наконец, *H. pylori* обладает арсеналом генов вирулентности, кодирующих эффекторные белки, которые непосредственно повреждают эпителий желудка [14, 15]. OMP представляют

собой большую группу белков, которые обеспечивают колонизацию *H. pylori* за счет специфических взаимодействий с рецепторами хозяина. Подсчитано, что 4% генома *H. pylori* кодирует OMP, что подтверждает их значение для бактерий [15]. На данный момент известны три аллельных типа «bab»: *babA1*, *babA2* и *babB*. Ген *babA2* кодирует основной адгезин (BabA) на внешней бактериальной мембране, который обеспечивает связывание *H. pylori* с антигенами группы крови Lewis b слизистой оболочки, что облегчает колонизацию и определяет плотность бактерий. Экспрессия белка BabA регулируется рекомбинацией генов *babA* и *babB*, которые образуют химерные белки (BabA/B или BabB/A). Так же регуляция экспрессии BabA включает мутацию в кодирующей области гена *babA2*. При этом применение одной пары праймеров для определения с использованием полимеразной цепной реакции генопозитивности *babA2* может не отражать фактического статуса экспрессии BabA. Это объясняет противоречивые результаты исследований, изучающих корреляцию между генопозитивностью *babA2* и раком желудка. С помощью иммуноблоттинга был определен уровень экспрессии BabA и выделены подтипы *H. pylori*: высокопродуцирующие BabA (BabA-H) с активностью связывания Lewis b, низкопродуцирующие BabA (BabA-L) без активности связывания Lewis b и штамм BabA-отрицательный (генонегативный *babA2*). Стоит отметить, что персистенция в СОЖ штаммов BabA-L было связано с самым высоким риском развития рака желудка по сравнению со штаммами BabA-H и BabA-негативными. В западных странах инфицирование штаммами BabA-L и BabA-H связано с 54,8-кратным и 19,8-кратным рисками развития рака желудка соответственно по сравнению с BabA-негативными инфицированными. Кроме того, возбудители штамма BabA-L имели самую высокую плотность колонизации *H. pylori* в желудке, проявляющуюся выраженной нейтрофильной инфильтрацией и атрофией слизистой оболочки. Примечательно, что *H. pylori*, одновременно экспрессирующая несколько факторов вирулентности, обуславливает еще более высокий риск тяжелых клинических исходов. Показано, что заражение штаммами, «трижды положительными» по генам *cagA*, *vacAs1* и *babA2*, значительно коррелирует с развитием пептической язвы ($p < 0,0001$), аденокарциномы ($p = 0,014$) и вызывает неблагоприятный исход заболевания чаще, чем «двойная положительная» (*cagA* и *vacA1*) [16–19]. Внешний воспалительный белок A (OipA) кодируется геном *oipA*, и его экспрессия зависит от системы неправильного спаривания соскользнувшей цепи. Способность бактерий прикрепляться к эпителию желудка с последующим апоптозом клеток-хозяев, токсичность и индукция воспаления через увеличение продукции интерлейкина (ИЛ)-8 — предпола-

гаемые механизмы, с помощью которых функциональный OipA (например, статус *oipA* «включен») способствует тяжелой желудочной патологии. Однако соответствующий рецептор для OipA не идентифицирован. Важно отметить, что исследование только «наличия/отсутствия» *oipA* без уточнения его функционального статуса «включения/выключения» не может использоваться для оценки риска развития рака желудка [20, 21].

Семейство *hom* содержит четыре белка наружной мембраны, из которых наиболее изучены *homA* и *homB*. Штаммы могут нести один ген (*homA* или *homB*), при этом один локус остается пустым; по две копии каждого гена (*homA / homA* или *homB / homB*); по одной копии каждого гена (*homA / homB*) или они могут не содержать гены *homA* и *homB*, оставляя оба локуса пустыми. *HomB* обеспечивает прикрепление к эпителиальным клеткам желудка хозяина и увеличивает выработку клеточного ИЛ-8 *in vitro*. Уровень адгезии и секреции ИЛ-8 пропорционален количеству копий *homB* со штаммами, несущими две копии гена *homB*, приводя к более выраженной степени повреждения СОЖ. В то время как два гена демонстрируют 90%-ную идентичность последовательностей, они коррелируют с различными спектрами заболевания; *homA* был связан с язвенной диспепсией, тогда как *homB* участвует в развитии язвенной болезни и рака желудка [22]. В дополнение к антигенам группы крови Lewis b, Сиалил-Lewis x и Сиалил-Lewis a антигены считаются функциональными рецепторами, обеспечивающими «прилипание» *H. pylori*. Они распознаются соответствующим связывающим сиаловую кислоту адгезином SabA, кодируемым геном *sabA*. В отличие от SabA, его гомолог SabB, по-видимому, не способен связываться с рецепторами Сиалил-Lewis x и Сиалил-Lewis a. Подобно *oipA*, экспрессия SabA регулируется фазовой изменчивостью, что означает, что только определенные штаммы способны продуцировать функциональные белки [14]. Уровень экспрессии SabA может быстро адаптироваться к изменяющейся среде человеческого желудка путем «включения» или «выключения». Сиалил-Lewis x и Сиалил-Lewis a антигены редко присутствуют в нормальной СОЖ, и только после того, как *H. pylori* вызывает хроническое воспаление СОЖ, происходит замещение естественных антигенов Льюиса. Более того, статус *sabA* «включен» обратно коррелирует со степенью секреции кислоты желудочного сока; предполагается, что различия в pH и/или экспрессии антигена на атрофической слизистой оболочке могут влиять на экспрессию SabA [14].

Ранее было показано, что высоковирулентные штаммы *H. pylori* несут остров патогенности цитотоксин-ассоциированных генов (*cag PAI*), который представляет собой область размером 40 тысяч пар нуклеотидов (т. п. н.), содержащую 31 ген, которые

кодируют компоненты системы секреции IV типа, участвующие в транслокации CagA и в воспалительном ответе хозяина [23]. CagA является наиболее изученным геном вирулентности *H. pylori* на сегодняшний день. Он расположен на конце sag PAI и кодирует иммунодоминантный белок CagA массой 120–145 кДа [14, 24]. По продукции CagA изоляты *H. pylori* можно разделить на две группы: sagA-отрицательные и sagA-положительные. При персистенции CagA локализуется на плазматической мембране, где он фосфорилируется по специфическим мотивам Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) киназами Src и Abl хозяина. К настоящему времени описаны четыре отдельных сегмента, несущих мотивы EPIYA, обозначенные как сегменты A, B, C и D [14]. Биологическая активность CagA зависит от количества и типов мотивов EPIYA в C-концевой области. После транслокации CagA взаимодействует с несколькими молекулами клетки-хозяина и отвечает за нарушение регуляции гомеостатической передачи сигнала эпителиальных клеток желудка, индукцию провоспалительных реакций, которые приводят к хроническому воспалению СОЖ, и индукцию канцерогенеза за счет модуляции апоптоза, нарушения полярности клеток и продвижения генетической нестабильности. Следовательно, из-за его свойств, вызывающих рак, CagA был назван первым бактериальным онкопротеином [25]. Вакуолизирующий цитотоксин A (VacA) получил свое название от способности вызывать образование вакуолей в эукариотических клетках. К настоящему времени описаны несколько клеточных функций VacA с потенциальным влиянием на гибель клеток-хозяев, включая нарушение переноса эндоцитов, высвобождение органических анионов и HCO_3^- , стимулирование иммунной защиты и хронизацию инфекции посредством ингибирования различных иммунных клеток, активацию митоген-активируемых протеинкиназ и модуляцию апоптоза [26]. Все штаммы *H. pylori* несут ген *vacA*, хотя и с разной способностью к вакуолизации, что обеспечивается вариациями в пяти *vacA* регионах: s-область (s1 и s2), i-область (i1, i2, i3), m-область (m1 и m2), d-область (d1 и d2) и c-область (c1 и c2). Вариант *vacA* s2 считается менее патогенным, чем s1, поскольку токсины VacA s2 продуцируются и секретируются с более низкой скоростью, а также не могут образовывать мембранные каналы, через которые VacA s1 индуцирует вакуолизацию клеток [26].

Ген, обуславливающий язву двенадцатиперстной кишки (*dupA*), включает jhp0917 и jhp0918, расположенные в области пластичности генома *H. pylori*. Из-за своего сродства с фактором *virB4* *dupA* образует систему секреции IV типа вместе с генами *vir*, хотя его точные функции еще полностью не изучены. Обнаружение гена *dupA* коррелирует с увеличением продукции ИЛ-8 эпителиаль-

ными клетками желудка как *in vivo*, так и *in vitro*. Повышенная секреция ИЛ-8 из антрального отдела желудка приводит к развитию антрального гастрита [27].

Макрофаги играют важную роль в инфекционных и воспалительных заболеваниях, и имеющиеся данные позволяют предположить, что резистентность *H. pylori* частично может быть объяснена устойчивостью бактерии к уничтожению фагоцитами. Инактивирующее действие макрофагов обусловлено кислородзависимыми и кислороднезависимыми механизмами. Их потенциал уничтожения может быть дополнительно увеличен за счет вмешательства Т-хелперных (Th) клеток при специфическом распознавании комплексов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-II-пептид на поверхности фагоцитарных клеток. *H. pylori* поглощается макрофагами, но мешает процессу созревания фагосом, что приводит к образованию фагосом с измененной способностью к деградации и к мегасомам. Макрофаги, инфицированные *H. pylori*, снижают экспрессию молекул HLA-II на плазматической мембране, и это ставит под угрозу презентацию бактериального антигена Th-лимфоцитам. Таким образом, *H. pylori* препятствует экспрессии HLA-II в макрофагах, активированных или неактивированных IFN- γ , путем подавления экспрессии трансактиватора главного комплекса гистосовместимости класса II (СIIТА), «главного контрольного фактора» для экспрессии генов HLA класса II. Данный эффект основан на повышающей регуляции *let-7f-5p*, *let-7i-5p*, *miR-146b-5p* и *miR-185-5p*, нацеленных на СIIТА. Анализ экспрессии miRNA, выполненный на биоптатах от пациентов, инфицированных *H. pylori*, подтвердил повышающую регуляцию *let-7i-5p*, *miR-146b-5p* и *miR-185-5p* при хроническом гастрите, предраковых поражениях СОЖ и раке желудка. Можно предположить, что определенные miRNA могут непосредственно участвовать в персистенции инфекции *H. pylori*, что может способствовать увеличению риска развития неоплазии желудка [28].

Вирус Эпштейна–Барр и *H. pylori* связаны с развитием различных видов рака у человека. Все чаще сообщается о сосуществовании микроорганизмов в образцах содержимого желудка. Предполагается, что синергизм патогенов обуславливает процесс канцерогенеза. По данным зарубежных авторов, данная комбинация встречается в 34% случаев предраковых заболеваний желудка. Результаты бактериологических исследований были подтверждены серологическим методом, который является более чувствительным по отношению к стандартным обнаружениям возбудителя в образцах желудка. По сравнению с гастритом, вызванным только одним из этих патогенов, коинфекция EBV + *H. pylori* была связана с выраженным воспалением и про-

грессирующими дистрофическими изменениями СОЖ. Маловероятно, что коинфекция вызывает характерную клиническую картину, однако некоторые исследования показывают, что совместная инфекция EBV и *H. pylori* вызывает более тяжелые воспалительные изменения в СОЖ у людей с гастритом, что в конечном итоге увеличивает риск развития рака желудка. Данная коинфекция способствует более интенсивному притоку иммунных клеток в виде инфильтрирующих лимфоцитов, особенно Th1, Th17, Th22 и связанных с ними провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , TNF α , IFN γ , ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22), что приводит к серьезному повреждению тканей. Кроме того, ИЛ-21 может напрямую активировать эпителиальные клетки желудка, которые секретируют матриксные металлопротеиназы, которые в дальнейшем вызывают повреждение тканей. Помимо этого, *H. pylori* через фактор вирулентности CagA способствует пролиферации клеток и тормозит апоптоз, поддерживая хроническое воспаление посредством активации ряда сигнальных путей клетки-хозяина, таких как ERK/MAPK, NF- κ B, PI3K/Akt и JAK/STAT3. *H. pylori* и EBV способны вызывать эпигенетические изменения в клетках-мишенях, что приводит к активации онкогена или подавлению гена-супрессора опухоли, а это, в свою очередь, увеличивает риск злокачественной трансформации. Таким образом, существует синергетическая взаимосвязь между EBV и *H. pylori*, которая усиливает местный воспалительный ответ, что в конечном итоге приводит к усилению повреждения тканей [29].

Клинические и эпидемиологические данные подтверждают вклад различных вирусов, таких как вирус гепатита, цитомегаловирус, в развитие гастрита и рака желудка. На сегодняшний день установлено, что микробиота желудка может регулировать инфекцию *H. pylori*, и наоборот. Данный факт свидетельствует о том, что эта бактерия может изменять состав микробиоты желудка, активируя иммуновоспалительный процесс, подавляя или усиливая патогенность другого микроорганизма, находящегося в желудке [29]. Кортактин представляет собой актин-связывающий белок и фактор, способствующий нуклеации актина, регулирующий перестройки цитоскелета почти во всех типах эукариотических клеток. С этой точки зрения кортактин представляет собой привлекательную мишень для патогенов, которые могут манипулировать клеткой-хозяином. Одним из патогенов, следующих этой стратегии, является *H. pylori*, которая может вызывать различные желудочные заболевания и, как было показано, является основным фактором риска возникновения рака желудка. Во время инфицирования эпителиальных клеток желудка *H. pylori* захватывает сигнальные пути клеточной киназы, что приводит к нарушению основных функций клеток.

В частности, подавляя фосфорилирование кортактина, *H. pylori* чередует активность партнеров по молекулярному взаимодействию этого важного белка, тем самым манипулируя выполнением актин-цитоскелетных перестроек и перемещением клеток. Кроме того, *H. pylori* использует уникальный механизм для активации киназы фокальной адгезии, которая впоследствии предотвращает экстенсивный подъем эпителиальных клеток хозяина из внеклеточного матрикса для формирования хронической инфекции в желудке человека [30].

Формирование функциональных жгутиков — широко распространенный фактор вирулентности, который играет решающую роль в выживании и колонизации. Жгутиковый синтез — сложный и высоко скоординированный процесс. Сборка осевой структуры за пределами клеточной мембраны обеспечивается экспортными шаперонными белками, которые транспортируют свои родственные субстраты к комплексу экспортных ворот. Экспортный шаперон FliS взаимодействует с флагеллином, основным компонентом, используемым для создания филамента.

В отличие от энтеробактерий, *H. pylori* продуцирует два разных флагеллина: FlaA и FlaB. Тройной комплекс протеинов жгутика (FliS, HP1076 и С-концевой домен D0 FlaB) взаимодействуют с флагеллином с использованием консервативного способа связывания. Более того, HP1076 и домен D1 флагеллина имеют структурное сходство и взаимодействуют с одним и тем же интерфэйсом связывания на FliS. Важен тот факт, что не наблюдается каких-либо вредных фенотипов флагелляции или подвижности у HP1076, ввиду того что не было проведено больших рандомизированных исследований с этим протеином. Поскольку HP1076 уникально экспрессируется у *H. pylori* и родственных видов, предполагается, что этот белок может вносить вклад в дивергенцию жгутиковой системы, хотя его связь с FliS остается до конца не выясненной. Тем не менее доказана связь между экспортными шаперонными белками и флагеллином, а также белком HP1076 у *H. pylori*, что является условием уклонения от распознавания TLR-5 *H. pylori* и широкого спектра субстратов FliS, что обуславливает высокую степень вирулентности *H. pylori* [31].

Персистируя в СОЖ, *H. pylori* постоянно стимулирует сигнальные пути хозяина, в частности те, которые связаны с рецепторными тирозинкиназами. Установлено, что *H. pylori* нацелена на рецепторную тирозинкиназу EPHA2. В течение длительных периодов после инфицирования *H. pylori* вызывает подавление регуляции белка EPHA2, не влияя на уровни его мРНК. Подавление рецептора EPHA2 происходит через путь лизосомной деградаци и не зависит от факторов вирулентности *H. pylori* CagA, VacA и T4SS. Используя малую интерферирующую

РНК, установлено, что нокдаун EРНА2 влияет на адгезию, инвазию и ангиогенез между клетками и матрицей, которые являются критическими клеточными процессами при ранних стадиях поражения желудка и канцерогенезе. Это повышает осведомленность о потенциальном вмешательстве инфекции *H. pylori* и эффективность лечения рака желудка, нацеленного на рецепторные тирозинкиназы, учитывая, что инфекция влияет на устойчивые уровни и динамику некоторых рецепторных тирозинкиназ и их сигнальные пути [32]. Способность изменять окружающую среду и, соответственно, модулировать экспрессию генов является решающим признаком выживания бактериальных патогенов. В этом отношении реакция теплового шока, универсальный механизм защиты, позволяет бактериальным клеткам быстро адаптироваться к неблагоприятным условиям и выживать во время негативного воздействия окружающей среды. *H. pylori* включает набор высококонсервативных белков теплового шока для сохранения клеточных белков и поддержания их гомеостаза, позволяя патогену адаптироваться и выживать во враждебной среде желудка человека. Более того, различные свидетельства предполагают, что некоторые шапероны *H. pylori* могут также играть неканонические роли, например во взаимодействии с внеклеточной средой. В *H. pylori* имеются два специализированных репрессора транскрипции, названные HspR и HrcA, гомологи регуляторов, обнаруженных у многих других видов бактерий, регулирующих экспрессию белков теплового шока [33].

В настоящее время можно оценить сложную картину, представляющую регуляцию теплового шока у *H. pylori*. В частности, репрессоры HspR и HrcA объединяются, чтобы контролировать транскрипцию генов-мишеней таким образом, чтобы регулон HrcA был встроен в регулон HspR. Более того, дополнительный уровень контроля экспрессии генов теплового шока осуществляется регуляторной цепью посттранскрипционной обратной связи, в которой шапероны взаимодействуют и модулируют ДНК-связывающую активность HspR и HrcA [33, 34]. Аутофагия, как внутриклеточная защита, может быть вызвана *H. pylori* как в эпителиальных клетках желудка, так и в профессиональных фагоцитах. Накопленные данные показали, что *H. pylori* использует аутофагию хозяина для выживания внутри клеток и даже для размножения. Существуют различные механизмы, различающиеся в зависимости от клеточных хозяев или штаммов бактерий. VacA является важным фактором вирулентности для модуляции аутофагии, вызванной *H. pylori*. Персистенция инфекции начинается с интернализации *H. pylori* и VacA, образования пор VacA или связывания VacA с LRP1. Интернализация *H. pylori* и VacA может вызвать аутофагию. VacA образует поры в митохонд-

риях, вызывая истощение питательных веществ, что становится причиной аутофагии, опосредованной ингибированием мишени рапамицина 1 (mTORC1) млекопитающих. Аутофагия может проходить прямым или опосредованным путем в зависимости от используемых клеточных линий. Помимо индукции аутофагии *H. pylori* может нарушить процесс аутофагии. Инфекция *H. pylori* может индуцировать экспрессию MIR30B и MIR30D, которые впоследствии подавляют аутофагию, воздействуя на различные связанные с ней гены. Кроме того, подкисление лизосом нарушается хроническим воздействием VacA, вызывая накопление прокатепсина D. Эти механизмы позволяют *H. pylori* выживать и реплицироваться в аутофагосоме [35].

Кроме того, хотя VacA вызывает аутофагию, *H. pylori* может уклоняться от процесса аутофагии, изменяя экспрессию различных микроРНК, включая MIR30B и MIR30D. Инфекция *H. pylori* может увеличивать экспрессию MIR30B в различных линиях клеток желудка (например, MIR30D в клетках AGS и GES1). И MIR30B, и MIR30D нацелены на несколько генов, участвующих в аутофагии, таких как *ATG12* и *BECN1*. Эти данные свидетельствуют о том, что СОЖ, инфицированная *H. pylori*, демонстрирует негативную регуляцию аутофагии посредством согласованного набора действий множества факторов вирулентности. Таким образом, *H. pylori*-опосредованная дефектная аутофагия связана с повышенным риском развития рака желудка.

По сравнению с эпителиальными клетками желудка эффекты индуцированной *H. pylori* аутофагии профессиональных фагоцитов намного сложнее из-за различий между используемыми линиями клеток и штаммами бактерий. Основная роль фагоцитов — обеспечить эффективное удаление вредных инородных частиц, бактерий и мертвых клеток. Продемонстрирована способность *H. pylori* задерживать фагоцитоз [34]. В отличие от эпителиальных клеток, и VacA, и CagA, и T4SS играют важную роль в аутофагии, обусловленной *H. pylori*. Исследования показали, что HP0421, холестерин- α -глюкозилтрансфераза, модулирует аутофагию и способствует выживанию бактерий в макрофагах за счет кластеризации липидных рафтов. Нарушенные липидные рафты вызывают меньшую интернализацию *H. pylori* и препятствуют слиянию аутофагосом с лизосомами. Также показано, что инфекция *H. pylori* может увеличивать экспрессию главного комплекса гистосовместимости II. Однако TLR4 играет негативную роль в созревании дендритных клеток костного мозга, ингибируя этот процесс [34].

Аутофагия все чаще признается в качестве жизненно важного пути защиты хозяина. Таким образом, неудивительно, что успешные внутриклеточные патогены эволюционируют, чтобы нарушить регуляцию аутофагии, внося свой вклад в патогенез

заболевания. *H. pylori* демонстрирует способность увеличивать свою внутриклеточную выживаемость и размножение с помощью ограниченного числа факторов вирулентности, примером чего являются многочисленные стратегии, которые эволюционировали для негативного регулирования аутофагии. Это, в свою очередь, увеличивает риск развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Тем не менее существуют расхождения в результатах исследований, вероятно, обусловленных использованием различных моделей клеток и/или бактериальных штаммов [34].

Одним из воздействий *H. pylori* на слизистую оболочку желудка является участие в активации окислительного метаболизма, ведущего к повреждению эпителиального барьера. С помощью окислительно-восстановительных реакций осуществляется энергетическое обеспечение жизнедеятельности клеток и регуляция жизненного цикла. Продукты окислительно-восстановительных реакций, воздействуя на уровне ферментных систем и генов-регуляторов, активируют клеточную пролиферацию, усиливают процесс запрограммированной клеточной гибели — апоптоз и повреждают носительницу генетической стабильности — ДНК. Нерепарируемые повреждения ДНК — мутации — во много раз повышают вероятность развития органических опухолей желудка. В живых организмах существуют четыре основные группы прооксидантных ферментативных систем, продуцирующих молекулы активных окислителей и способных вызвать окисление органических субстратов: ферментные системы генерирования супероксид-аниона (O_2^-), ферменты, образующие перекись водорода (H_2O_2), синтезирующие гипохлоридную кислоту (HOCL) и окись азота (NO). В процессе этих реакций в клетках образуются активные формы кислорода, такие как супероксид-анион (O_2^-), гидроксильный радикал (OH), гипохлорид-анион (OCL) и короткоживущие соединения — H_2O_2 и HOCL. Последние способны в присутствии ионов двухвалентного железа разлагаться с образованием гидроксильных радикалов. В соматических клетках организма образование активных форм кислорода происходит в митохондриях в количествах, необходимых для жизнеобеспечения. Нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты (Т-киллеры) могут генерировать активные формы кислорода, в больших количествах обладающие цитотоксичностью. Нейтрофилы являются основными «поставщиками» активных форм кислорода. При стимуляции нейтрофилов происходит «респираторный взрыв» — активация миелопероксидазы, увеличение потребления глюкозы, рост потребления кислорода, генерация супероксид-анион радикала, перекиси водорода, гидроксильного радикала и синглетного кислорода. В процессе эволюции клетками были выработаны защитные

механизмы для нейтрализации активных форм кислорода:

1. Обезвреживание активных форм кислорода супероксиддисмутазой (восстановление супероксид-аниона до перекиси водорода) и каталазой (расщепляет перекись водорода с образованием воды и кислорода).

2. Обезвреживание липидных радикалов путем взаимодействия с природным антиоксидантом *альфа*-токоферолом. Он работает как «ловушка радикалов», перехватывая неспаренный электрон.

3. Селенсодержащие глутатионпероксидазы катализируют реакцию восстановления глутатионом нестойких липидных гидропероксидов в стабильные соединения. Они способны утилизировать перекись водорода и пероксинитрит. У больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом всегда отмечается усиленное образование активных форм кислорода (АФК) в СОЖ. Есть различные мнения об источниках АФК, одни считают, что это инфильтрирующие СОЖ нейтрофилы и макрофаги, другие — что это клетки эпителия желудка.

В настоящий момент признано, что *H. pylori* запускает механизмы генерации АФК, а в дальнейшем подстегивает защитные механизмы макроорганизма, клетки которого и генерируют АФК. Стоит отметить, что при переходе гастрита из острого в хронический в составе инфильтрации собственной пластинки СОЖ значительно снижается количество нейтрофилов и макрофагов и преобладают лимфоциты и плазмозиты, при этом уровень генерации АФК не меняется. В случае успешной эрадикации снижается продукция АФК. *H. pylori* способна блокировать генерацию АФК в нейтрофилах хозяина и глютензависимые системы антиоксидантной защиты в слизистой оболочке. Это явление получило название иммунопареза при хеликобактерной инфекции. При совместном культивировании *H. pylori* с эпителиальными клетками желудка, т. е. в отсутствие макрофагов и нейтрофилов, наблюдалось усиление генерации АФК. Расшифровка генетического кода *H. pylori* показала, что микроорганизм является носителем генов, кодирующих широкий спектр ферментов окислительного метаболизма, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, нитроредуктаза, флаводоксиноксиоредуктаза. Энергия окислительно-восстановительных реакций используется микроорганизмом для осуществления физиологических функций, повышения устойчивости и выживания в агрессивных условиях желудка и нейтрализации цитотоксических факторов защиты макроорганизма. Однако одновременно они и составляют факторы патогенности самого микроба, т. к. АФК могут оказывать повреждающее воздействие на структуры СОЖ. Установлено, что АФК способна синтезировать сама *H. pylori*. Их образование выявлено преимущественно на наружной

мембране и жгутиковых структурах *H. pylori*. Таким образом, мембранные структуры *H. pylori* являются непосредственным источником образования АФК в СОЖ при хеликобактерном гастрите. При метаболизме мочевины уреазы приводит к повышению pH в микроокружении *H. pylori*. Взаимодействие двух ферментных систем может заключаться в совместной регуляции электрохимического градиента для оптимизации физиологических процессов в микроорганизмах и повышения их адаптационных свойств. Было доказано, что продукты взаимодействия двух ферментных систем — соединения типа монохлорамина (NH_2Cl), в большей степени, чем их предшественники (NH_3 и HOCl), обладают свойством повреждать ДНК. Высокая токсичность хлорамина обусловлена его способностью вызывать пероксидацию и растворение мембран. Взаимодействие этих ферментных систем позволяет микроорганизму перекрывать большой диапазон pH в своем микроокружении. В условиях кислой среды работает уреазы, ощелачивая среду, тогда как пероксидазы не работают. Щелочные значения pH также губительны для *H. pylori*, поэтому при $\text{pH} > 6$ включаются в работу оксидазные ферменты микроорганизма. Результатом является генерация свободного протона, закисляющего среду, но в то же время продуцируются АФК, которые могут повреждать окружающие ткани, нарушать процессы их обновления и генетическую целостность, вызывая перестройки ДНК в соматических клетках. Повышенный риск развития рака желудка при значении внутрижелудочного $\text{pH} > 4$ обусловлен также и менее эффективным в таких условиях функционированием антиоксидантных систем и более активным накоплением в СОЖ пероксинитритов, образование которых катализируется бактериальными ферментами *H. pylori*. Образование даже небольшого количества супероксидного аниона, гидроксильного радикала, гипохлоритов и пероксинитритов вблизи камбиальной зоны СОЖ создает микроокружение, способствующее канцерогенезу. Не исключено, что с различиями штаммов *H. pylori* генерировать АФК связаны различия в их способности индуцировать канцерогенез [36].

Сероводород (H_2S), газообразный биологический передатчик, участвует как в физиологических функциях желудочно-кишечного тракта, так и в его заболеваниях. Несколько исследований показали, что H_2S является эффективным поглотителем химически активных веществ, таких как активные формы кислорода, активные формы азота и перекись водорода [37]. Так как H_2S представляет собой небольшую липофильную молекулу, которая может легко проходить через клеточные мембраны, она может действовать как антиоксидант более эффек-

тивно в микроокружении, чем другие типичные поглотители, такие как глутатион. Более того, несколько исследований продемонстрировали цитопротекторные эффекты H_2S за счет улучшения апоптоза при окислительном стрессе. *H. pylori* модулирует эндогенные H_2 и производство S в клетках AGS. Таким образом, ученые установили, что H_2S может быть одной из биологически активных молекул, участвующих в биологических механизмах развития заболеваний желудка, включая атрофический гастрит [38]. Фермент уреазы, экспрессируемый различными растениями, грибами и бактериями, напрямую связан с фактором вирулентности многих бактерий, в том числе *H. pylori*. Уреазы *H. pylori* представляет собой никель-зависимый металлофермент, экспрессирующийся в ответ на агрессию окружающей среды, вызванную кислым pH желудка. Фермент способствует повышению pH желудочного сока за счет нейтрализации кислоты продуктами гидролиза мочевины. В то же время стандартные методы лечения инфекций *H. pylori* имеют ограничения, такие как повышение устойчивости бактерий к антибиотикам, используемым в клинической практике. В качестве стратегии разработки новых методов лечения ингибиторы уреазы оказались многообещающими с широким спектром химических соединений, включая натуральные, синтетические и полусинтетические продукты, которые должны быть исследованы и рассмотрены как новые лекарства [39].

В исследованиях зарубежных ученых было установлено, что *H. pylori* влияет не только на изменение эпителия, но и на увеличение нетипичных микроорганизмов желудка [40]. Было показано, что у инфицированных лиц увеличивается количество бактерий, принадлежащих к *Succinivibrio*, *Coriobacteriaceae*, *Enterococcaceae* и *Rikenellaceae*. Кроме того, исследования кишечной флоры показали, что у людей увеличилось количество *Candida glabrata* и других неклассифицированных грибов. Эти результаты связывают возможную роль *H. pylori*-ассоциированных изменений микробиоты кишечника при нарушении барьера слизистой оболочки кишечника и ранней стадии развития колоректальной карциномы. В целом, выявленные различия в бактериальном и грибковом составех предоставляют важную информацию, которая в конечном итоге может привести к разработке новых биомаркеров и более эффективных стратегий лечения.

Таким образом, освещены наиболее значимые и изученные звенья патогенеза инфекции *H. pylori*. Не подлежит сомнению одна из ключевых ролей данного патогена в развитии неоплазии желудка, что обуславливает необходимость активного выявления и проведения своевременной эрадикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова В. В., Синяков А. А. Влияние *Helicobacter pylori* на особенности цитокиновой регуляции при хроническом атрофическом гастрите // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 187–192. DOI 10.15789/2220-7619-ИОН-1167
2. Petryszyn P., Chapelle N., Matysiak-Budnik T. Gastric cancer: Where are we heading? // Digestive Diseases. 2020. Vol. 38. N 4. P. 280–285. DOI: 10.1159/000506509
3. Gonciarz W., Krupa A., Hinc K. et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and different *H. pylori* components on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells and fibroblasts // PLoS One. 2019. Vol. 14, N 8. P. e0220636. DOI: 10.1371/journal.pone.0220636
4. Iannone A., Giorgio F., Russo F. et al. New fecal test for non-invasive *Helicobacter pylori* detection: A diagnostic accuracy study // World J Gastroenterol. 2018. Vol. 24, N 27. P. 3021–3029. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.3021
5. de Korwin J. D., Ianiro G., Gibiino G., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017 // Helicobacter. 2017. Vol. 22. Suppl 1. Art. e12411. DOI: 10.1111/hel.12411
6. Pohl D., Keller P. M., Bordier V., Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing // World J Gastroenterol. 2019. Vol. 25, N 32. P. 4629–4660. DOI: 10.3748/wjg.v25.i32.4629
7. Bilgiler C., Stadlmann A., Makrithathis A. et al. Prospective multicentre clinical study on inter- and inpatient genetic variability for antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* // Clin. Microbiol. Infect. 2018. Vol. 24. P. 267–272. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.06.025
8. Franck C., Hoffmann A., Link A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among blood donors in Saxony-Anhalt, Germany — a region at intermediate risk for gastric cancer // Z. Gastroenterol. 2017. Vol. 55, N 7. P. 653–656. DOI: 10.1055/s-0043-106311
9. Moodley Y., Linz B., Bond R. P. et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man // PLoS Pathog. 2012. Vol. 8, N 5. P. e1002693. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002693
10. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis // Gastroenterology. 2017. Vol. 153, N 2. P. 420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
11. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V. et al. Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 47, N 7. P. 868–876. DOI: 10.1111/apt.14561
12. Smith S., Fowora M., Pellicano R. Infections with *Helicobacter pylori* and challenges encountered in Africa // World J Gastroenterol. 2019. Vol. 25, N 25. P. 3183–3195. DOI: 10.3748/wjg.v25.i25.3183
13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus report // Gut Liver. 2017. Vol. 66, N 1. P. 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
14. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M. *Helicobacter pylori* virulence genes // World J Gastroenterol. 2019. Vol. 25, N 33. P. 4870–4884. DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4870
15. Whitmire J. M., Merrell D. S. *Helicobacter pylori* Genetic Polymorphisms in Gastric Disease Development // Adv. Exp. Med. Biol. 2019. Vol. 1149. P. 173–194. DOI: 10.1007/5584_2019_365
16. Пегашева И. Л., Павлович И. М., Гордиенко А. В. Предикторы развития рака желудка: предраковые изменения слизистой оболочки желудка (кишечная метаплазия и дисплазия), факторы патогенности *Helicobacter pylori*

REFERENCES

1. Smirnova V. V., Sinjakov A. A. Influence of *Helicobacter pylori* on the features of cytokine regulation in chronic atrophic gastritis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (1): 187–192. (In Russian) DOI 10.15789/2220-7619-ИОН-1167
2. Petryszyn P., Chapelle N., Matysiak-Budnik T. Gastric cancer: Where are we heading? *Digestive Diseases*. 2020; 38 (4): 280–285. DOI: 10.1159/000506509
3. Gonciarz W., Krupa A., Hinc K. et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and different *H. pylori* components on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells and fibroblasts. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0220636. DOI: 10.1371/journal.pone.0220636
4. Iannone A., Giorgio F., Russo F. et al. New fecal test for non-invasive *Helicobacter pylori* detection: A diagnostic accuracy study. *World J Gastroenterol*. 2018; 24 (27): 3021–3029. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.3021
5. de Korwin J. D., Ianiro G., Gibiino G., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter*. 2017; 22 (Suppl 1): e12411. DOI: 10.1111/hel.12411
6. Pohl D., Keller P. M., Bordier V., Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (32): 4629–4660. DOI: 10.3748/wjg.v25.i32.4629
7. Bilgiler C., Stadlmann A., Makrithathis A. et al. Prospective multicentre clinical study on inter- and inpatient genetic variability for antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24: 267–272. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.06.025
8. Franck C., Hoffmann A., Link A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among blood donors in Saxony-Anhalt, Germany — a region at intermediate risk for gastric cancer. *Z Gastroenterol*. 2017; 55 (7): 653–656. DOI: 10.1055/s-0043-106311
9. Moodley Y., Linz B., Bond R. P. et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog*. 2012; 8 (5): e1002693. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002693
10. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153 (2): 420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
11. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V. et al. Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47 (7): 868–876. DOI: 10.1111/apt.14561
12. Smith S., Fowora M., Pellicano R. Infections with *Helicobacter pylori* and challenges encountered in Africa. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (25): 3183–3195. DOI: 10.3748/wjg.v25.i25.3183
13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus report. *Gut Liver*. 2017; 66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
14. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (33): 4870–4884. DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4870
15. Whitmire J. M., Merrell D. S. *Helicobacter pylori* Genetic Polymorphisms in Gastric Disease Development. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1149: 173–194. DOI: 10.1007/5584_2019_365
16. Pegasheva I. L., Pavlovich I. M., Gordienko A. V. Predictors for gastric cancer: precancerous changes of the gastric mucosa (intestinal metaplasia and dysplasia), factors of pathogenicity *Helicobacter pylori* (Cag A, Vac A). *Bulletin*

- (Cag A, Vac A) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017. Т. 4, № 60. С. 147–152.
17. Fann J. C., Chiang T. H., Yen A. M. et al. Personalized risk assessment for dynamic transition of gastric neoplasms // *J. Biomed. Sci.* 2018. Vol. 25, N 1. P. 84. DOI: 10.1186/s12929-018-0485-6
 18. Павлович И. М., Гордиенко А. В., Альпер Г. А., Лавренчук Д. В. Активность и степень хронизации процесса в слизистой оболочке желудка у больных с различными типами хронического гастрита // *Врач-аспирант.* 2012. Т. 53, № 4.3. С. 475–480.
 19. Павлович И. М., Голофеевский В. Ю., Калиновский В. П. Хронический атрофический гастрит: особенности морфологической структуры и пепсинообразующей функции // *Вопросы онкологии.* 2006. Т. 52, № 3. С. 353–356.
 20. Farzi N., Yadegar A., Aghdaei H. A., Yamaoka Y., RezaZali M. Genetic diversity and functional analysis of oipA gene in association with other virulence factors among *Helicobacter pylori* isolates from Iranian patients with different gastric diseases // *Infect. Genet. Evol.* 2018. Vol. 60. P. 26–34. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.02.017
 21. Teymournejad O., Mobarez A. M., Hassan Z. M., Talebi Bezmin Abadi A. Binding of the *Helicobacter pylori* OipA causes apoptosis of host cells via modulation of Bax/Bcl-2 levels // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, N 1. P. 8036. DOI: 10.1038/s41598-017-08176-7
 22. Баранская Е. Н., Ивашкин В. Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2002. Т. 12, № 3: 7–14.
 23. Šterbenc A., Poljak M., Zidar N., Luzar B., Homan M. Prevalence of the *Helicobacter pylori* homA and homB genes and their correlation with histological parameters in children // *Microb. Pathog.* 2018. Vol. 125. P. 26–32. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.09.005
 24. Takahashi-Kanemitsu A., Knight C. T. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis // *Cell. Mol. Immunol.* 2020. Vol. 17, N 1. P. 50–63. DOI: 10.1038/s41423-019-0339-5
 25. Backert S., Blaser M. J. The Role of CagA in the Gastric Biology of *Helicobacter pylori* // *Cancer Res.* 2016. Vol. 76, N 14. P. 4028–4031. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1680
 26. McClain M. S., Beckett A. C., Cover T. L. *Helicobacter pylori* Vacuolating Toxin and Gastric Cancer // *Toxins (Basel).* 2017. Vol. 9, N 10. P. 316. DOI: 10.3390/toxins9100316
 27. Alam J., Sarkar A., Karmakar B. C. et al. Novel virulence factor dupA of *Helicobacter pylori* as an important risk determinant for disease manifestation: An overview // *World J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 26, N 32. P. 4739–4752. DOI: 10.3748/wjg.v26.i32.4739
 28. Codolo G., Toffoletto M., Chemello F. et al. *Helicobacter pylori* Dampens HLA-II Expression on Macrophages via the Up-Regulation of miRNAs Targeting CIITA // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 10. P. 2923. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02923
 29. Dávila-Collado R., Jarquín-Durán O., Dong L. T., Espinoza J. L. Epstein-Barr virus and *Helicobacter Pylori* Co-Infection in Non-Malignant Gastroduodenal Disorders // *Pathogens.* 2020. Vol. 9, N 2. P. 104. DOI: 10.3390/pathogens9020104
 30. Sharafutdinov I., Backert S., Tegtmeyer N. Cortactin: A Major Cellular Target of the Gastric Carcinogen *Helicobacter pylori* // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12, N 1. P. 159. DOI: 10.3390/cancers12010159
 31. Lam W. W., Sun K., Zhang H., Au S. W. Crystal Structure of Flagellar Export Chaperone FliS in Complex With Flagellin and HP1076 of *Helicobacter pylori* // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 19, N 11. P. 787. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00787
 17. Fann J. C., Chiang T. H., Yen A. M. et al. Personalized risk assessment for dynamic transition of gastric neoplasms. *J Biomed Sci.* 2018; 25 (1): 84. DOI: 10.1186/s12929-018-0485-6
 18. Pavlovich I. M., Gordienko A. V., Al'per G. A., Lavrenchuk D. V. Potency and chronic process in the mucosa of the stomach for patients with various types of chronic gastritis. *Vrach-aspirant.* 2012; 53 (4.3): 475–480. (In Russian)]
 19. Pavlovich I. M., Golofeevskij V. Ju., Kalinovskij V. P. Activity and degree of chronicity of the process in the gastric mucosa in patients with various types of chronic gastritis Chronic atrophic gastritis: features of the morphological structure and pepsin-forming function. *Voprosy Onkologii.* 2006; 52 (3): 353–356. (In Russian)
 20. Farzi N., Yadegar A., Aghdaei H. A., Yamaoka Y., RezaZali M. Genetic diversity and functional analysis of oipA gene in association with other virulence factors among *Helicobacter pylori* isolates from Iranian patients with different gastric diseases. *Infect Genet Evol.* 2018; 60: 26–34. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.02.017
 21. Teymournejad O., Mobarez A. M., Hassan Z. M., Talebi Bezmin Abadi A. Binding of the *Helicobacter pylori* OipA causes apoptosis of host cells via modulation of Bax/Bcl-2 levels. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 8036. DOI: 10.1038/s41598-017-08176-7
 22. Baranskaya E. N., Ivashkin V. T. Clinical spectrum of pre-cancerous pathology of the stomach. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2002; 12 (3): 7–14. (In Russian)
 23. Šterbenc A., Poljak M., Zidar N., Luzar B., Homan M. Prevalence of the *Helicobacter pylori* homA and homB genes and their correlation with histological parameters in children. *Microb Pathog.* 2018; 125: 26–32. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.09.005
 24. Takahashi-Kanemitsu A., Knight C.T. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17 (1): 50–63. DOI: 10.1038/s41423-019-0339-5
 25. Backert S., Blaser M. J. The Role of CagA in the Gastric Biology of *Helicobacter pylori*. *Cancer Res.* 2016; 76 (14): 4028–4031. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1680
 26. McClain M. S., Beckett A. C., Cover T. L. *Helicobacter pylori* Vacuolating Toxin and Gastric Cancer. *Toxins (Basel).* 2017; 9 (10): 316. DOI: 10.3390/toxins9100316
 27. Alam J., Sarkar A., Karmakar B. C. et al. Novel virulence factor dupA of *Helicobacter pylori* as an important risk determinant for disease manifestation: An overview. *World J Gastroenterol.* 2020; 26 (32): 4739–4752. DOI: 10.3748/wjg.v26.i32.4739
 28. Codolo G., Toffoletto M., Chemello F. et al. *Helicobacter pylori* Dampens HLA-II Expression on Macrophages via the Up-Regulation of miRNAs Targeting CIITA. *Front Immunol.* 2020; 10: 2923. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02923
 29. Dávila-Collado R., Jarquín-Durán O., Dong L. T., Espinoza J. L. Epstein-Barr virus and *Helicobacter Pylori* Co-Infection in Non-Malignant Gastroduodenal Disorders. *Pathogens.* 2020; 9 (2): 104. DOI: 10.3390/pathogens9020104
 30. Sharafutdinov I., Backert S., Tegtmeyer N. Cortactin: A Major Cellular Target of the Gastric Carcinogen *Helicobacter pylori*. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (1): 159. DOI: 10.3390/cancers12010159
 31. Lam W. W., Sun K., Zhang H., Au S. W. Crystal Structure of Flagellar Export Chaperone FliS in Complex With Flagellin and HP1076 of *Helicobacter pylori*. *Front Microbiol.* 2020; 19 (11): 787. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00787

32. Leite M., Marques M. S., Melo J. et al. Helicobacter Pylori Targets the EPHA2 Receptor Tyrosine Kinase in Gastric Cells Modulating Key Cellular Functions // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 2. P. 513. DOI: 10.3390/cells9020513
33. Roncarati D., Scarlato V. The interplay between two transcriptional repressors and chaperones orchestrates Helicobacter pylori heat-shock response // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N 6. P. 1702. DOI: 10.3390/ijms19061702
34. Sit W. Y., Chen Y. A., Chen Y. L., Lai C. H., Wang W. C. Cellular evasion strategies of Helicobacter pylori in regulating its intracellular fate // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020. Vol. 101. P. 59–67. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.01.007
35. El-Zimaity H. M., Ota H., Graham D. Y., Akamatsu T., Katsuyama T. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma // *Cancer*. 2002. Vol. 94, N 5. P. 1428–1436. DOI: 10.1002/cncr.10375
36. Хомерики С. Г. Роль H. pylori в механизмах развития окислительного стресса в слизистой оболочке желудка // *Альманах клинической медицины*. 2006. Т. 14. С. 135–143.
37. Murphy B., Bhattacharya R., Mukherjee P. Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease // *The FASEB Journal*. 2019. Vol. 33, N 12. P. 13098–13125. DOI: 10.1096/fj.201901304R
38. Kawahara Y., Hirashita Y., Tamura C. Helicobacter pylori infection modulates endogenous hydrogen sulfide production in gastric cancer AGS cells // *Helicobacter*. 2020. Vol. 25, N 5. P. e12732. DOI: 10.1111/heal.12732
39. Fiori-Duarte A. T., Rodrigues R. P., Kitagawa R. R., Kawano D. F. Insights into the Design of Inhibitors of the Urease Enzyme — A Major Target for the Treatment of Helicobacter pylori Infections // *Curr. Med. Chem.* 2020. Vol. 27, N 23. P. 3967–3982. DOI: 10.2174/0929867326666190301143549
40. Dash N. R., Khoder G., Nada A. M. Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 6. P. e0218274. DOI: 10.1371/journal.pone.0218274
32. Leite M., Marques M. S., Melo J. et al. Helicobacter Pylori Targets the EPHA2 Receptor Tyrosine Kinase in Gastric Cells Modulating Key Cellular Functions. *Cells*. 2020; 9 (2): 513. DOI: 10.3390/cells9020513
33. Roncarati D., Scarlato V. The interplay between two transcriptional repressors and chaperones orchestrates Helicobacter pylori heat-shock response. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (6): 1702. DOI: 10.3390/ijms19061702
34. Sit W. Y., Chen Y. A., Chen Y. L., Lai C. H., Wang W. C. Cellular evasion strategies of Helicobacter pylori in regulating its intracellular fate. *Semin Cell Dev Biol*. 2020; 101: 59–67. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.01.007
35. El-Zimaity H. M., Ota H., Graham D. Y., Akamatsu T., Katsuyama T. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. *Cancer*. 2002; 94 (5): 1428–1436. DOI: 10.1002/cncr.10375
36. Homeriki S. G. The role of H. pylori in the mechanisms of development of oxidative stress in the gastric mucosa. *Almanac of Clinical Medicine*. 2006; 14: 135–143. (In Russian)
37. Murphy B., Bhattacharya R., Mukherjee P. Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease. *The FASEB Journal*. 2019; 33 (12): 13098–13125. DOI: 10.1096/fj.201901304R
38. Kawahara Y., Hirashita Y., Tamura C. Helicobacter pylori infection modulates endogenous hydrogen sulfide production in gastric cancer AGS cells. *Helicobacter*. 2020; 25 (5): e12732. DOI: 10.1111/heal.12732
39. Fiori-Duarte A. T., Rodrigues R. P., Kitagawa R. R., Kawano D. F. Insights into the Design of Inhibitors of the Urease Enzyme — A Major Target for the Treatment of Helicobacter pylori Infections. *Curr Med Chem*. 2020; 27 (23): 3967–3982. DOI: 10.2174/0929867326666190301143549
40. Dash N. R., Khoder G., Nada A. M. Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition. *PLoS One*. 2019; 14 (6): e0218274. DOI: 10.1371/journal.pone.0218274

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Альпер Григорий Александрович — канд. мед. наук, старший ординатор клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6 лит. Ж, ORCID: 0000-0003-4131-9555, eLibrary SPIN: 9778-1463, Author ID: 1026222, e-mail: grizhic@mail.ru

Павлович Игорь Михайлович — докт. мед. наук, профессор, доцент кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6 лит. Ж, ORCID: 0000-0001-8669-5322, eLibrary SPIN: 3658-9191, Author ID: 870123, e-mail: ipavlovich12@mail.ru

Чумак Борис Анатольевич — канд. мед. наук, доцент, временно исполняющий обязанности начальника кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6 лит. Ж, ORCID: 0000-0002-5010-7661, eLibrary SPIN: 1973-6961, Author ID: 475379, Scopus Author ID: 475379, e-mail: chumak-ba@mail.ru

Автор, ответственный за переписку

Альпер Григорий Александрович
e-mail: grizhic@mail.ru

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declared no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Al'per Grigoriy A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Senior resident of the Hospital Therapy Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0003-4131-9555, eLibrary SPIN: 9778-1463, Author ID: 1026222, e-mail: grizhic@mail.ru

Pavlovich Igor' M. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Associate Professor of the Hospital Therapy Department of the S. M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0001-8669-5322, eLibrary SPIN: 3658-9191, Author ID: 870123, e-mail: ipavlovich12@mail.ru

Chumak Boris A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor, acting Head of the Hospital Therapy Department of the S. M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-5010-7661, eLibrary SPIN: 1973-6961, Author ID: 475379, Scopus Author ID: 475379, e-mail: chumak-ba@mail.ru

Corresponding author

Al'per Grigoriy A.
e-mail: grizhic@mail.ru

РОДЫ ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДОВЫЕ ПУТИ ПРИ НАЛИЧИИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ДВУХ ОПЕРАЦИЙ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г. А. Морозова¹, С. В. Годунова¹, Ю. Е. Тихонов¹, В. М. Болотских^{1,2}

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 9», г. Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

VAGINAL BIRTH WITH A SCAR ON THE UTERUS AFTER TWO CESAREAN SECTIONS: MODERN VIEWS AND CLINICAL CASE

G. A. Morozova¹, S. V. Godunova¹, Y. E. Tikhonov¹, V. M. Bolotskikh^{1,2}

¹ Maternity Hospital N 9, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Известный факт, что для женщин, имеющих два кесаревых сечения в анамнезе, метод выбора родоразрешения — повторное чревосечение. Отличительной особенностью современного оперативного акушерства является увеличение числа повторных кесаревых сечений, показанием к которым более чем в 53% случаев, по данным анализа работы СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9» за 2020 г., является рубец на матке. Беременность и роды при тазовом предлежании плода — еще одна из проблем современного акушерства. Роды с тазовым предлежанием всегда являются поводом для дискуссий о тактике ведения беременности и родоразрешения женщин с данной патологией. В настоящей статье рассматривается клинический случай родов через естественные родовые пути в чистом ягодичном предлежании плода у женщины с рубцом на матке после двух операций кесарева сечения. Приведены случаи успешных вагинальных родов пациенток, имеющих в анамнезе две операции кесарева сечения, в разных стационарах. Опыт реализации вагинальных родов у пациенток с рубцом на матке после двух операций кесарева сечения открывает новые возможности для снижения оперативной активности в акушерских стационарах, что позволит снизить количество интраоперационных и периоперационных осложнений, а также гнойно-септических осложнений в позднем послеоперационном периоде. Например, в развитых странах попытка родов через естественные родовые пути у беременных с рубцом на матке после операций кесарева сечения давно не является неоправданным риском, а, наоборот, считается наиболее благоприятным исходом (библ.: 8 ист.).

Ключевые слова: естественные роды с рубцом на матке, кесарево сечение, риск, рубец на матке после двух операций кесарева сечения, чистое ягодичное предлежание плода, роды, рубец на матке.

Для цитирования: Морозова Г. А., Годунова С. В., Тихонов Ю. Е., Болотских В. М. Роды через естественные родовые пути при наличии рубца на матке после двух операций кесарева сечения: современные взгляды и клинический случай // Клиническая патофизиология. 2021. Т. 27, № 2. С. 35–38.

Abstract. Two cesarean sections in the anamnesis is an indication for a cesarean section. The article presents the case of vaginal birth in frank breech presentation with a 2 postcesarean section uterine scar. The distinguishing feature of present-day surgical obstetrics is the rising number of cesarean resections, the indication for which is an uterine scar in more than 53% of cases. Pregnancy and childbirth in the breech position is one of the problems of modern obstetrics. We also provide an overview of vaginal birth after 2 cesarean sections cases described in the literature. Further experience of such birth may change obstetrics tactics and help to reduce operational activity. This will reduce the number of intraoperative and perioperative complications, as well as the number of purulent-septic complications in the late postoperative period. In developed countries the attempts of vaginal delivery after cesarean section are not an unjustified risk, but considered the most favorable outcome (bibliography: 8 refs).

Key words: cesarean section, childbirth, clean breech presentation, two post cesarean section uterine scar, risk, vaginal birth with scar after cesarean section, uterine scar.

Citation: Morozova G. A., Godunova S. V., Tikhonov Y. E., Bolotskikh V. M. Vaginal birth with a scar on the uterus after two cesarean sections: modern views and clinical case. *Clinical Pathophysiology*. 2021; 27 (2): 35–38.

Статья поступила в редакцию 22.01.2022 г.

Article received 22.01.2022.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота родоразрешения путем операции кесарева сечения неуклонно возрастает и в настоящее время составляет более 23% в год [1].

Частота выполнения данной операций в России составляет 29,4% в 2018 г., а в некоторых акушерских стационарах — более 30–40% от общего числа родов [2, 3]. В 60% случаев такие операции проводились у первородящих женщин [4].

При анализе оперативной деятельности в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9» за 2019 г. наличие рубца на матке является одним из ведущих показаний для повторной операции кесарева сечения.

Известно, что каждая последующая операция опасна интра- и послеоперационными осложнениями, а также является технически более сложной, материнская заболеваемость при последующих операциях в 3–4 раза выше, чем при родах через естественные родовые пути [2].

По данным анализа работы СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9» в 2019 г., каждая третья женщина с зарегистрированным гнойно-септическим заболеванием перенесла повторное кесарево сечение. Это доказывает высокий риск послеоперационных осложнений.

Наличие рубца на матке после операции кесарева сечения и, как следствие, возрастающая частота этих операций создают ведущую в современном акушерстве проблему — ведение беременности у таких пациенток и выбор метода родоразрешения для них.

Несмотря на то что в отечественных Клинических рекомендациях рубец после 2 и более оперативных вмешательств на матке служит показанием к будущей операции [2–4], в течение последних десятилетий появляются исследования, демонстрирующие возможность вагинального родоразрешения при рубце на матке после 2 и более операций кесарева сечения.

**ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ РОДОВ
ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДОВЫЕ ПУТИ С РУБЦОМ
НА МАТКЕ ПОСЛЕ ДВУХ ОПЕРАЦИЙ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

В 2010 г. опубликованы результаты систематических обзоров с метаанализом, проведенным в Англии. Проанализирована частота успешных случаев и неблагоприятных исходов при естественных родах у женщин с 1 кесаревым сечением в анамнезе (первая группа) в сравнении с исходами при естественных родах у женщин с рубцом на матке после 2 кесаревых сечений (вторая группа).

Сравнительный анализ исследуемых групп показал: частота успешных случаев вагинальных родов составляет 76,5% против 71,1%; частота раз-

рывов матки — 0,72% против 1,59%; частота гистерэктомий — 0,19% против 0,56% в первой и второй группах соответственно [5, 6].

В отечественной литературе доступны к изучению несколько работ, описывающих успешные вагинальные роды у женщин, имеющих 2 кесаревых сечения в анамнезе. По данным Л. Е. Петровой, с 1997 по 2006 г. на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16» произошло 23 случая успешных вагинальных родов при наличии рубца на матке после 2 операций кесарева сечения и 1 случай при наличии 3 кесаревых сечений в анамнезе.

Более подробно описан случай родов через естественные родовые пути у женщины с рубцом на матке после 3 операций. Давность рубцов составила 12, 10 и 3 года. Показанием к первым 2 операциям были крупные размеры плода и несоответствие между размерами головки плода и тазом матери, третья операция — малое кесарево сечение. Пациентка не обследована. Поступила в активной фазе родов с раскрытием маточного зева 6 см. Вес ребенка 3990 г, оценка по Апгар 8–9 баллов, при ручном обследовании полости матки рубец определялся как состоятельный [7].

В 2014 г. в условиях родового отделения ГБУЗ РК «РКБ имени Н. А. Семашко» было проведено 7 вагинальных родов у пациенток с рубцами на матке после 2 операций кесарева сечения. Обстоятельствами, при которых реализовалась попытка родов через естественные родовые пути, стали: категорический отказ женщины от оперативного родоразрешения — 4 пациентки, а также поступление в родовое отделение в периоде потуг — 3 пациентки. Во всех проанализированных случаях начало родовой деятельности было спонтанным. У 6 пациенток роды завершились рождением живого плода (оценка состояния новорожденного по шкале Апгар в среднем составила на 1-й мин 8 баллов, на 5-й мин — 9 баллов). Одна женщина родоразрешилась мертвым плодом, смерть которого была диагностирована в антенатальном периоде [8].

Исходя из данных работ существует возможность ведения родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке после 2 операций кесарева сечения.

**Клинический случай родов через
естественные родовые пути с рубцом
на матке после двух операций кесарева
сечения в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9»**

В апреле 2020 г. в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9» произошли роды через естественные родовые пути в чистом ягодичном предлежании плода у женщины с рубцом на матке после 2 операций кесарева сечения.

Пациентка Н. 33 лет поступила в родильный дом 15.04.2020 г. в 18:10 с диагнозом: беременность

40 нед 2 дня. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА). Рубец на матке после 2 операций кесарева сечения. Тазовое предлежание плода. Анемия беременных I ст.

Из анамнеза известно: беременность — 5-я, роды — 3-и. Первая беременность в 2004 г. закончилась медикаментозным абортom без осложнений, 2-я беременность в 2009 г. — экстренным кесаревым сечением. Показанием к операции послужила начавшаяся внутриматочная гипоксия плода, родилась живая девочка 2750 г, 53 см. Послеоперационный период протекал без особенностей. Третья беременность через 5 лет в 2014 г. закончилась оперативным путем в экстренном порядке, показание к кесареву сечению — также начавшаяся внутриматочная гипоксия плода, родилась живая девочка 3100 г, 51 см. Послеоперационный период протекал без особенностей. Далее, в 2019 г., — неразвивающаяся беременность раннего срока, выполнено *abrasio cavi uteri*. Настоящая беременность (5-я) протекала без значимых осложнений.

Женщина своевременно встала на учет в 5/6 нед беременности. За беременность осмотрена необходимыми специалистами; терапевтом и гематологом поставлен диагноз анемия беременных; женщина получила антианемическую терапию с положительным эффектом.

Пациентка Н. находилась на отделении патологии беременности № 1, где была полностью обследована. По данным УЗИ от 16.04.2020 г.: чистое ягодичное предлежание плода, предполагаемый вес плода 2800 г, ангидрамнион, толщина миометрия в проекции рубца на матке 1,9–1,9–1,8 мм. 16.04.2020 г. беременная консультативно осмотрена. С учетом наличия рубца на матке после 2 операций кесарева сечения, а также чистого ягодичного предлежания плода женщине предложено родоразрешение оперативным путем в плановом порядке.

Беременная от операции кесарева сечения отказалась и категорически настояла на выписке из стационара. С женщиной неоднократно были проведены беседы о возможных рисках разрыва матки, антенатальной гибели плода. 16.04.2020 г. в 18:10 по категорическому настоянию женщины она была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями госпитализации в стационар для планового родоразрешения путем операции кесарева сечения.

18.04.2020 г. в 13:40, пациентка Н. поступила в родильное отделение с диагнозом: роды 3-и срочные на сроке 40 нед 5 дней. II период родов. Чистое

ягодичное предлежание плода. ОАГА. Рубец на матке после 2 операций кесарева сечения в 2009 г. и в 2014 г. Указывает, что схватки начались в 11:30 18.04.2020 г., через 2 ч от начала схваток, в 13:30, излились околоплодные воды, окрашенные меконием.

При осмотре ягодицы плода на тазовом дне. Схватки потужного характера через 1–2 мин по 45–50 с. 18.04.2020 г. в 13:50 после произведенной перинеотомии и оказания пособия по Овсянову родилась живая доношенная девочка в чисто-ягодичном предлежании без врожденных пороков развития массой 2880, ростом 51 см, 8–9 баллов по шкале Апгар. Через 5 мин самопроизвольно отделилась плацента и выделился послед без дефектов плацентарной ткани, оболочки все. Кровопотеря 100,0 мл.

Учитывая наличие рубца на матке после 2 операций кесарева сечения, произведена операция ручное обследование полости матки. Плацентарная площадка определяется по передней стенке матки, стенки матки гладкие, целы. Пальпируются два самостоятельных линейных рубца в нижнем сегменте матки. Кровопотеря 100,0 мл. Далее произведены осмотр и ушивание мягких родовых путей. Общая кровопотеря составила 250 мл. Через 2 ч в удовлетворительном состоянии родильница переведена в физиологическое послеродовое отделение.

Послеродовый период протекал без особенностей, пациентка выписана на 5-е сут в удовлетворительном состоянии для наблюдения в женской консультации по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С рубцом на матке после 2 операций кесарева сечения возможны вагинальные роды, причем в тазовом предлежании.

Такие роды являются родами высокого риска, о которых необходимо заранее информировать пациентку, иметь подготовленных специалистов. Приведенный случай родов в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9» является больше исключением и не представляет собой руководство к действию. Однако, учитывая мировой опыт, а также приведенные в настоящей статье данные, считаем возможной в дальнейшем разработку рекомендаций по ведению беременности и родов с рубцом на матке после 2 операций кесарева сечения. Также важно отметить, что нельзя забывать как о рисках таких родов, так и о рисках повторных операций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vogel J. P., Betrán A. P., Vindeoghel N. et al. WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Use of the Robson classification to assess caesarean

REFERENCES

1. Vogel J. P., Betrán A. P., Vindeoghel N. et al. WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Use of the Robson classification to assess caesarean

- section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys // *Lancet Global Health*. 2015. Vol. 3, N 5. P. 260–270. DOI: 10.1016/s2214-109x(15)70094-x
2. Айламазян Э. К. *Акушерство: учебник*. 10-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 768 с.
 3. Серов В. Н., Адамян Л. В., Филиппов О. С. и др. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода. Клинические рекомендации (протокол). М., 2014. 44 с.
 4. Кан Н. Е., Шмаков Р. Г., Кесова М. И. и др. Самопроизвольное родоразрешение пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения. Клинический протокол // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 12. С. 12–19.
 5. Habak P. J., Kole M. Pregnancy. Vaginal burn after cesarean Delivery (VBAC). In: *SourceStatPearls* (Electronic Resource). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.
 6. Tahseen S., Griffiths M. Vaginal birth after two caesarean sections (VBAC-2) — a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010. Vol. 117, N 1. P. 5–19.
 7. Петрова Л. Е. Опыт работы по ведению беременности и родов с рубцом на матке в родильном доме № 16 Санкт-Петербурга (с 1997 по 2006 год) // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010. Т. 59, № 3. С. 33–43.
 8. Могоровская А. В., Бабич Т. Ю., Полищук В. В. Опыт ведения вагинальных родов с двумя рубцами на матке после операции кесарева сечения в Крымском перинатальном центре. В сб.: *Камаев И. А., Ананьин С. А.*, ред. Актуальные проблемы управления здоровьем населения. Нижний Новгород 20–22 мая 2016 г. 2016. Вып. 9. С. 16–21.
 9. section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Global Health*. 2015; 3 (5): 260–270. DOI: 10.1016/s2214-109x(15)70094-x
 10. Aylamazyan E. K. *Obstetrics: Textbook*. 10th ed., refined. and add. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2019. 768 p. (In Russian)
 11. Serov V. N., Adamyan L. V., Filippov O. S. et al. Cesarean section. Indications, methods of anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, management of the postoperative period. Clinical guidelines (protocol). Moscow; 2014. 44 p. (In Russian)
 12. Kan N. E., Shmakov R. G., Kesova M. I. et al. Spontaneous delivery of patients with a uterine scar after caesarean section. Clinical Protocol. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (12): 12–19.
 13. Habak P. J., Kole M. Pregnancy. Vaginal burn after cesarean Delivery (VBAC). In: *SourceStatPearls* (Electronic Resource). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
 14. Tahseen S., Griffiths M. Vaginal birth after two caesarean sections (VBAC-2) — a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010; 117 (1): 5–19.
 15. Petrova L. E. Experience in managing pregnancy and childbirth with a scar on the uterus in the maternity hospital N. 16 of St. Petersburg (from 1997 to 2006). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2010; 59 (3): 33–43. (In Russian)
 16. Mogorovskaya A. V., Babich T. Yu., Polishchuk V. V. Experience in vaginal delivery with two scars on the uterus after caesarean section in the Crimean perinatal center. In: *Kamaev I. A., Ananyin S. A.*, ed. *Actual problems of public health management*. Nizhny Novgorod May 20–22, 2016. 2016. Issue. 9. P. 16–21. (In Russian)

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Галина Александровна — врач акушер-гинеколог, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9», 196158, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Орджоникидзе, д. 47, e-mail: morozovaga@list.ru

Годунова Светлана Викторовна — врач акушер-гинеколог, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9», 196158, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Орджоникидзе, д. 47, e-mail: svetikgodynova@gmail.com

Тихонов Юрий Евгеньевич — врач акушер-гинеколог, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9», 196158, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Орджоникидзе, д. 47

Болотских Вячеслав Михайлович — докт. мед. наук, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 9», 196158, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Орджоникидзе, д. 47, Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В. О., д. 8а, e-mail: docgin@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку

Морозова Галина Александровна

Контактный тел.: +7(904)6044590

e-mail: morozovaga@list.ru

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declared no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Morozova Galina A. — obstetrician-gynecologist, Maternity Hospital N 9, 47, Ordzhonikidze street, Saint Petersburg, Russia, 196158, e-mail: morozovaga@list.ru

Godunova Svetlana V. — obstetrician-gynecologist, Maternity Hospital N 9, 47, Ordzhonikidze street, Saint Petersburg, Russia, 196158, e-mail: svetikgodynova@gmail.com

Tikhonov Yuri E. — obstetrician-gynecologist, Maternity Hospital N 9, 47, Ordzhonikidze street, Saint Petersburg, Russia, 196158, e-mail: tikhonov23@mail.ru

Bolotskikh Vyacheslav M. — M. D., D. Sc. (Medicine), chief doctor of the Maternity Hospital N 9, 47, Ordzhonikidze street, Saint Petersburg, Russia, 196158, Saint Petersburg State University, Medical faculty, bld. 8A, 21 line V. O., Saint Petersburg, Russia, 199106, e-mail: docgin@yandex.ru

Corresponding author

Morozova Galina A.

Contact phone: +7(904)6044590

e-mail: morozovaga@list.ru

СЛУЧАЙ СЕЛЕКТИВНОГО ДЕФИЦИТА ИММУНОГЛОБУЛИНА А, СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, С РАЗБОРОМ ЕГО ВОЗМОЖНОГО ПАТОГЕНЕЗА

А. С. Прилуцкий

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, Донецкая Народная Республика

IMMUNOGLOBULIN A SELECTIVE DEFICIENCY CASE COMBINED WITH ALLERGIC PATHOLOGY AND ANALYSIS OF ITS POSSIBLE PATHOGENESIS

A. S. Prilutskii

Maxim Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic

Резюме. Селективный дефицит иммуноглобулина А является одной из врожденных ошибок иммунитета и очень часто встречается в практике врачей-аллергологов и иммунологов, сопровождаясь во многих случаях проявлениями аллергических заболеваний. Проведен анализ клинического случая селективного дефицита иммуноглобулина А, сочетающегося с наличием рецидивирующего атопического дерматита и аллергического риноконъюнктивита у ребенка 5 лет. Первые проявления атопического дерматита были зарегистрированы на 3-й день введения прикорма (в 6 мес) в виде пюре яблоко-персик в минимальных дозах с постепенным увеличением объема. После проведенной коррекции питания с исключением данного пюре и назначения антигистаминных препаратов с местной терапией зуд и высыпания уменьшились и через 3 дня исчезли. Впоследствии обострения атопического дерматита рецидивировали. С момента поступления в детский коллектив пациент начал часто болеть респираторными инфекциями. В течение одного года переносил по 6–7 интеркуррентных инфекций. В анамнезе зарегистрированы 2 отита в течение 2 лет посещения детского коллектива. В последнее время зарегистрированы неоднократные обострения ринита и конъюнктивита. Периодически жалуется на боли в области живота, диарею. При обследовании диагностирован селективный дефицит иммуноглобулина А с резким снижением секреторного иммуноглобулина А. В сыворотке крови обнаружены повышение иммуноглобулина Е, интерлейкинов-4, 5, снижение интерлейкина-10, повышение специфических антител класса селективного иммуноглобулина Е к пищевым и бытовым аллергенам. Проведен патофизиологический анализ данного случая с учетом возможных механизмов его развития и факторов иммунореактивности, которые могут обуславливать сочетанные проявления атопии и повышенной чувствительности ребенка к инфекционным заболеваниям (табл.: 3, библи.: 28 ист.).

Ключевые слова: аллергия, врожденные ошибки иммунитета, гуморальный иммунитет, иммуноглобулины класса Е, иммунодефицит, интерлейкин, секреторный иммуноглобулин А, селективный дефицит иммуноглобулина А.

Для цитирования: Прилуцкий А. С. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, сочетающегося с аллергической патологией, с разбором его возможного патогенеза // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 39–46.

Статья поступила в редакцию 15.01.2022 г.

Abstract. Immunoglobulin A selective deficiency is one of the inborn errors of immunity. It is very common in allergists and immunologists practice and accompanied by the allergic diseases manifestations in many cases. The analysis of a clinical case of immunoglobulin A selective deficiency combined with the presence of recurrent atopic dermatitis and allergic rhinoconjunctivitis in a 5-year-old child was carried out. The first atopic dermatitis manifestations were recorded at the age of 6 months on the 3rd day of the complementary feeding introduction in the form of apple-peach puree minimal doses with a gradual volume increase. After the nutrition correction with the exclusion of this puree and the appointment of antihistamine drugs and local therapy, itching and rashes decreased and disappeared in 3 days. Subsequently, exacerbation's of atopic dermatitis recurred. The patient began to suffer from frequent respiratory infections when he entered the children's team. Within one year he endured about 6–7 intercurrent infections. The patient has a history of 2 otitis media during 2 years of visiting the children's team. Recently, repeated exacerbations of rhinitis and conjunctivitis have been noted. The patient periodically complains of abdominal pain and diarrhea. Examination revealed immunoglobulin A selective deficiency with a sharp decrease in secretory immunoglobulin A. Blood serum showed an increase in immunoglobulin E, interleukins-4, -5 a decrease in interleukin-10, and an increase in selective immunoglobulin E to food and household allergens. A pathophysiological analysis of this case was carried out. The possible mechanisms of its development and factors of immunoreactivity that can cause combined manifestations of atopy and increased child susceptibility to infectious diseases were taken into account (3 tables, bibliography: 28 refs).

Key words: allergy, humoral immunity, IgE, interleukin, inborn errors of immunity, secretory IgA, selective IgA deficiency, sIgAD.

Citation: Prilutskii A. S. Immunoglobulin A selective deficiency case combined with allergic pathology and analysis of its possible pathogenesis. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 39–46.

Article received 15.01.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания описаны при наличии ряда врожденных ошибок иммунитета. В практике мы часто сталкиваемся с одновременным наличием аллергических болезней и иммунодефицитов в детском и взрослом возрасте. Кроме того, повышение иммуноглобулина (Ig) E и других медиаторов аллергии характерно для многих врожденных ошибок иммунитета.

В год юбилея одного из пионеров иммунологии академика А. А. Богомольца мы обратились к этой проблеме. Следует отметить, что именно Александр Александрович был не только крупнейшим ученым — теоретиком медицины, но и настоящим соиздателем и организатором науки (в частности, патофизиологии и иммунологии) в Советской Украине, создателем большой научной школы. Еще в далекие годы начала XX в., когда об этом никто и не задумывался, он писал о связи иммунной реактивности и аллергии [1].

Селективный дефицит IgA (slgAD) является одним из гуморальных дефектов иммунитета, который очень часто [2] встречается в практике врачей-аллергологов и иммунологов (его частота колеблется от 1 на 150–3000 пациентов в зависимости от исследуемой группы) и во многих случаях сопровождается проявлениями аллергических болезней наряду с частыми инфекционными заболеваниями.

ЦЕЛЬ

В связи с широкой встречаемостью данной ошибки иммунитета и вариабельностью ее клинических проявлений приводим описание случая селективного дефицита IgA, сочетающегося с развитием аллергических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая селективного дефицита иммуноглобулина А, сочетающегося с наличием аллергических заболеваний, у ребенка 5 лет с разбором возможных патофизиологических механизмов развития данной патологии, сочетания при ней повышенной чувствительности к возбудителям инфекционных болезней и аллергических заболеваний.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок И., 5 лет, родился от нормальной беременности. Находился на естественном вскармливании до 1 года и 3 мес. Прикорм введен в 6 мес в виде пюре яблоко-персик в минимальных дозах с постепенным увеличением объема. Первые проявления атопического дерматита были зарегистрированы

в это же время (с 3-го дня введения пюре) в виде гиперемии, относительно симметричных высыпаний на щеках, не распространявшихся на носогубный треугольник, сопровождавшихся зудом. После проведенной коррекции питания с исключением данного продукта питания и назначения антигистаминных препаратов с местной терапией зуд уменьшился и впоследствии исчез. Интенсивность высыпаний также снизилась. Примерно через 3 дня гиперемия и высыпания исчезли. Дальнейшее расширение прикорма выполнялось постепенно, с последовательным введением пюре кабачка, тыквы, каш и мясных продуктов. Впоследствии периодически отмечались обострения атопического дерматита, которые купировались коррекцией диеты и назначением комплексной антиаллергической терапии (местной и антигистаминными препаратами в возрастных дозах). Установлена связь обострений с употреблением персиков, апельсинов и мандаринов. Семейный аллергический анамнез отягощен. Мама страдает поллинозом, аллергическим ринитом, сочетающимся с бронхиальной астмой.

Пациент начал часто болеть респираторными инфекциями с момента поступления в детский коллектив. В течение одного года переносил по 6–7 интеркуррентных инфекций. В анамнезе зарегистрированы 2 отита в течение 2 лет посещения детского коллектива. В последнее время были зарегистрированы рецидивирующие, одновременные обострения ринита и конъюнктивита, выражающиеся приступообразной ринореей с обильным прозрачным или слегка желтым отделяемым, чиханием, зудом слизистой полости носа, глаз, слезотечением. Периодически жалуется на боли в области живота, диарею. В связи с ухудшением клинического состояния обратился в Центр клинической иммунологии и аллергологии. Масса тела и рост при обращении ребенка в 5 лет и 1 мес составляли соответственно 19,2 кг и 110,2 см. Родился от 1-й беременности. Рост при рождении — 51 см, масса тела — 3400 г. Беременность протекала без осложнений. Оценка по шкале Апгар — 8 баллов. Развивался соответственно возрасту. Увеличение веса и роста соответствовало средним возрастным нормам. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Был привит БЦЖ, пентаксимом (4-кратно), комбинированной вакциной против кори, краснухи и паротита в возрасте 1 год 2 мес. Осложнений и реакций при проведении иммунизации не зарегистрировано. Рубчик БЦЖ диаметром 3 мм. В анамнезе была зарегистрирована положительная реакция Манту (5 мм), которая в динамике уменьшилась. Наличие в роду туберкулеза, венерических, психических, эндокринных и наследственных заболеваний родители отрицают. В семье и в семьях близких родственников в анамнезе выкидышей, мертворожденности, врожденных уродств не зарегистрировано.

Прилуцкий А. С. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А...

Кожа чистая, обычного цвета, эластична. Несколько суховата. Подкожно-жировой слой умеренно развит, распределен равномерно. Пастозности и отеков конечностей нет. Конъюнктивы глаз гиперемированы, имеется отечность век. Периодически чешет глаза. Также изредка наблюдается «аллергический салют». Переднейшейные и заднейшейные, затылочный справа, подмышечные и паховые лимфоузлы размером от чечевицы до небольшой горошины. В первых двух областях при пальпации они округлы, напряжены, эластичны. Мышцы развиты в соответствии с возрастом. Грудная клетка обычной формы. Частота дыхательных движений — 23 в мин. Дыхание ритмичное. Межреберные промежутки при дыхании не выделяются. При сравнительной перкуссии определяется ясный легочный звук во всех полях. Топографическая перкуссия без особенностей. При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание. Носовое дыхание немного затруднено. Слизистая полости носа имеет мраморность, несколько отечна. На ней видна слизь, в том числе подсохшая. При аускультации сердца выслушиваются звучные ритмичные тоны. Пульс — 98 уд./мин. Губы розовой окраски, умеренно влажные. Слизистая ротовой полости с участками легкой гиперемии. Язык влажный.

Небные миндалины и слизистая глотки гиперемированы. При пальпации брюшной полости напряженности и болезненности нет. Видимой перистальтики кишечника не наблюдается. Нижний край печени безболезненный, мягкий, эластичный, гладкий, под реберной дугой. Размеры печени по Курлову: 6 × 5 × 5 см. Стул и диурез в настоящее время без особенностей.

При исследовании общего анализа крови: гемоглобин — 124 г/л (110–146 г/л); количество лейкоцитов — $6,9 \times 10^9/\text{л}$ ($4\text{--}14 \times 10^9/\text{л}$); палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов — 2% (0,5–4%) и 46% (32–58%); удельный вес лимфоцитов и моноцитов — 46% (33–55%) и 2% (3–12%); уровень эозинофилов — 4% (1–5%); СОЭ — 9 мм/ч (4–15 мм/ч). В анализах мочи и кала нарушения отсутствовали. Исследование уровня сенсибилизации к пищевым продуктам и бытовым аллергенам показало повышенные уровни специфических антител класса IgE к ряду из них (табл. 1). Концентрация IgG в сыворотке крови пациента находилась в пределах нормальных значений (табл. 2). Субклассы иммуноглобулинов G1–G4 в сыворотке крови пациента не отличались от их нормальных значений. Уровни IgA в сыворотке крови были значительно ниже возрастных норм. Также очень низкой была концентрация

Таблица 1

Уровни специфических IgE к ряду пищевых и бытовых аллергенов у больного И.

Показатели	Концентрации sIgE к аллергенам, МЕ/мл						
	Морковь	Яблоко	Кабачок	Тыква	<i>D. pteronyssinus</i>	<i>D. farinae</i>	Домашняя пыль, 07–10
Больной И.	0,37	0,16	0,15	0,17	0,41	0,32	0,36
Норма	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2

Таблица 2

Концентрация классов и субклассов иммуноглобулинов больного И.

Показатели	Концентрация классов и субклассов иммуноглобулинов								
	IgG, мг/мл					A, мг/мл	M, мг/мл	E, нг/мл	sIgA, мкг/мл
	G	G1	G2	G3	G4				
Больной И.	6,81	4,4	1,6	0,5	0,22	0,06	1,25	220	32,8
Норма	5,9–9,8	3–7,2	0,9–3,8	0,25–1,0	0,05–0,3	0,41–1,33	0,47–1,21	0–150	89,2–139,6

Таблица 3

Дифференцировочные антигены мононуклеаров и концентрация интерлейкинов у больного И.

Показатели	Уровни дифференцировочных антигенов (CD)				Интерлейкины, пг/мл		
	3	4	8	19	4	5	10
Больной И.	65 (2,4)	35 (1,12)	19 (0,77)	12 (0,38)	6,7	5,9	3,1
Норма	55–84 (1,4–2,5)	23–46 (0,8–1,5)	17–33 (0,6–1,1)	11–26 (0,3–1,0)	$3,9 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,33$	$5 \pm 0,6$

Примечание: в скобках абсолютное количество клеток с данным кластером дифференцировки — $10^9/\text{л}$.

секреторного IgA. Уровни IgM были немного выше возрастных норм. Также повышенными были концентрации общего IgE. Изучение показателей клеточного иммунитета показало нормальные уровни клеток, экспрессирующих дифференцировочные антигены мононуклеаров (CD3, 4, 8, 19), как при анализе их удельного веса, так и их абсолютных значений (табл. 3). Вместе с тем концентрации исследованных интерлейкинов в сыворотке крови отличались от нормальных значений соответствующего возраста. У больного определялись повышенные показатели IL-4, 5 и сниженный уровень IL-10.

Исходя из клинической картины заболевания и данных дополнительного обследования был сделан вывод о наличии у ребенка селективного дефицита IgA с одновременным снижением уровня секреторного IgA. Селективный дефицит IgA является одним из наиболее часто встречающихся врожденных иммунодефицитов. Частота его регистрации колеблется от 1 : 150 до 1 : 3000 в зависимости от исследуемой популяции населения [3, 4]. Следует отметить, что по данным ряда авторов селективный дефицит IgA чаще регистрируется среди лиц мужского пола (а в данной статье рассматривается ситуация именно с мальчиком) [3, 4]. Этот диагноз устанавливается у детей в возрасте старше 4 лет при отсутствии причин, вызывающих вторичную гипоиммуноглобулинемию и приобретенные Т-клеточные дефекты при снижении уровня IgA в сыворотке крови $\leq 0,07$ мг/мл и нормальных концентрациях IgG и IgM. Диагноза селективного дефицита IgA (а не просто дефицита IgA) был выставлен также исходя из факта отсутствия снижения субклассов иммуноглобулинов IgG2 или IgG4, дефицита специфических антител, которые часто сочетаются со снижением IgA. Так, уровень изогемагглютининов и концентрация антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам (соответственно >1 и >2 МЕ/мл) пониженными не были.

Следует отметить наличие параллельного резкого снижения концентрации секреторного IgA (sIgA). Такая ситуация при дефиците сывороточного IgA встречается довольно часто [2]. Вероятно, сочетание дефицита иммуноглобулина А в сыворотке крови и резкое снижение его секреторного компонента и определило наличие частых интеркуррентных инфекций у данного больного. Именно возможностью нормального уровня секреторного IgA (совместно с неизменными концентрациями субклассов IgG и др.) и объясняют отсутствие частых инфекционных заболеваний, аллергических и аутоиммунных болезней у части лиц с выявленным дефицитом IgA в сыворотке крови. Необходимо указать, что среди лиц, имеющих селективный дефицит IgA, существенно чаще встречаются различные аллергические заболевания [4]. Данная патология

относится к врожденным ошибкам иммунитета с атопической реактивностью [5].

Следует отметить, что как снижение самого сывороточного IgA, так и его секреторного компонента являются факторами, предрасполагающими к развитию аллергических болезней. Причем патофизиологические механизмы повышения этой чувствительности многообразны. Прежде всего следует отметить, что IgA (его секреторные молекулы) является основным иммуноглобулином, содержащимся в различных секретах. Показано, что наличие дефицита sIgA может являться феноменом «отсутствия иммунологического исключения антигена», который заключается в связывании антигена — аллергена с секреторным IgA на уровне поверхности слизистой оболочки [6]. Наличие специфических sIgA ведет к блокированию абсорбции аллергенов и/или более полной и оптимальной (иммунорегуляция) переработке, фрагментации их клетками иммунной системы. Специфические антитела, относящиеся к секреторным иммуноглобулинам А, могут нейтрализовать многих возбудителей инфекционных заболеваний, подавляя их адгезию, ингибируя связывание, поглощение их клетками слизистой и клетками иммунной системы. Показано, что специфические антитела класса IgA участвуют в подавлении репликации различных вирусов.

Необходимо указать, что не только резкий дефицит количества секреторного IgA вызывает повышение заболеваемости интеркуррентными инфекциями, в том числе и сочетанными, но и относительное снижение его концентрации у условно здоровых лиц в период клинической ремиссии также связано с наличием у них рецидивирующих инфекций дыхательных путей и лор-органов, в том числе и сочетающихся [7]. Кроме того, отмечено, что и уровень сывороточного IgA также связан с устойчивостью к различным инфекционным заболеваниям [4, 8].

Секреторные димеры молекул IgA (реже тримеры и тетрамеры) обнаруживаются в особенно больших количествах в секретах желудочно-кишечного тракта (слюна и др.) и дыхательных путей, а также в слезах, грудном молоке и др. Это обуславливает ключевую роль sIgA в иммунных механизмах первой линии, ведущих к развитию защиты от инфекций и толерантности [9].

Показано, что дефицит секреторного IgA облегчает прохождение через барьер слизистых оболочек, кожи пищевых и других (в том числе аэроаллергенов) аллергенов, что делает пациентов с данными нарушениями предрасположенными к развитию сенсibilизации и впоследствии возникновению аллергических заболеваний. Так, повышенная проницаемость слизистых оболочек при дефиците IgA обуславливает высокие уровни циркулирующих антигенов. В ряде случаев первыми клиническими

симптомами дефицита IgA являются проявления аллергии. У рассматриваемого ребенка именно проявления атопического дерматита в 6 мес были первыми клиническими симптомами sIgAD. Большинство исследований указывает на частое сочетание низкого уровня IgA с различными аллергическими заболеваниями (атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой). Однако до конца не ясно, именно ли дефицит иммуноглобулина А вызывает аллергическую реакцию или в ряде случаев аллергическая реакция влияет на клетки слизистых оболочек и, как следствие, приводит к вторичному IgA дефициту. Имеются данные, показывающие, что аллергическое воспаление благоприятствует развитию инфекций слизистых и кожных покровов. Есть много возможных объяснений этого явления. Помимо вышеупомянутых фактов защитного влияния IgA показано, что секреторный IgA обладает противовоспалительным действием. Необходимо отметить, что индукция аллергических заболеваний при дефиците IgA также может быть результатом неспособности к передаче сигналов иммунорецепторной активационной последовательностью аминокислот на основе тирозина (ITAM) из-за снижения уровня мономерного сывороточного IgA, что может вызывать гиперактивацию иммунной системы [10].

Одним из предполагаемых механизмов повышенной способности к развитию аллергической патологии при sIgAD является недостаточность трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета). Установлено, что данный цитокин участвует в индукции синтеза IgA, а также одновременно подавляет пролиферацию Т-хелперов 2-го класса (Th2). Показано, что ведущим патофизиологическим механизмом развития атопических заболеваний является именно Th2-ответ мононуклеаров. Известно, что они синтезируют большие количества IL-4, 5, 13 [11]. У обсуждаемого ребенка установлено увеличение в сыворотке крови уровней IL-4 и 5. В литературе подчеркивается, что Th2 не становятся компетентными, продуцирующими IL-5 и IL-13 клетками до тех пор, пока не получают сигналы от нелимфоидной ткани [11]. Ряд данных позволяет предположить, что изменения и отличия в условиях продукции данных цитокинов могут иметь отчетливые функциональные различия [12, 13]. Кроме того необходимо отметить, что, цитокины, связанные с аллергическим воспалением, такие как IL-13, могут ингибировать антимикробные пептиды, что приводит к усилению инфекционного процесса [14]. Это согласуется с данными о том, что лечение тяжелых форм атопического дерматита недавно одобренным дупилумабом (моноклональное антитело IgG4 против IL-4R α -субъединицы) не только улучшает течение экземы и зуда, но также снижает количество кожных инфекций, как вирусных, так и бактериальных [15].

Важно отметить, что в сыворотке крови ребенка мы обнаружили сниженные концентрации IL-10. Следует отметить, что данный интерлейкин является одним из основных цитокинов, обеспечивающим супрессию аллергического ответа наряду с TGF-бета и др. IL-10-секретирующие клетки, относящиеся к врожденной и адаптивной (Treg и Breg) иммунной системе, могут подавлять активацию иммунного ответа Т-хелперов 2-го типа многими путями, включая действие на выработку IgE, и повышать аллерген-специфический ответ антител изотипа IgG4 [16]. Недостаток же синтеза IL-10 способствует развитию аллергических заболеваний. При этом уровень IL-10 также прямо связан с концентрацией IgA. Также показано, что мутации в гене данного цитокина снижают концентрацию иммуноглобулина А [17]. Следует отметить, что авторы, оценивая, есть ли конкретная ассоциация транс-взаимодействия аллелей IL-10 и TNF, получили данные, что их особенности могут быть связаны как с целиакией, так и дефицитом IgA. Их результаты показывают, что одна треть пациентов с глютеновой болезнью и IgAD были одновременно продуцентами с «высоким TNF- α /низким IL-10», в то время как, напротив, только одна шестая здоровых людей из контрольной группы имела этот функциональный фенотип. Кроме того, было отмечено, что частота профиля «низкий TNF- α /высокий IL-10» была значительно снижена у субъектов с целиакией и IgAD по сравнению с группой здоровых лиц. Следует указать также на следующий важный факт: мутации IL-10, IL10RA и IL10RB приводят к раннему началу воспалительных заболеваний кишечника [18, 19]. При сборе анамнеза отмечено, что наш пациент периодически жалуется на боли в животе. Пальпация кишечника не выявила в настоящее время существенных нарушений, однако следует учесть приведенные выше данные, а также тот факт, что дефицит IgA, в том числе секреторного, предрасполагает к развитию кишечных инфекций и связан с изменением микробиоты кишечника [20]. Необходимо также подчеркнуть, что нарушение сигналов IL-10, передающихся через молекулу сигнального белка и активатора транскрипции 3 (STAT3 сигнальный путь), может обуславливать помимо существенного увеличения IgE и дерматита инфекции кожи и легких. Следует отметить гетерогенность иммунореактивности лиц, имеющих дефицит IgA. Так, при культивации мононуклеаров периферической крови и В-клеток от индивидуумов с дефицитом иммуноглобулина А отмечено что IL-10 значительно эффективнее повышает синтез IgA у лиц с данной патологией, не имеющих клинических проявлений, тогда как клетки пациентов sIgAD, страдающих частыми инфекциями, продуцируют существенно меньшие количества IgA. Увеличение синтеза IgA под влиянием

данного цитокина отмечено и в других работах [21, 22].

О наличии общих механизмов, обуславливающих повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям и возникновение аллергической патологии при sIgAD, говорит также увеличенная частота регистрации у данных лиц одних и тех же аллоантигенов HLA, ассоциированных как со снижением иммунной реактивности (понижение IgA при его дефиците), так и с повышенным синтезом общего и специфических IgE. Так, аллоантигены HLA B8, гаплотип A1B8 более часто регистрируются среди лиц с дефицитом IgA [23]. Эти же аллоантигены ассоциированы и с повышенными уровнями IgE [24, 25]. Кроме того, мутации гена филаггрина предрасполагают к развитию как атопического дерматита, так и кожных инфекций [26, 27].

Таким образом, нами описан случай селективного дефицита IgA у мальчика 5 лет. Диагноз sIgAD выставлен согласно используемым международным критериям на основании исключения причин, вызывающих вторичную гипоиммуноглобулинемию и Т-клеточные дефекты при снижении уровня иммуноглобулина А в сыворотке крови у пациента $\leq 0,07$ мг/мл и нормальных концентрациях IgG и IgM. Небольшое повышение концентрации IgM может объясняться наличием частых интеркуррентных инфекций. Диагноз селективного дефицита IgA был выставлен также исходя из факта отсутствия у обследуемого снижения субклассов иммуноглобулинов IgG и дефицита специфических антител. Следует отметить гетерогенность причин, обуславливающих возможность сочетания частых и осложненных инфекций у данного ребенка с развитием у него аллергических заболеваний при sIgAD. К ним относится и снижение самого IgA, создающее условия как для повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям, так и сенсibilизации, изменения синтеза иммуноглобулинов Е, цито-

кинов, в том числе IL-4, 5, 13, 10 и др. Следует отметить также наблюдавшуюся у нашего больного положительную реакцию Манту. В то время у нас не было возможности провести диаскинтест для дифференциальной диагностики причин этого, но отсутствие объективных симптомов и уменьшение ее в динамике подтвердили аллергическую природу данной пробы [28]. Способствуют этому также возможности нарушения сигнального пути с использованием молекулы STAT3, ITAM. Показано, что данная врожденная ошибка иммунитета относится к заболеваниям, имеющим атопический фенотип. Важными являются также найденные нами данные об общности генетических особенностей, вызывающих как дефицит IgA, так и гиперпродукцию IgE.

ВЫВОДЫ

1. Селективный дефицит IgA диагностируется у детей старше 4 лет при снижении уровня иммуноглобулина А в сыворотке крови $\leq 0,07$ мг/мл и нормальных концентрациях IgG и IgM (допустимо небольшое компенсаторное увеличение IgG, IgM), субклассов IgG, уровня специфических антител, а также при отсутствии причин, вызывающих вторичную гипоиммуноглобулинемию и приобретенные Т-клеточные дефициты.

2. Селективный дефицит IgA относится к группе врожденных ошибок иммунитета с атопической реактивностью.

3. В нашем клиническом случае повышенная восприимчивость ребенка к инфекционным заболеваниям, сочетающаяся с развитием сенсibilизации и аллергических болезней, обуславливается рядом генетических факторов, повышенной проницаемостью слизистых оболочек и кожных покровов, нарушениями регуляции иммунного ответа с изменением синтеза ряда цитокинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мойбенко А. А., Павлович С. И. Научное наследие академика А. А. Богомольца (к 130-летию со дня рождения) // *Фізіол. Журнал*. 2011. Т. 57, № 3. С. 88–95.
2. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency // *J. Clin. Immunol.* 2001. Vol. 21, N 5. P. 303–309. DOI: 10.1023/a:1012241117984
3. Weber-Mzell D., Kotanko P., Hauer A. C. et al. Gender, age and seasonal effects on IgA deficiency: a study of 7293 Caucasians // *Eur. J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 34, N 3. P. 224–228. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2004.01311.x
4. Zhang J., Kong W., Ni J. et al. The epidemiology and clinical feature of selective immunoglobulin a deficiency of Zhejiang Province in China // *J. Clin. Lab. Anal.* 2020. Vol. 34, N 10. Art. e23440. DOI: 10.1002/jcla.23440
5. Castagnoli R., Lougaris V., Giardino G. et al. Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists // *World Allergy Organ.* 2021. Vol. 14, N 2. Art. 100513. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100513

REFERENCES

1. Moibenko A. A., Pavlovich S. I. Scientific heritage of academician A. A. Bogomolets (to the 130th anniversary of his birth). *Fiziol Journal*. 2011; 57 (3): 88–95. (In Russian)
2. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001; 21 (5): 303–309. DOI: 10.1023/a:1012241117984
3. Weber-Mzell D., Kotanko P., Hauer A. C. et al. Gender, age and seasonal effects on IgA deficiency: a study of 7293 Caucasians. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34 (3): 224–228. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2004.01311.x
4. Zhang J., Kong W., Ni J. et al. The epidemiology and clinical feature of selective immunoglobulin a deficiency of Zhejiang Province in China. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34 (10): e23440. DOI: 10.1002/jcla.23440
5. Castagnoli R., Lougaris V., Giardino G. et al. Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ.* 2021; 14 (2): 100513. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100513

6. Sloper K. S., Brook C. G., Kingston D., Pearson J. R., Shiner M. Eczema and atopy in early childhood: Low IgA plasma cell counts in the jejunal mucosa // *Arch. Dis. Child.* 1981. Vol. 56, N 12. P. 939–942. DOI: 10.1136/adc.56.12.939
7. Прилуцкий А. С., Лесниченко Д. А., Баранова О. В., Ревенко Д. К. Уровни секреторного IgA у лиц с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей и ЛОР-органов в период клинической ремиссии // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2019. № 2. С. 62–65. DOI: 10.14427/jipai.2019.2.62
8. Wang W., Yao T., Zhang T. et al. Selective immunoglobulin A deficiency (SIgAD) primarily leads to recurrent infections and autoimmune diseases: A retrospective study of Chinese patients in the past 40 years // *Genes Dis.* 2019. Vol. 7, N 1. P. 115–121. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.10.014
9. Cerutti A., Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses // *Immunity.* 2008. Vol. 28, N 6. P. 740–750. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.001
10. Jacob C. M., Pastorino A. C., Fahl K., Carneiro-Sampaio M., Monteiro R. C. Autoimmunity in IgA deficiency: Revisiting the role of IgA as a silent housekeeper // *J. Clin. Immunol.* 2008; 28 Suppl. 1: 56–61. DOI: 10.1007/s10875-007-9163-2
11. Stark J. M., Tibbitt C. A., Coquet J. M. The Metabolic Requirements of Th2 Cell Differentiation // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. Art. 2318. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02318
12. Van Dyken S. J., Nussbaum J. C., Lee J. et al. A tissue checkpoint regulates type 2 immunity // *Nat. Immunol.* 2016. Vol. 17, N 12. P. 1381–1387. DOI: 10.1038/ni.3582
13. Tibbitt C. A., Stark J. M., Martens L. et al. Single-cell RNA sequencing of the T helper cell response to house dust mites defines a distinct gene expression signature in airway Th2 cells // *Immunity.* 2019. Vol. 51, N 1. P. 169–184.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.014
14. Ong P. Y., Leung D. Y. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 51, N 3. P. 329–337. DOI: 10.1007/s12016-016-8548-5
15. Fleming P., Drucker A. M. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. Vol. 78, N 1. P. 62–69. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.052
16. Boonpiyathad T., Satitsuksanoa P., Akdis M., Akdis C. A. IL-10 producing T and B cells in allergy // *Semin. Immunol.* 2019. Vol. 44. Art. 101326. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101326
17. Cataldo F., Lio D., Marino V. et al. Cytokine genotyping (TNF and IL-10) in patients with celiac disease and selective IgA deficiency // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98, N 4. P. 850–856. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07377.x
18. Moazzami B., Moazzami K., Rezaei N. Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis // *Turk. J. Pediatr.* 2019. Vol. 61, N 5. P. 637–647. DOI: 10.24953/turkjp.2019.05.001
19. Su Y., Zhao H. Predisposition of inflammatory bowel disease is influenced by IL-8, IL-10, and IL-18 polymorphisms: a meta-analysis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 181, N 10. P. 799–806. DOI: 10.1159/000509110
20. Catanzaro J. R., Strauss J. D., Bielecka A. et al. IgA-deficient humans exhibit gut microbiota dysbiosis despite secretion of compensatory IgM // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. Art. 13574. DOI: 10.1038/s41598-019-49923-2
21. Brière F., Bridon J. M., Chevet D. et al. Interleukin 10 induces B lymphocytes from IgA-deficient patients to secrete IgA // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94, N 1. P. 97–104. DOI: 10.1172/jci117354
22. Brière F., Chevet D., Bridon J. M. et al. Les lymphocytes B de patients atteints de déficit complet en IgA sécrètent de l'IgA en réponse à l'interleukine 10 // *Néphrologie.* 1996. Vol. 17, N 5. P. 289–295. PMID: 8927208.
6. Sloper K. S., Brook C. G., Kingston D., Pearson J. R., Shiner M. Eczema and atopy in early childhood: Low IgA plasma cell counts in the jejunal mucosa. *Arch Dis Child.* 1981; 56 (12): 939–942. DOI: 10.1136/adc.56.12.939
7. Prilutsky A. S., Lesnichenko D. A., Baranova O. V., Revenco D. K. Levels of secretory IgA in individuals with recurrent infections of the respiratory tract, ear, nose and throat in the period of clinical remission. *Interntional journal of immunopathology, allergology, infectology.* 2019; 2: 62–65. (In Russian) DOI: 10.14427/jipai.2019.2.62
8. Wang W., Yao T., Zhang T. et al. Selective immunoglobulin A deficiency (SIgAD) primarily leads to recurrent infections and autoimmune diseases: A retrospective study of Chinese patients in the past 40 years. *Genes Dis.* 2019; 7 (1): 115–121. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.10.014
9. Cerutti A., Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity.* 2008; 28 (6): 740–750. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.001
10. Jacob C. M., Pastorino A. C., Fahl K., Carneiro-Sampaio M., Monteiro R. C. Autoimmunity in IgA deficiency: Revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol.* 2008; 28 Suppl 1: 56–61. DOI: 10.1007/s10875-007-9163-2
11. Stark J. M., Tibbitt C. A., Coquet J. M. The Metabolic Requirements of Th2 Cell Differentiation. *Front Immunol.* 2019; 10: 2318. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02318
12. Van Dyken S. J., Nussbaum J. C., Lee J. et al. A tissue checkpoint regulates type 2 immunity. *Nat Immunol.* 2016; 17 (12): 1381–1387. DOI: 10.1038/ni.3582
13. Tibbitt C. A., Stark J. M., Martens L. et al. Single-cell RNA sequencing of the T helper cell response to house dust mites defines a distinct gene expression signature in airway Th2 cells. *Immunity.* 2019; 51 (1): 169–184.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.014
14. Ong P. Y., Leung D. Y. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51 (3): 329–337. DOI: 10.1007/s12016-016-8548-5
15. Fleming P., Drucker A. M. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (1): 62–69. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.052
16. Boonpiyathad T., Satitsuksanoa P., Akdis M., Akdis C. A. IL-10 producing T and B cells in allergy. *Semin Immunol.* 2019; 44: 101326. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101326
17. Cataldo F., Lio D., Marino V. et al. Cytokine genotyping (TNF and IL-10) in patients with celiac disease and selective IgA deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98 (4): 850–856. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07377.x
18. Moazzami B., Moazzami K., Rezaei N. Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis. *Turk J Pediatr.* 2019; 61 (5): 637–647. DOI: 10.24953/turkjp.2019.05.001
19. Su Y., Zhao H. Predisposition of inflammatory bowel disease is influenced by IL-8, IL-10, and IL-18 polymorphisms: a meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181 (10): 799–806. DOI: 10.1159/000509110
20. Catanzaro J. R., Strauss J. D., Bielecka A. et al. IgA-deficient humans exhibit gut microbiota dysbiosis despite secretion of compensatory IgM. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 13574. DOI: 10.1038/s41598-019-49923-2
21. Brière F., Bridon J. M., Chevet D. et al. Interleukin 10 induces B lymphocytes from IgA-deficient patients to secrete IgA. *J Clin Invest.* 1994; 94 (1): 97–104. DOI: 10.1172/jci117354
22. Brière F., Chevet D., Bridon J. M. et al. B-lymphocytes of patients with complete IgA deficiency secrete IgA in response to interleukin-10. *Néphrologie.* 1996; 17 (5): 289–295. [Article in French] PMID: 8927208.

23. Mohammadi J., Ramanujam R., Jarefors S. et al. IgA deficiency and the MHC: assessment of relative risk and microheterogeneity within the HLA A1 B8, DR3 (8.1) haplotype // *J. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 30, N 1. P. 138–143. DOI: 10.1007/s10875-009-9336-2
24. Прилуцкий А. С., Сохин А. А., Ходаковский А. В. Уровни IgE в сыворотке крови доноров и детей и их ассоциации с некоторыми антигенами главного комплекса гистосовместимости // *Иммунология.* 1992; № 1: 28–30.
25. Прилуцкий О. С. Удосконалення іммунопрофілактики основних дитячих інфекційних хворіб (Імуногенетичні аспекти). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Київ, 1994.
26. Manti S., Amorini M., Cuppari C. et al. Filaggrin mutations and Molluscum contagiosum skin infection in patients with atopic dermatitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017. Vol. 119, N 5. P. 446–451. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.019
27. Edslev S. M., Agner T., Andersen P. S. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis // *Acta Derm. Venereol.* 2020. Vol. 100, N 12. Art. adv00164. DOI: 10.2340/00015555-3514
28. Прилуцкий А. С., Роговая Ю. Д. Методы специфической диагностики туберкулеза: современный взгляд на проблему // *Наука и инновации в медицине.* 2017. Vol. 2, N 6. P. 44–51.
23. Mohammadi J., Ramanujam R., Jarefors S. et al. IgA deficiency and the MHC: assessment of relative risk and microheterogeneity within the HLA A1 B8, DR3 (8.1) haplotype. *J Clin Immunol.* 2010; 30 (1): 138–143. DOI: 10.1007/s10875-009-9336-2
24. Prilutsky A. S., Sokhin A. A., Khodakovsky A. V. Levels of IgE in blood serum of donors and children and their association with some antigens of the main histocompatibility complex. *Immunology.* 1992; (1): 28–30. (In Russian)
25. Improvement of immunoprophylaxis of the main children's infectious diseases (Immunogenetic aspects). Abstract of D. Sc. (Medicine) thesis. Kyiv; 1994. (In Ukrainian)
26. Manti S., Amorini M., Cuppari C. et al. Filaggrin mutations and Molluscum contagiosum skin infection in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119 (5): 446–451. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.019
27. Edslev S. M., Agner T., Andersen P. S. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100 (12): adv00164. DOI: 10.2340/00015555-3514
28. Prilutsky A. S., Rogovaya Yu. D. Methods for the specific diagnosis of tuberculosis: a modern view of the problem. *Science and innovation in medicine.* 2017; 2 (6): 44–51. (In Russian)

УВЕДОМЛЕНИЕ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов применительно к публикации данной статьи. Вся работа выполнена одним автором.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Прилуцкий Александр Сергеевич — докт. мед. наук, профессор, кафедра микробиологии, вирусологии, клинической иммунологии и аллергологии, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», 83003, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, e-mail: aspr@mail.ru

ACKNOWLEDGMENT

The author declares no conflict of interest in relation to the publication of this article. All work is done by one author.

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Prilutskii Aleksandr Sergeevich — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Microbiology, Virology, Clinical Immunology and Allergology Department, State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», 16, Ilyicha ave., Donetsk, DPR, 83003, e-mail: aspr@mail.ru

ОТДАЛЕННЫЕ КОМОРБИДНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

А. В. Барсуков^{1,2}, Е. В. Борисова¹, С. Д. Рудь², С. А. Глебова¹, Д. В. Глуховской², Т. С. Свеклина², И. М. Ахметшин², Б. А. Чумак²

¹Акционерное общество «КардиоКлиника», г. Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

LONG-TERM COMORBID CONSEQUENCES OF RADIATION THERAPY IN HODGKIN'S LYMPHOMA: A CLINICAL CASE REPORT

A. V. Barsukov^{1,2}, E. V. Borisova¹, S. D. Rud' ², S. A. Glebova¹, D. V. Glukhovskoy², T. S. Svekлина², I. M. Akhmetshin², B. A. Chumak²

¹KardioKlinika, Saint Petersburg, Russia

²S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Проблема сердечно-сосудистых и эндокринных нарушений, наблюдаемых в отдаленном периоде после лучевой терапии новообразований органов грудной клетки, продолжает оставаться актуальной. В статье приведены современные данные об индуцированных лучевой терапией заболеваниях сердца и щитовидной железы. Основу статьи составляет клинический случай, отражающий развитие рестриктивной кардиомиопатии и папиллярной карциномы щитовидной железы у женщины, ранее излеченной от лимфомы Ходжкина с помощью лучевой терапии. На приведенном клиническом примере показан сочетанный характер висцеральных осложнений, возникающих в отдаленные сроки после лучевой терапии у онкогематологических пациентов. Нарушения релаксивных свойств миокарда представлены как важнейший элемент патофизиологии лучевой кардиомиопатии. Освещены вопросы дефиниции, место в классификации заболеваний миокарда и прогностическое значение лучевой кардиомиопатии. В публикации сделан акцент на диагностических возможностях современных визуализирующих технологий, направленных на верификацию патоморфологических изменений в структурах сердца, обуславливающих развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (5 рис., библиография: 33 ист.).

Ключевые слова: кардиовизуализирующие технологии, карцинома щитовидной железы, клинический случай, коморбидность, лимфома Ходжкина, лучевая терапия, рестриктивная кардиомиопатия.

Для цитирования: Барсуков А. В., Борисова Е. В., Рудь С. Д., Глебова С. А., Глуховской Д. В., Свеклина Т. С., Ахметшин И. М., Чумак Б. А. Отдаленные коморбидные последствия лучевой терапии при лимфоме Ходжкина: описание клинического случая // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 47–58.

Статья поступила в редакцию 06.06.2022 г.

Abstract

The problem of cardiovascular and endocrine disorders observed in the long-term period after radiation therapy of neoplasms of the chest organs continues to be relevant. The article presents modern data on radiation therapy-induced diseases of the heart and thyroid gland. The article is based on a clinical case reflecting the development of restrictive cardiomyopathy and papillary thyroid carcinoma in a woman previously cured of Hodgkin's lymphoma with radiation therapy. The given clinical example shows the combined nature of visceral complications that occur in the long term after radiation therapy in oncohematological patients. Disturbances in the relaxation properties of the myocardium are presented as the most important element of the pathophysiology of radiation cardiomyopathy. The issues of definition, place in the classification of myocardial diseases and the prognostic value of radiation cardiomyopathy are covered. The publication focuses on the diagnostic capabilities of modern imaging technologies aimed at verifying pathomorphological changes in heart structures that cause the development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (5 figs, bibliography: 33 refs).

Key words: cardio-imaging technologies, comorbidity, Hodgkin's lymphoma, radiation therapy, restrictive cardiomyopathy, thyroid carcinoma, case report.

Citation: Barsukov A. V., Borisova E. V., Rud' S. D., Glebova S. A., Glukhovskoy D. V., Svekлина T. S., Akhmetshin I. M., Chumak B. A. Long-term comorbid consequences of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma: a clinical case report. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 47–58.

Article received 06.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

С увеличением в последние десятилетия популяционной встречаемости лимфопролиферативных заболеваний торакальной локализации в реальную практику прочно вошел метод лучевой терапии (ЛТ), ставший важным компонентом комплексного лечения таких больных. Наряду с достоверным улучшением прогноза радиотерапия сопровождается различными осложнениями (кардиальными, тиреоидными и др.), манифестирующими не столько в раннем, сколько в отдаленном периоде [1, 2]. Известно, что воздействие лечебной радиации может сопровождаться гиперпродукцией различных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, интерлейкина-8), экспрессией факторов адгезии (фон Виллебранда, Е-селектина, Р-селектина, молекул межклеточной адгезии (ICAM), молекул тромбоцитарно-эндотелиальной клеточной адгезии 1-го типа (PECAM1)), воспалительным ответом, оксидативным стрессом, повреждением эндотелия, создавая условия для развития острого реактивного миокардита, перикардита, асептического эндокардита. В основе обширного спектра хронической кардиоваскулярной патологии, ассоциированной с ЛТ средостения, как правило, лежит фиброз всех структурных компонентов сердца, коронарных сосудов, перикарда, значительно увеличивающий риск кардиомиопатии (КМП), вальвулопатии, аритмий, ишемической болезни сердца, констриктивного перикардита, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3–7]. Клинические проявления индуцированных ЛТ заболеваний сердца (ИЛТЗС) многообразны (кардиалгия, стенокардия, сердцебиение и замирание сердца, одышка, отеки). Идентификация механизма повреждения сердца у пациентов, получивших ЛТ, важна для выбора правильных профилактических и лечебных решений. Именно с отдаленными последствиями ЛТ средостения, шеи в повседневной практике сталкиваются кардиолог, эндокринолог, терапевт.

Среди выживших пациентов с лимфомами средостения или раком молочной железы частота встречаемости ИЛТЗС после соответствующего лечения, по различным оценкам, при продолжительном наблюдении достаточно вариабельна и составляет 11–31 или 0,5–37% соответственно [7]. ЛТ, спроецированная на область грудной клетки, связана со значительным увеличением риска неишемической КМП различной патоморфологии (фиброз миокарда, гипертрофия миокарда вследствие вальвулопатии, рестрикция миокарда, констриктивный перикардит). Установлено, что частота встречаемости хронической патологии миокарда, ассоциированной с ЛТ, составляет более 10% [8]. А. Heidenreich et al. (2005) сообщили, что 14% пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших облучение медиа-

стинальной зоны в дозе 35 Гр и более, спустя продолжительный период имели диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) [9].

Поздняя клиническая манифестация — весьма характерная черта лучевой КМП и других ИЛТЗС. Лучевое повреждение проявляет себя через 10–30 лет после соответствующего лечения. По данным В. Aleman et al. (2007), средний временной отрезок от выявления лимфомы Ходжкина до развития ассоциированных с ЛТ кардиальных осложнений составил 19 лет [10]. Р. А. Heidenreich et al. (2007) установили, что вероятность обнаружения транзиторных ишемических дефектов перфузии миокарда также зависит от временной экспозиции по отношению к облучению средостения при данном лимфо-пролиферативном заболевании (5% спустя 10 лет и 20% спустя 20 лет после лечебной радиации) [11].

Н. Saiki et al. (2017) обнаружили, что в отдаленной перспективе среди женщин, ранее получивших ЛТ по поводу рака молочной железы, в 64% случаев развивалась сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [12]. В исследовании F. A. van Nimwegen (2017), выполненном в режиме «случай-контроль», было показано, что у лиц с лимфомой Ходжкина, успешно перенесших лучевую и химиотерапию, средний временной интервал от верификации диагноза лучевой КМП до смерти составил 3,6 года [13]. Считается, что женщины по сравнению с мужчинами при выявлении у них ИЛТЗС характеризуются более высокими показателями не только сердечно-сосудистой заболеваемости, но и смертности [11]. Подобные гендерспецифические особенности могут быть обусловлены включением в такие проспективные исследования преимущественно пациенток постменопаузального возраста, у которых по очевидным причинам отсутствует естественный кардиопротективный эффект эстрогенов.

Нарушение релаксивных свойств миокарда — важнейший элемент патофизиологии лучевой КМП. Воспалительные цитокины стимулируют процесс дифференцировки гладкомышечных клеток в миофибробласты, способные генерировать значительные количества коллагена. Ригидность миокарда возникает в ответ на замещение интерстиция и погибших кардиомиоцитов коллагеном и фиброзной тканью [9, 14]. Определенную роль в развитии диастолической дисфункции камер сердца играет ЛТ-обусловленное повреждение эндотелия, приводящее к сужению просвета капилляров, а следовательно, к уменьшению должного количества кровеносных сосудов в единице объема миокарда и гибели кардиомиоцитов. В норме миокард характеризуется высокой плотностью капилляров (соотношение между количеством мышечных волокон

и капилляров составляет 1 : 1). В результате даже однократного облучения в дозе от 1 до 3,5 Гр у экспериментальных животных наблюдалось изменение функции капилляров [9]. Примечательно, что правый желудочек после ЛТ вовлекается в патологический процесс чаще, чем левый, поскольку расположен впереди и находится ближе к пучку ионизирующего излучения [8].

В отличие от ЛТ, антрациклины, которые часто применяются в схемах химиотерапии при лимфоме Ходжкина, способны привести к развитию КМП с преимущественно систолической дисфункцией. Терапия антрациклинами рассматривается как фактор риска возникновения КМП у пациентов, получивших лечебную радиацию. Исследование в режиме «случай-контроль» с участием 91 пациента с лимфогранулематозом показало, что комбинированная лучевая и химиотерапия (антрациклином) в отдаленные сроки наблюдения ассоциируется с трехкратным увеличением риска развития КМП по сравнению с только лишь ЛТ [13].

Вопросы лечения ИЛТЗС остаются недостаточно изученными. Считается существенным своевременное (доморбидное) активное воздействие на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска у лиц, подвергшихся ЛТ средостения. Следует учитывать, что пациенты с заболеваниями сердца, индуцированными ЛТ, как правило, хуже переносят интракардиальные и сосудистые вмешательства по сравнению с другими пациентами. Использование катетерных методов по сравнению с хирургическими ассоциируется с меньшим количеством осложнений и летальных исходов. Отчасти это связано с тем, что факт проведенной ранее ЛТ в принципе ухудшает шансы для отбора этих больных на большее кардиохирургическое вмешательство. По мнению экспертов, при наличии соответствующих показаний у этих пациентов предпочтительно использовать чрескожные варианты лечения вальвулопатии и ишемической болезни сердца [15].

Специфическое лечение пациентов с лучевой КМП в реальную практику пока не внедрено. Терапия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с наличием в анамнезе ЛТ области грудной клетки осуществляется с применением традиционных классов препаратов — бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ) у пациентов с ИЛТЗС практически не освещена. Кроме того, в отношении коррекции диастолической дисфункции миокарда отсутствуют настолько же твердые подходы, как в отношении систолической дисфункции миокарда [16, 17].

В финальной стадии КМП, ассоциированной с ЛТ, может обсуждаться вопрос о трансплантации сердца, хотя имеющиеся данные свидетельствуют о меньшей пятилетней выживаемости таких пациентов по сравнению с лицами, страдавшими КМП другой этиологии (58% по сравнению с 73%, $p = 0,025$). Эти различия преимущественно обусловлены осложнениями раннего послеоперационного периода (расхождением шва грудины, инфекцией операционной раны, дыхательной недостаточностью, почечной дисфункцией). Частота смерти в период ожидания трансплантации сердца оказалась сопоставимой у лиц с КМП, получавших и не получавших ранее ЛТ области грудной клетки, что в определенной мере указывает на потенциально повышенный периоперационный риск у первых относительно вторых [18, 19]. В текущих рекомендациях ESC по сердечной недостаточности эксперты рассматривают факт лечебного облучения средостения в анамнезе как фактор, требующий тщательного учета при отборе пациентов на трансплантацию сердца [17].

Ниже приведен клинический случай, отражающий коморбидность отдаленных последствий успешной ЛТ у пациентки с лимфомой Ходжкина.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка В., 48 лет, в октябре-ноябре 2021 г. была обследована в АО «КардиоКлиника» и клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. При обращении за медицинской помощью в этот период жаловалась на одышку при умеренных физических нагрузках, повышенную утомляемость, отечность лица, эмоциональную нестабильность, увеличение веса на несколько килограммов в течение полугода. При уточнении анамнеза выяснено, что в возрасте 24 лет у пациентки была диагностирована лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз средостения), в связи с чем проводилась ЛТ, имевшая стойкий положительный эффект. Сведений о дозе лечебного облучения в имеющихся у пациентки медицинских документах не обнаружено. На протяжении последующих 20 лет самочувствие и качество жизни оставались хорошими, пациентка поддерживала достаточный уровень физической активности, состоялась в профессии. В начале 2017 г. отметила учащение пульса, похудание, дискомфорт в области шеи, в связи с чем прошла комплексное обследование. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы было подтверждено наличие обнаруженного ранее (в 2014 г.) узлового зоба. При тонкоигольной аспирационной биопсии двух узлов правой доли щитовидной железы получена цитологическая картина папиллярной карциномы. В мае 2017 г. в специализированном лечебно-диагности-

ческом центре проведена тиреоидэктомия с селективной центральной лимфодиссекцией шеи. Один из узлов обладал инвазивным ростом в прилежащую грудинно-ключично-сосцевидную мышцу, в связи с чем часть этой мышцы была резецирована. Гистологически удаленная опухоль представляла собой папиллярную карциному микрососочкового строения с очагами из высоких клеток (tall cell), мультифокальным типом роста с инвазией капсулы более 500 мкм. В прилежащем фрагменте скелетной мышечной ткани признаков инвазивного опухолевого роста выявлено не было. В соответствии с международной системой TNM был установлен диагноз папиллярная карцинома щитовидной железы pT3Nx M0, стадия I. Рекомендована терапия левотироксином натрия в дозе 100 мкг (с последующим повышением) в режиме мягкой супрессии (целевые значения тиреотропного гормона (ТТГ) от 0,1 до 0,5 МЕ/л). Через 5 мес была проведена проба с отменой левотироксина, в результате которой уровень ТТГ возрос до 30 МЕ/л, уровень тиреоглобулина (ТГ) составил 1,3 нг/мл, титр антител к ТГ не был повышен, что свидетельствовало о низком риске рецидива опухоли. На протяжении последующих 4 лет регулярно контролировался тиреоидный статус, проводилась коррекция дозы левотироксина. Колебания ТТГ составляли от 0,038 до 3,1 МЕ/л. На протяжении 2018–2020 гг. суточная доза левотироксина составляла 150 мкг.

В мае 2017 г. также выполнялась эхокардиография, по данным которой не было установлено дилатации полостей сердца, гипертрофии миокарда, систоло-диастолической дисфункции ЛЖ, патологии клапанного аппарата, но выявлена незначительная легочная гипертензия (расчетное давление в легочной артерии 37 мм рт. ст.). В течение последующих 3 лет пациентка практически не контролировала сердечно-сосудистый статус, физические нагрузки умеренной-повышенной интенсивности переносила хорошо (посещала фитнес-центр). В ноябре 2020 г. заболела новой коронавирусной инфекцией, лечение которой успешно осуществлялось в амбулаторных условиях (на дому). После светлого промежутка продолжительностью в один месяц в декабре 2020 г. стала отмечать ухудшение переносимости привычной физической активности, одышку при быстрой ходьбе. Тогда же была выполнена компьютерная томография грудной клетки, в заключении которой констатированы поствоспалительные интерстициальные изменения обоих легких, двусторонний гидроторакс (слева малый, справа большой), постлучевой фиброз с формированием субсегментарных ателектазов правого и левого легких, жидкость в полости перикарда (расхождение листков перикарда в диастолу составляло до 10 мм). При плевральной пункции справа было эвакуировано 2000 мл жидкости с положительным

клиническим эффектом в виде уменьшения одышки (лабораторный анализ жидкости не производился). По данным эхокардиографии в январе 2021 г., были обнаружены: снижение ударного объема и диастолическая дисфункция ЛЖ, трикуспидальная регургитация 1-й степени, легочная гипертензия, уплотнение перикарда без признаков его утолщения с небольшим количеством жидкости в полости перикарда (расхождение листков перикарда до 1 см в диастолу). Тогда же была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, по данным которой выявлены интрамуральные фиброзные изменения в межжелудочковой перегородке (МЖП) неишемического генеза, парадоксальное движение МЖП, незначительный выпот в полости перикарда. По рекомендации кардиолога был инициирован прием бета-блокатора, ингибитора АПФ, антагониста минералокортикоидных рецепторов. В этот же период по лабораторным данным (ТТГ 0,005 МЕ/л) был диагностирован медикаментозный тиреотоксикоз, что повлекло за собой снижение дозы левотироксина со 150 до 100 мкг/сут. В апреле 2021 г. проходила комплексное стационарное обследование в клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии с диагнозом: подострый экссудативный перикардит в фазе регресса; лучевая (по поводу ходжкинской лимфомы, 1997 г.) рестриктивная КМП, полная блокада правой ножки пучка Гиса; легочная гипертензия 1-й степени; ХСН I стадии, I функционального класса. Была оптимизирована ранее начатая терапия: бисопролол 5 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут, рамиприл 2,5 мг/сут; левотироксин 100 мкг/сут; наряду с этим рекомендован курсовой прием ибупрофена (400 мг/сут) и колхицина (0,5 мг/сут). В течение последующих 4 мес самочувствие и качество жизни оставались хорошими. С августа 2021 г. пациентка вновь стала постепенно отмечать одышку при физических нагрузках, повышенную утомляемость, отеки лица, выпадение волос. За медицинской помощью обратилась в октябре 2021 г., в связи с чем была повторно комплексно обследована. Все данные по обследованию, приведенные ниже, отражают ситуацию на конец октября – начало ноября 2021 г.

В физикальном статусе состояние удовлетворительное, индекс массы тела 29,8 кг/м², температура тела 36,6 °С, кожа обычной окраски, сухая на ощупь, лицо незначительно отечно, периферические лимфатические узлы не увеличены, в проекции щитовидной железы — послеоперационный рубец. Пульс 82 в 1 мин, ритмичный, одинаков на обеих руках, удовлетворительного наполнения, не напряжен, на высоте вдоха не исчезает. Артериальное давление на обеих руках 120/80 мм рт. ст. Перкуторно границы сердца не расширены, тоны приглушены, I тон над верхушкой ослаблен, акцент II тона над легочной артерией. Частота дыхательных движений

16 в 1 мин, дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Живот увеличен в размерах за счет подкожно-жировой клетчатки. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Общеклинический анализ: лейкоциты $4,02 \times 10^9$ /л, гемоглобин 125 г/л, тромбоциты 395×10^9 /л. Липидный профиль: общий холестерин 5,1 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 3,17 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,32 ммоль/л, триглицериды 1,04 ммоль/л. Уровень глюкозы плазмы натощак 4,93 ммоль/л, креатинин 77 мкмоль/л, калий 4,2 ммоль/л, железо 15 мкмоль/л, кальций 2,28 ммоль/л, мочевая кислота 328 мкмоль/л, общий белок 75 г/л. N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 565 пг/мл (референсные значения менее 125 пг/мл). Маркер активности формирования фиброзной ткани P1NP 78 нг/мл (референсные значения 15,1–58,6 нг/мл).

Уровень ТТГ 7,55 МЕ/л. В связи с превышением его референсных значений было принято решение увеличить дозу левотироксина со 100 до 125 мкг. Через 3 нед уровень ТТГ снизился до 3,1 МЕ/л, концентрация ТГ составила 0,2 МЕ/л, уровень антител к ТГ не повышен. По данным ультразвукового исследования, ткань щитовидной железы не лимфировалась, лимфатические узлы шеи не увеличены. Применительно к тиреоидному статусу было констатировано, что пациентка находится в состоянии биохимической и структурной ремиссии, получает левотироксин в режиме заместительной терапии.

Поверхностная стандартная электрокардиография: P 0,11 с, PQ 0,15 с, QRS 0,134 с, QTc 0,47 с. Ритм синусовый, с частотой сердечных сокращений 73 в 1 мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Очаговых и ишемических изменений, признаков дилатации и гипертрофии отделов сердца не выявлено (рис. 1).

По данным транссторакальной эхокардиографии было установлено, что миокард не утолщен, индекс массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) 76 г/м^2 , полости сердца не расширены. Индекс объема левого предсердия 22 мл/м^2 . Систолическая функция ЛЖ не нарушена (фракция выброса по Симпсону 71%). Ударный объем ЛЖ незначительно снижен (42 мл). Нарушений кинетики миокарда не выявлено. При доплеровской оценке трансмитрального кровотока получено расчетное отношение максимальной скорости раннего наполнения к максимальной скорости позднего наполнения в диастолу (E/A, ед), составившее 1,4. В тканевом режиме определили пиковую тканевую скорость раннего диастолического смещения (e') септальной (6,7 см/с) и латеральной (8,79 см/с) частей кольца митрального клапана, рассчитали усредненное значение e', а также усредненный показатель E/e', составившие 7,5 см/с и 17,3 ед соответственно. Отмечена регургитация на трикуспидальном клапане 2-й степени, скорость которой составила 3,23 м/с. Створки митрального и аортального клапанов уплотнены, створки остальных клапанов без особенностей. Расчетное давление в легочной артерии 45 мм рт. ст. Листки пери-

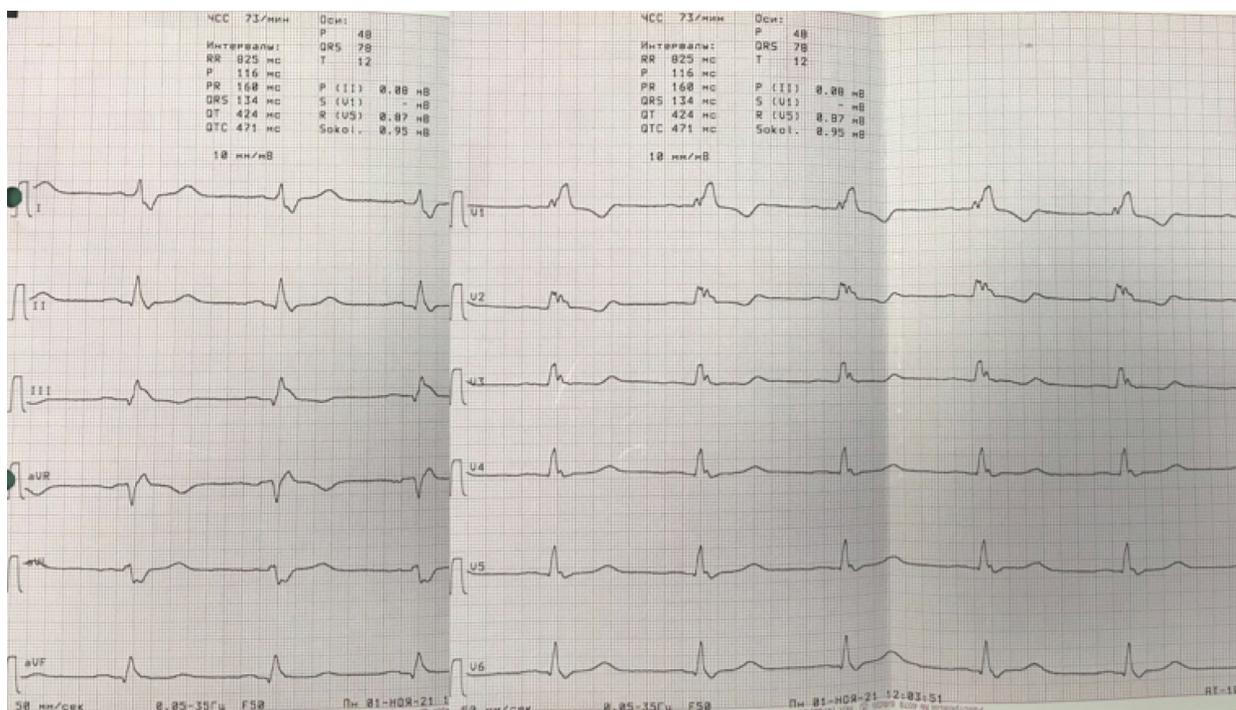


Рис. 1. ЭКГ пациентки В. Визуализируется полная блокада правой ножки пучка Гиса

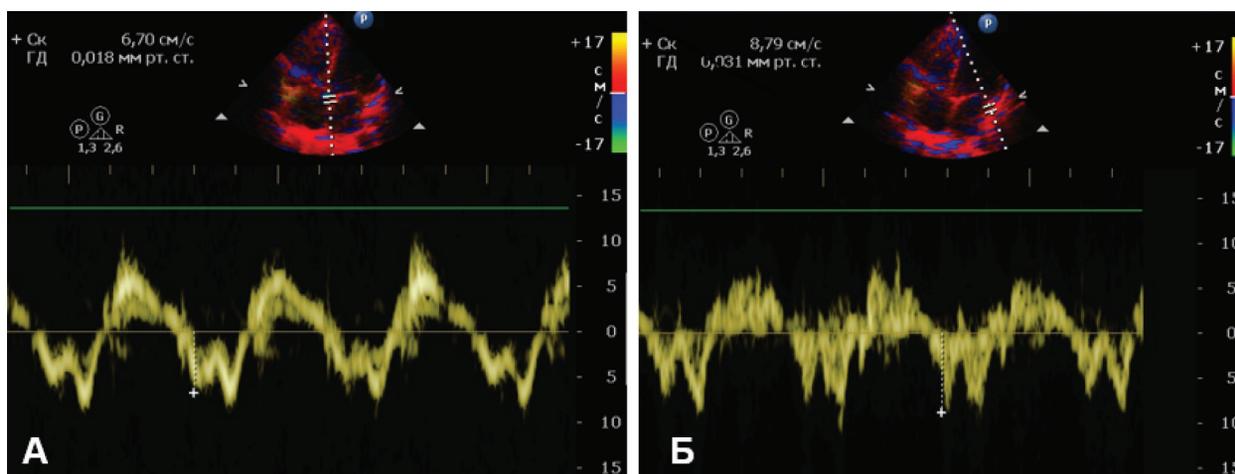


Рис. 2. Тканевая доплерография области кольца митрального клапана. На фрагментах А и Б визуализировано снижение септальной и латеральной миокардиальной скорости кольца митрального клапана до 6,7 и 8,8 см/с соответственно

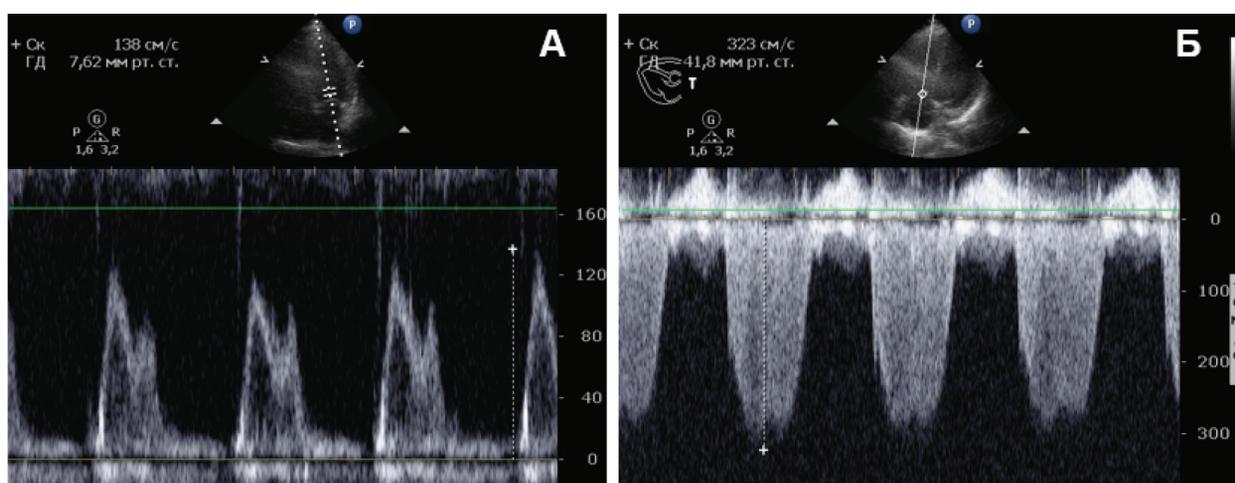


Рис. 3. Доплерография трансмитрального и транстрикуспидального кровотока. На фрагменте А показано ускорение волны Е трансмитрального кровотока до 1,38 м/с и соотношение Е/А < 2. На фрагменте Б приведено увеличение скорости трикуспидальной регургитации до 323 см/с

карда не утолщены, выпота в полости перикарда не выявлено. На рис. 2, 3 показаны увеличенная скорость раннего наполнения ЛЖ, сниженная пиковая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана, высокая скорость трикуспидальной регургитации. Полученные ультразвуковые данные тканевой доплерографии подтвердили наличие повышенного давления наполнения ЛЖ.

В режиме количественной оценки функции миокарда путем анализа движения спеклов (пятен, точек в серошкальном изображении, генерируемых взаимодействием ультразвукового луча и волокон миокарда), выявленных на двухмерных сонограммах (методика "speckle-tracking"), была оценена продольная миокардиальная деформация (longitudinal strain), направленная от основания к верхушке сердца. Так, было обнаружено, что глобальный продольный стрейн ЛЖ снижен до 17,5%, при этом

наибольшее снижение отмечено в срединном и базальном сегментах переднебоковой стенки ЛЖ (11 и 10% соответственно). Менее выраженное снижение глобального продольного стрейна наблюдалось в базальном и срединном сегментах передне-септальной, передней и нижнебоковой стенок (рис. 4).

МРТ сердца с контрастированием гадолинием (24.10.2021 г.) позволила констатировать следующее. Толщина стенок левого и правого желудочков, их сократительная способность, полости всех камер сердца соответствовали нормальному диапазону значений. Локальных участков повышения сигнала миокарда на T2-взвешенных изображениях не выявлено, что указывало на отсутствие признаков отека. При оценке изображений отсроченного контрастирования обнаружены единичные участки интрамурального накопления контрастного вещества (фиброз) в межжелудочковой перегородке

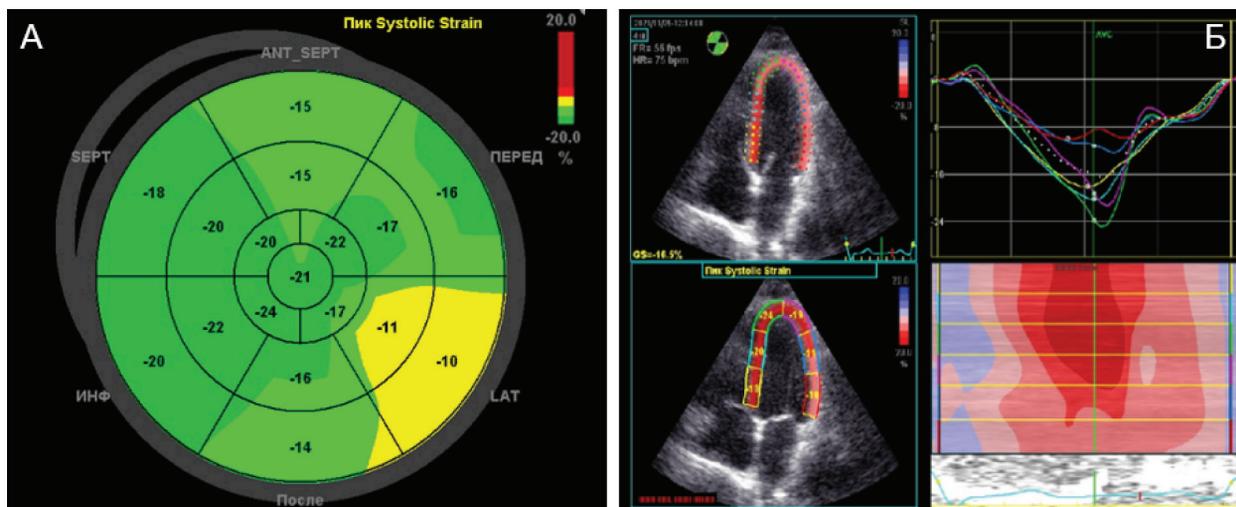


Рис. 4. Эхокардиографическая оценка продольной систолической деформации миокарда ЛЖ. Фрагмент А: топографическое отображение данных («бычий глаз») продольного анализа деформации в сегментах миокарда ЛЖ. Здесь отчетливо видно значительное снижение продольной деформации в срединном и базальном сегментах переднебоковой стенки ЛЖ (11 и 10% соответственно). Фрагмент Б: график временной зависимости продольной деформации всех перегородочных и боковых сегментов ЛЖ. Здесь наблюдается снижение пиковой продольной деформации в нижнем и срединном боковых сегментах

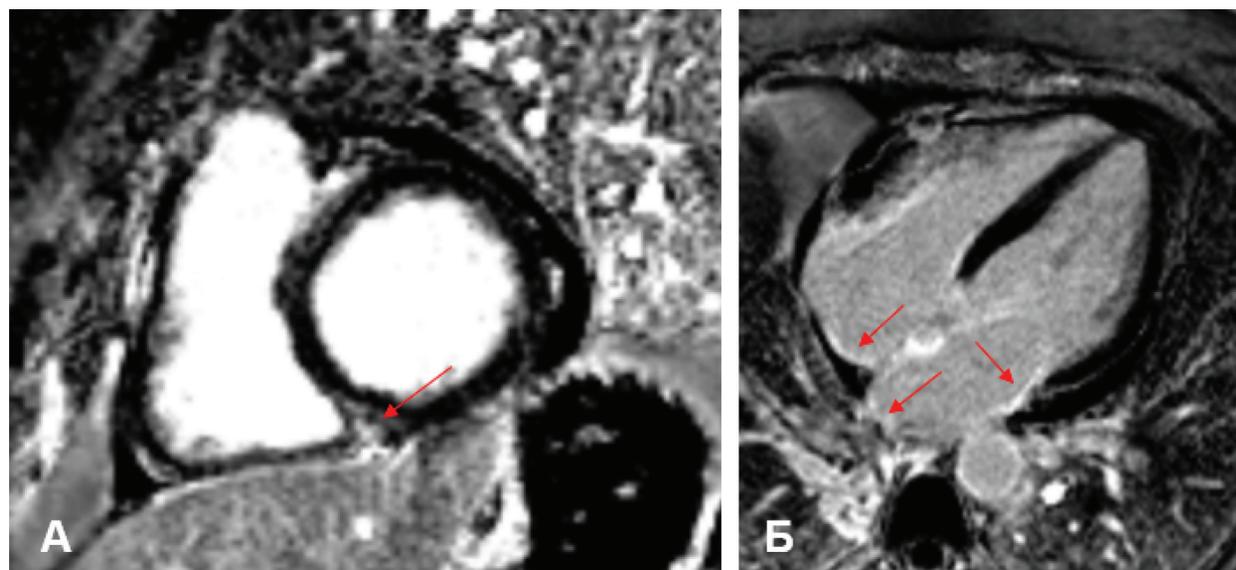


Рис. 5. Данные МРТ сердца. На фрагментах А, Б представлены фазоселективные изображения «позднего» накопления контрастного вещества, полученные через 10 мин после внутривенного введения гадолиния (А — изображение по короткой оси сердца; Б — изображение в четырехкамерной позиции). Стрелками указаны зона накопления контрастного вещества миокардом ЛЖ (А) и миокардом предсердий (Б)

по неишемическому типу. Также отмечены множественные очаги позднего накопления контрастного вещества (фиброз) в стенках левого и правого предсердий. Фиброзных изменений в области правого желудочка не выявлено. Локальная сократимость стенок ЛЖ не нарушена. Отмечена повышенная трабекулярность эндокарда средних и апикальных отделов боковой стенки ЛЖ. Створки аортального, митрального, трикуспидального клапанов не утолщены. Тромбов в полостях сердца не обнаружено. Листки перикарда не утолщены. В полости перикар-

да определены свободная жидкость с максимальной толщиной полоски по задней поверхности ЛЖ (11 мм) в фазу систолы и ее практически полный регресс в фазу диастолы. На рис. 5 приведены основные результаты МРТ сердца.

По результатам полученных клиничко-лабораторно-инструментальных исследований установлен диагноз: лучевая (по поводу лимфомы Ходжкина, 1997 г.) рестриктивная КМП. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Легочная гипертензия 1-й степени. ХСН I стадии, I функционального класса. Тирео-

идэктомия с селективной центральной лимфодиссекцией шеи по поводу папиллярной карциномы щитовидной железы (2017 г.), послеоперационный гипотиреоз, субкомпенсированный медикаментозно. Локальный пневмофиброз с формированием субсегментарных ателектазов обоих легких без дыхательной недостаточности.

Пациентке было рекомендовано динамическое наблюдение у кардиолога, эндокринолога, соблюдение диеты и рационального режима физической активности и отдыха; продолжение приема препаратов: рамиприл 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, спиринолактон 50 мг/сут, левотироксин 125 мкг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, приведенный клинический случай отражает формирование рестриктивной КМП и развитие папиллярной карциномы щитовидной железы в отдаленные сроки после ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина. Возникновение лучевой тиреопатии у таких больных не является редким осложнением. Так, по данным оценки медицинской документации 1981 г. пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших ЛТ, у 28 из них впоследствии был диагностирован рак щитовидной железы. Средняя экспозиция от лечения до выявления злокачественной тиреопатии составила 14,3 года. Основными факторами риска развития рака ЩЖ оказались женский пол и возраст (в котором проводилась ЛТ) менее 20 лет [20].

Развитие лучевой КМП в приведенном клиническом случае действительно носило медленно прогрессирующий характер, по-видимому определяя общий долговременный прогноз. Интерпретация симптомов умеренно выраженной ХСН у обследованной больной облегчалась выявленной гиперконцентрацией NT-proBNP. Повышенный уровень N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в определенной мере может свидетельствовать о протекающих процессах матриксного ремоделирования сердца с развитием фиброза. Отнесение выявленной КМП к категории специфической (вторичной) рестриктивной, обусловленной ЛТ, представляется корректным с учетом нескольких согласительных документов экспертных международных обществ и организаций. В 1995 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения / Международного общества и федерации кардиологии (WHO/ISFC) определили КМП как заболевания миокарда, ассоциированные с кардиальной дисфункцией, включив в их перечень гипертрофическую, дилатационную, рестриктивную, аритмогенную правожелудочковую, неклассифицируемые и специфические КМП [21]. Среди этиологических факторов специфических КМП авторы привели ионизирующее излучение. В соответствии с пред-

ставлениями экспертов Американской ассоциации сердца (AHA) лучевая КМП отнесена к категории вторичных КМП, как правило ассоциированных с лечением пациентов онкологического профиля [22]. Эксперты Европейского общества кардиологии (ESC) «расположили» лучевую КМП среди приобретенных (несемейных) рестриктивных КМП [23]. Для пациентов с КМП, успешно ранее пролеченных с помощью ЛТ от болезни Ходжкина, характерны нормальная ММЛЖ, недилатированный (скорее, уменьшенный в размерах) ЛЖ, относительно истонченные стенки ЛЖ в диастолу, увеличенные предсердия (в большей степени — левое) [24]. Примечательно, что рассмотренная в клиническом примере пациентка соответствовала приведенному в этом популяционном исследовании описанию по большинству параметров (конечный диастолический размер ЛЖ 49 мм, толщина межжелудочковой перегородки 6,5 мм, толщина задней стенки ЛЖ 8,5 мм, индекс ММЛЖ 76 г/м²), за исключением размеров предсердий, которые оказались недилатированными.

Применительно к рассматриваемой проблеме диагностические возможности современных визуализирующих методов достаточно высоки. В ходе эхокардиографии у обследованной нами больной были установлены признаки диастолической дисфункции ЛЖ псевдонормального типа. О факте диастолической дисфункции свидетельствовали три из четырех критериев, принятых для пациентов с синусовым ритмом и нормальной ФВ ЛЖ: $E/e' > 14$; e' септальная < 7 см/с и e' латеральная < 10 см/с; скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с [25]. Отсутствовал единственный (четвертый) критерий — дилатация левого предсердия. С учетом нахождения параметра трансмитрального кровотока E/A в диапазоне $> 0,8$ и $< 2,0$ был констатирован псевдонормальный тип (II степень) диастолической дисфункции ЛЖ. Нормальный объем ЛП возможно рассматривать как один из признаков того, что диастолическая дисфункция ЛЖ находится в относительно компенсированной стадии.

Эксперты подчеркивают, что клинический диагноз рестриктивная КМП не вполне эквивалентен ультразвуковому рестриктивному паттерну [26]. Пациенты с типичной рестриктивной КМП вполне могут иметь I степень диастолической дисфункции ЛЖ, но при естественной эволюции заболевания у них, как правило, со временем формируется II или III степень диастолической дисфункции ЛЖ. В развернутой фазе рестриктивной КМП действительно наблюдаются рестриктивные изменения внутрисердечной гемодинамики с такими параметрами, как $E/A > 2,5$, время спада давления в ЛЖ (deceleration time (DT) < 150 мс, время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) < 50 мс, септальная и латеральная скорость e' 3–4 см/с, $E/e' > 14$, индекс объема ЛП > 50 мл/м²) [25]. При таком сочетании показате-

лей прогноз по определению считается неблагоприятным.

Рестриктивная КМП характеризуется нормальными или сниженными диастолическими и систолическими объемами одного или обоих желудочков сердца, нормальной толщиной стенок желудочков. Исторически считается, что систолическая функция желудочков сердца не страдает при рестриктивной КМП, однако признаки латентных нарушений сократительной способности миокарда можно выявить у большинства пациентов. Тканевая доплерография митрального кольца может выявить снижение систолических волн (s-волн), притупление формы ранних и поздних диастолических волн в зависимости от степени вовлечения предсердий в патологический процесс [27]. Оценка деформации ЛЖ по методике “speckle-tracking” также способствует выявлению скрытых нарушений систолической функции при нормальной фракции выброса ЛЖ у пациентов с ишемической болезнью сердца и различной некоронарогенной патологией миокарда [28, 29]. Также показано, что глобальная продольная деформация уменьшается у больных с изолированной диастолической ХСН [30]. При рестриктивной КМП преимущественно снижается продольная деформация и в меньшей степени — циркулярная деформация, что может быть связано с ухудшением функции субэндокардиальных волокон на фоне инфилтративных и фиброзных изменений [31, 32].

Анализ глобальной продольной деформации миокарда по ультразвуковой методике “speckle-tracking” позволил нам констатировать также начальные проявления систолической дисфункции преимущественно в срединном и базальном сегментах переднебоковой стенки ЛЖ у пациентки. В результате МРТ сердца с контрастированием обнаружены очаги фиброза в межжелудочковой перегородке и стенках предсердий. Эти фиброзные изменения топически не совпали с полученными при анализе деформации зонами наиболее выраженной латентной систолической дисфункции ЛЖ, которые также могли быть проявлением лучевой КМП. Сочетание методов кардиовизуализации в данном случае позволило более детально оценить области лучевого повреждения миокарда, степень их выраженности и характер.

Фиксированное ограничение диастолического наполнения ЛЖ вследствие его ригидности в соче-

тании с прогрессирующей диастолической сердечной недостаточностью позволило констатировать у обследованной нами пациентки рестриктивную форму КМП с установленной этиологией. Вместе с тем у нее отсутствовал такой часто приводимый в литературе критерий рестрикции миокарда, как дилатация предсердий (в особенности левого предсердия) [33], что в конкретном случае может быть интерпретировано с позиций специфичности этиологии КМП (не амилоидоз или эндомиокардиальный гиперэозинфильный фиброз и другие, на модели которых часто описывается ультразвуковая картина рестриктивной КМП), а также недостаточной продолжительности манифестной фазы заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение лучевой терапии ассоциировано с отчетливым улучшением выживаемости при различных злокачественных новообразованиях, включая лимфому Ходжкина. Однако у лиц, некогда успешно перенесших подобное лечение, в отдаленные сроки могут развиваться те или иные кардиотоксические, тиреоидные и другие постлучевые осложнения. Возникшая патология может оставаться нераспознанной на протяжении длительного времени, а в случае выявления таковой врачи сталкиваются с проблемой недостаточных сведений из области доказательной медицины в аспекте лечения отдаленных последствий ЛТ. В основе обширного спектра кардиоваскулярной патологии, ассоциированной с ЛТ средостения, как правило, лежит фиброз всех структурных компонентов сердца. В статье приведен клинический пример, подтверждающий позднюю манифестацию папиллярной карциномы щитовидной железы и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ вследствие КМП у пациентки, ранее успешно излеченной от лимфомы Ходжкина с помощью ЛТ. В статье приведен клинический пример (ранее опубликованный нами в менее развернутом варианте), подтверждающий позднюю манифестацию папиллярной карциномы щитовидной железы и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ вследствие КМП у пациентки, ранее успешно излеченной от лимфомы Ходжкина с помощью ЛТ [34].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cuomo J. R., Sharma G. K., Conger P. D. et al. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease // *World J. Cardiol.* 2016. Vol. 8, N 9. P. 504–519. DOI: 10.4330/wjc.v8.i9.504

REFERENCES

1. Cuomo J. R., Sharma G. K., Conger P. D. et al. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2016; 8 (9): 504–519. DOI: 10.4330/wjc.v8.i9.504

2. Donnellan E., Phelan D., McCarthy C. P. et al. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management // *Cleve. Clin. J. Med.* 2016. Vol. 83, N 12. P. 914–922. DOI: 10.3949/ccjm.83a.15104
3. Мясников А. А., Балашов А. Т. Поздние осложнения комплексной терапии лимфогранулематоза // *Клиническая медицина.* 1997. № 3. С. 21–23.
4. Емелина Е. И., Шуйкова К. В., Гендлин Г. Е. и др. Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами // *Клиническая онкогематология.* 2009. Т. 2, № 2. С. 152–160.
5. Енисеева Е. С., Протасов К. В., Чернышева Н. Л. и др. Радиационное поражение сердца у больной после лучевой терапии лимфомы Ходжкина // *Российский кардиологический журнал.* 2018. № 9. С. 45–47. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-45-47
6. Raghunathan D., Khilji M. I., Hassan S. A. et al. Radiation-Induced Cardiovascular Disease // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017. Vol. 19, N 5. P. 22. DOI: 10.1007/s11883-017-0658-x
7. Wang H., Wei J., Zheng Q. et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention // *Int. J. Biol. Sci.* 2019. Vol. 15. P. 2128–2138. DOI: 10.7150/ijbs.35460
8. Chang H. M., Okwuosa T. M., Scarabelli T. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management. Part 2 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 70, N 20. P. 2552–2565. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
9. Heidenreich P. A., Hancock S. L., Vagelos R. H. et al. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation // *Am. Heart J.* 2005. Vol. 150. P. 977–982. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.12.026
10. Aleman B. M. P., van den Belt-Dusebout A. W., De Bruin M. L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma // *Blood.* 2007. Vol. 109. P. 1878–1886. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034405
11. Heidenreich P. A., Schnittger I., Strauss H. W. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 43–49. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.0805
12. Saiki H., Petersen I. A., Scott C. G. et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer // *Circulation.* 2017. Vol. 135. P. 1388–1396. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434
13. van Nimwegen F. A., Ntentas G., Darby S. C. et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines // *Blood.* 2017. Vol. 129. P. 2257–2265. DOI: 10.1182/blood-2016-09-740332
14. Wang B., Wang H., Zhang M. et al. Radiation-induced myocardial fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and therapeutic strategies // *J. Cell Mol. Med.* 2020. Vol. 24. P. 7717–7729. DOI: 10.1111/jcmm.15479
15. Belzile-Dugas E., Eisenberg M. J. Radiation-induced cardiovascular disease: review of an underrecognized pathology // *J. Am. Heart Ass.* 2021. N 10. Art. e021686. DOI: 10.1161/JAHA.121.021686
16. Redfield M. M. Heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 1868–1877. DOI: 10.1056/NEJMcp1511175
17. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42. P. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
18. Saxena P., Joyce L. D., Daly R. C. et al. Cardiac transplantation for radiation-induced cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience // *Ann. Thorac. Surg.* 2014. Vol. 98. P. 2115–2121. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.056
2. Donnellan E., Phelan D., McCarthy C. P. et al. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med.* 2016; 83 (12): 914–922. DOI: 10.3949/ccjm.83a.15104
3. Myasnikov A. A., Balashov A. T. Late complications of complex therapy of lymphogranulomatosis. *Klinicheskaya meditsina.* 1997; (3): 21–23. (In Russian)
4. Emelina E. I., Shuikova K. V., Gendlin G. E. et al. Heart damage in the treatment of modern anticancer drugs and radiation damage to the heart in patients with lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2009; 2 (2): 152–160. (In Russian)
5. Eniseeva E. S., Protasov K. V., Chernysheva N. L. et al. Radiation damage to the heart in a patient after radiation therapy of Hodgkin's lymphoma. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2018; (9): 45–47. (In Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-45-47
6. Raghunathan D., Khilji M. I., Hassan S. A. et al. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19 (5): 22. DOI: 10.1007/s11883-017-0658-x
7. Wang H., Wei J., Zheng Q. et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci.* 2019; 15: 2128–2138. DOI: 10.7150/ijbs.35460
8. Chang H. M., Okwuosa T. M., Scarabelli T. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management. Part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (20): 2552–2565. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
9. Heidenreich P. A., Hancock S. L., Vagelos R. H. et al. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J.* 2005; 150: 977–982. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.12.026
10. Aleman B. M. P., van den Belt-Dusebout A. W., De Bruin M. L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007; 109: 1878–1886. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034405
11. Heidenreich P. A., Schnittger I., Strauss H. W. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 43–49. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.0805
12. Saiki H., Petersen I. A., Scott C. G. et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer. *Circulation.* 2017; 135: 1388–1396. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434
13. van Nimwegen F. A., Ntentas G., Darby S. C. et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood.* 2017; 129: 2257–2265. DOI: 10.1182/blood-2016-09-740332
14. Wang B., Wang H., Zhang M. et al. Radiation-induced myocardial fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and therapeutic strategies. *J Cell Mol Med.* 2020; 24: 7717–7729. DOI: 10.1111/jcmm.15479
15. Belzile-Dugas E., Eisenberg M. J. Radiation-induced cardiovascular disease: review of an underrecognized pathology. *J Am Heart Ass.* 2021; 10: e021686. DOI: 10.1161/JAHA.121.021686
16. Redfield M. M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1868–1877. DOI: 10.1056/NEJMcp1511175
17. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
18. Saxena P., Joyce L. D., Daly R. C. et al. Cardiac transplantation for radiation-induced cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 2115–2121. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.056

19. Al-Kindi S. G., Oliveira G. H. Heart transplantation outcomes in radiation-induced restrictive cardiomyopathy // *J. Card. Fail.* 2016. Vol. 22. P. 475–478. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.03.014
20. Michaelson E. M., Chen Y. H., Silver B. et al. Thyroid malignancies in survivors of Hodgkin's lymphoma // *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88, N 3. P. 636–641. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.237
21. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation.* 1996. Vol. 93, N 5. P. 841–842. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.841
22. Maron B. J., Towbin J., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 1807–1816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
23. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, N 2. P. 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
24. Constine L., Schwartz R., Savage D. et al. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 39. P. 897–906. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00467-7
25. Nagueh S., Smiseth O., Appleton C. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. Vol. 29. P. 277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
26. Habib G., Bucciarelli-Ducci C., Caforio A. L. P. et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017. Vol. 18, N 10. P. 1090–1121. DOI: 10.1093/ehjci/jex034
27. Rammos A., Meladinis V., Vovas G., Patsouras D. Restrictive cardiomyopathies: the importance of noninvasive cardiac imaging modalities in diagnosis and treatment—a systematic review // *Radiol Res. Pract.* 2017. Vol. 2017. Art. e2874902. DOI: 10.1155/2017/2874902
28. Luis S. A., Pellikka P. A. Is speckle tracking imaging ready for prime time in current echo clinical practice? // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018. Vol. 61, N 5–6. P. 437–445. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.11.001
29. Олейников В. Э., Смирнов Ю. Г., Галимская В. А. и др. Новые возможности оценки сократимости левого желудочка методом двухмерной speckle tracking эхокардиографии // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020. Т. 35, № 3. С. 79–85. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-3-79-85
30. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда // *CardioСоматика.* 2021. Т. 12, № 1. С. 5–10. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200756
31. Schiano-Lomoriello V., Galderisi M., Mele D. et al. Longitudinal strain of left ventricular basal segments and E/e' ratio differentiate primary cardiac amyloidosis at presentation from hypertensive hypertrophy: an automated function imaging study // *Echocardiography.* 2016. Vol. 33, N 9. P. 1335–1343. DOI: 10.1111/echo.13278
32. Никифоров В. С., Никищенко Ю. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017. Т. 13, № 2. С. 248–255. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255
19. Al-Kindi S. G., Oliveira G. H. Heart transplantation outcomes in radiation-induced restrictive cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2016; 22: 475–478. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.03.014
20. Michaelson E. M., Chen Y. H., Silver B. et al. Thyroid malignancies in survivors of Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2014; 88 (3): 636–641. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.237
21. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 93 (5): 841–842. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.841
22. Maron B. J., Towbin J., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation.* 2006; 113: 1807–1816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
23. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29 (2): 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
24. Constine L., Schwartz R., Savage D. et al. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39: 897–906. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00467-7
25. Nagueh S., Smiseth O., Appleton C. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29: 277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
26. Habib G., Bucciarelli-Ducci C., Caforio A. L. P. et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18 (10): 1090–1121. DOI: 10.1093/ehjci/jex034
27. Rammos A., Meladinis V., Vovas G., Patsouras D. Restrictive cardiomyopathies: the importance of noninvasive cardiac imaging modalities in diagnosis and treatment—a systematic review. *Radiol Res Pract.* 2017; 2017: e2874902. DOI: 10.1155/2017/2874902
28. Luis S. A., Pellikka P. A. Is speckle tracking imaging ready for prime time in current echo clinical practice? *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61 (5–6): 437–445. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.11.001
29. Oleinikov V. E., Smirnov Yu. G., Galimskaya V. A. New possibilities for assessing left ventricular contractility using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny.* 2020; 35 (3): 79–85. (In Russian) DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-3-79-85
30. Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Trubina Ye. V. Possibilities of speckle tracking echocardiography for diagnosing myocardial dysfunction. *CardioSomatika.* 2021; 12 (1): 5–10. (In Russian) DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200756
31. Schiano-Lomoriello V., Galderisi M., Mele D. et al. Longitudinal strain of left ventricular basal segments and E/e' ratio differentiate primary cardiac amyloidosis at presentation from hypertensive hypertrophy: an automated function imaging study. *Echocardiography.* 2016; 33 (9): 1335–1343. DOI: 10.1111/echo.13278
32. Nikiforov V. S., Nikishchenkova Yu. V. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2017; 13 (2): 248–255. (In Russian) DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255

33. Brown K. N., Pendela V. S., Ahmed I., Diaz R. R. Restrictive Cardiomyopathy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 30725919
34. Барсуков А. В., Борисова Е. В., Глуховской Д. В. и др. Сердечно-сосудистые заболевания, индуцированные лучевой терапией // *КардиоСоматика*. 2022. Т. 13, № 1. С. 17–22. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201470
33. Brown K. N., Pendela V. S., Ahmed I., Diaz R. R. Restrictive Cardiomyopathy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 30725919
34. Barsukov A. V., Borisova E. V., Glukhovskoy D. V. et al. Cardiovascular diseases induced by radiation therapy. *CardioSomatologica*. 2022; 13 (1): 17–22. (In Russian) DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201470

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барсуков Антон Владимирович — докт. мед. наук, профессор, заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе АО «КардиоКлиника», 196105, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Борисова Екатерина Викторовна — докт. мед. наук, главный врач АО «КардиоКлиника», 196105, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, ORCID: 0000-0002-0960-9627, eLibrary SPIN: 1694-8120, Author ID: 842693, e-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru

Рудь Сергей Дмитриевич — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-3585-9793, eLibrary SPIN: 4005-1267, Author ID: 423556, e-mail: rsd@mail.ru

Глебова Светлана Анатольевна — канд. мед. наук, руководитель учебного центра АО «КардиоКлиника», e-mail: 196105, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, ORCID: 0000-0003-1627-587X, eLibrary Author ID: 298030, e-mail: glebova-sa@kardioklinika.ru

Глуховской Дмитрий Владимирович — канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением клиники госпитальной терапии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-5920-9074, eLibrary SPIN: 9635-7300, Author ID: 707475, e-mail: gluhovskoi@inbox.ru

Свеклина Татьяна Сергеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0001-9546-7049, eLibrary SPIN: 3561-6503, Author ID: 882351, e-mail: sveklinats@mail.ru

Ахметшин Ильгам Марсович — канд. мед. наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-7794-5809, eLibrary SPIN: 3741-6085, Author ID: 972157, e-mail: ilgam.uma@mail.ru

Чумак Борис Анатольевич — канд. мед. наук, доцент, врио начальника кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-5010-7661, eLibrary SPIN: 1973-6961, Author ID: 475379, e-mail: borchum07@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку

Барсуков Антон Владимирович

Контактный телефон: +7(812)3310303

e-mail: avbarsukov@yandex.ru

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declared no conflict of interests.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Barsukov Anton V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Chief Physician of Kardioklinika, bld. 25, Kuznetsovskaya str., St. Petersburg, Russia, 196105, Senior Lecturer of the Hospital Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Borisova Ekaterina V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Chief Physician of Kardioklinika, bld. 25, Kuznetsovskaya str., St. Petersburg, Russia, 196105, ORCID: 0000-0002-0960-9627, eLibrary SPIN: 1694-8120, Author ID: 842693, e-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru

Rud' Sergey D. — M. D., Ph. D. (Medicine), Senior Lecturer, Department of Radiology and Radiology with a Course in Ultrasound Diagnostics, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 194044, Russia, St. Petersburg, str. Akademika Lebedeva, 6, ORCID: 0000-0002-3585-9793, eLibrary SPIN: 4005-1267, Author ID: 423556, e-mail: rsd@mail.ru

Glebova Svetlana A. — M. D., Ph. D. (Medicine), supervisor of the training center of Kardioklinika, bld. 25, Kuznetsovskaya str., St. Petersburg, Russia, 196105, ORCID: 0000-0003-1627-587X, eLibrary Author ID: 298030, e-mail: glebova-sa@kardioklinika.ru

Glukhovskoy Dmitry V. — M. D., Ph. D. (Medicine), head of therapy department of Hospital Therapy Clinics, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 194044, Russia, St. Petersburg, str. Akademika Lebedeva, 6, ORCID: 0000-0002-5920-9074, eLibrary SPIN: 9635-7300, Author ID: 707475, e-mail: gluhovskoi@inbox.ru

Sveklina Tatyana S. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 194044, Russia, St. Petersburg, str. Akademika Lebedeva, 6, ORCID: 0000-0001-9546-7049, eLibrary SPIN: 3561-6503, Author ID: 882351, e-mail: sveklinats@mail.ru

Akhmetshin Ilgam M. — M. D., Ph. D. (Medicine), Lecturer, Department of Hospital Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 194044, Russia, St. Petersburg, str. Akademika Lebedeva, 6, ORCID: 0000-0002-7794-5809, eLibrary SPIN: 3741-6085, Author ID: 972157, e-mail: ilgam.uma@mail.ru

Chumak Boris A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor, acting Head of the Department of Hospital Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 194044, Russia, St. Petersburg, str. Akademika Lebedeva, 6, ORCID: 0000-0002-5010-7661, eLibrary SPIN: 1973-6961, Author ID: 475379, e-mail: borchum07@yandex.ru

Corresponding author

Barsukov Anton V.

Contact phone: +7(812)3310303

e-mail: avbarsukov@yandex.ru

К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А. В. Гордиенко, В. А. Рейза

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

TO THE QUESTION OF THE MYOCARDIAL INFARCTION COURSE FEATURES AND ITS COMPLICATIONS IN MEN UNDER 60 YEARS OLD WITH PEPTIC ULCER

A. V. Gordienko, V. A. Reiza

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

Резюме. Пациенты с инфарктом миокарда и язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки имеют худший прогноз по сравнению с больными с инфарктом миокарда, но без заболеваний органов пищеварения вследствие ограничений в жизненно важной терапии.

Цель. Изучить особенности кардиоваскулярных факторов риска и клинического течения инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет с язвенной болезнью для улучшения профилактики.

Материалы и методы. В исследование включены мужчины 19–60 лет с инфарктом миокарда I типа. Пациенты разделены на две группы: I — исследуемая, с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (109 пациентов, средний возраст $51,8 \pm 5,1$ года); II — без заболеваний органов пищеварения (358 пациентов, $50,8 \pm 6,7$ года; $p = 0,567$). Выполнена сравнительная оценка частоты выявления факторов кардиоваскулярного риска, особенностей течения инфаркта миокарда и его осложнений.

Результаты. Частота наблюдения язвенной болезни среди всей группы обследованных составила 19,2%. У больных с язвенной болезнью среди предшествующих факторов риска инфарктов миокарда преобладают нестабильная стенокардия (58,7% в исследуемой группе и 47,5% — в контрольной; $p < 0,05$), стационарное лечение (53,2 и 42,2% соответственно; $p < 0,05$), коронарография (22,0 и 10,4%; $p < 0,01$) в анамнезе и реже наблюдаются периферические ангиопатии (53,7 и 65,5%; $p < 0,01$). Течение заболевания в исследуемой группе менее благоприятно по общему числу осложнений (71,6 и 56,1%; $p < 0,01$), частоте тромбозов (23,1 и 13,7%; $p < 0,05$), желудочных кровотечений и парезов кишечника (4,6 и 0,6%; $p < 0,01$), наджелудочковых тахикардий (4,0 и 0,6%; $p < 0,05$) и неполных атриовентрикулярных блокад (8,0 и 3,4%; $p < 0,05$).

Заключение. Наличие язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, стационарного лечения, коронарографии, нестабильной стенокардии в анамнезе в сочетании с нарушениями сердечного ритма и проведения с признаками сердечной недостаточности в первые часы инфаркта миокарда свидетельствуют о высоком риске побочных эффектов стандартной гипокоагуляционной терапии на фоне нарушений микроциркуляции, что необходимо учитывать при лечении таких больных (библ.: 16 ист.).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, клиническое течение, коморбидность, мужчины молодого и среднего возраста, осложнения, парез кишечника, факторы риска, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

Abstract. Patients with myocardial infarction and peptic ulcer disease have a worse prognosis than patients without digestive diseases due to limitations in vital therapy.

Aim. To evaluate the features of risk factors for cardiovascular diseases, the clinical course in men under 60 years old with myocardial infarction and peptic ulcer disease to improve preventive measures.

Materials and methods. The study includes men 19–60 years old with type I myocardial infarction. Patients were divided into two groups: I — the studied, with peptic ulcer disease — 109 patients (mean age $51,8 \pm 5,1$ years); II — without concomitant diseases of the digestive system — 358 patients (mean age $50,8 \pm 6,7$ years; $p = 0,567$) as a control group. A comparative assessment of the frequency of identification of cardiovascular risk factors, the course of myocardial infarction and its complications were performed.

Results. The incidence of peptic ulcer disease among the entire examined group was 19.2%. In patients with peptic ulcer disease among the previous myocardial infarction risk factors prevails: unstable angina (58.7% in the study and 47.5% in the control; $p < 0.05$), inpatient treatment (53.2 and 42.2%, respectively; $p < 0.05$), coronary angiography (22.0 and 10.4%; $p < 0.01$) in the medical history and less frequently observed peripheral angiopathies (53.7 and 65.5%; $p < 0.01$). The course of the disease in the study group less favorable in the total number of complications (71.6 and 56.1%; $p < 0.01$), the frequency of thrombosis (23.1 and 13.7%; $p < 0.05$), gastric bleeding and intestinal paresis (4.6 and 0, 6%; $p < 0.01$), supraventricular tachycardia (4.0 and 0.6%; $p < 0.05$) and incomplete atrioventricular block (8.0 and 3.4%; $p < 0.05$).

Conclusions. The presence in the medical history: peptic ulcer disease, inpatient treatment, coronarography, a history of unstable angina in combination with cardiac arrhythmias and conduction with signs of heart failure in the first hours of myocardial infarction indicates a high risk of side effects of standard hypocoagulation therapy against microcirculation disorders, which must be considered when treatment of such patients (bibliography: 16 refs).

Key words: clinical course, co-morbidity, complications, intestinal paresis, myocardial infarction, peptic ulcer disease, risk factors, young and middle-aged men.

Для цитирования: Гордиенко А. В., Рейза В. А. К вопросу об особенностях течения инфаркта миокарда и его осложнений у мужчин моложе 60 лет с язвенной болезнью // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 59–63.

Статья поступила в редакцию 06.06.2022 г.

Citation: Gordienko A. V., Reiza V. A. To the question of the myocardial infarction course features and its complications in men under 60 years old with peptic ulcer. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 59–63.

Article received 06.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Сочетание язвенной болезни (ЯБ) и инфаркта миокарда (ИМ) до настоящего времени остается распространенным и труднокурабельным вследствие широкого применения комбинаций кроверазжижающих средств при его лечении [1, 2]. Особенно актуальна эта проблема для мужчин молодого и среднего возраста из-за высокой распространенности, инвалидизации и летальности от ИМ и его последствий в этой возрастной группе [3].

ЦЕЛЬ

Изучить особенности клинического течения ИМ у мужчин моложе 60 лет с ЯБ, а также выявить факторы развития осложнений со стороны органов пищеварения для улучшения мероприятий профилактики.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены мужчины от 18 до 60 лет с ИМ I типа (по IV универсальному определению этого заболевания) [4, 5] и скоростью клубочковой фильтрации 30 и более мл/мин/1,73 м² (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [6]. Исследование одобрено в независимом этическом комитете Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации 23.05.2017 г., протокол № 189. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех его участников. Всем пациентам применены методы диагностики, обследования и лечения согласно принятым стандартам на момент госпитализации. Обследованных разделили на две группы: I — исследуемая, с ЯБ и ИМ (109 пациентов, средний возраст $51,8 \pm 5,1$ года); II — без сопутствующих заболеваний органов пищеварения (358 пациентов, средний возраст $50,8 \pm 6,7$ года; $p = 0,6$). Изучены особенности клинического течения и осложнений ИМ в указанных группах. Варианты клинического течения заболевания разделяли на ангинозные, неангинозные и смешанные (с различными проявлениями сердечной недостаточности (СН)) формы [7]. Осложнения заболевания объединяли по ведущему синдрому поражения миокарда. При этом рассмат-

ривали группы, состав которых обусловлен электрической нестабильностью (ЭН) (значимые нарушения сердечного ритма и проводимости), сократительной недостаточностью (отек легких, кардиогенный шок, застойная СН) (СКН) и механической несостоятельностью (разрывы и аневризмы) миокарда [7]. При комплексной трансторакальной эхокардиографии определяли размеры левого предсердия (ЛП), толщину нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), его конечный диастолический (КДО) и ударный (УО) объемы, ударный (УИ) и сердечный (СИ) индексы, сердечный выброс (СВ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (по J. S. Simpson), скорости раннего (Ve) и позднего (Va) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение, среднее давление в легочной артерии (по А. Kitabatake). Общее периферическое (ОПС) и легочное (ОЛС) сопротивления рассчитывали по Ю. Н. Шишмареву [8]. В числе показателей липидного обмена в сыворотке крови определяли уровни общего холестерина (ОХ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Показатели оценивали в первые 48 ч ИМ. Определение осложнений и исходов осуществлялось по истечении 8 нед заболевания.

Сравнение результатов проводили по критериям Манна–Уитни и Хи-квадрат Пирсона. Однофакторное прогнозирование риска развития осложнений со стороны пищеварительной системы (желудочно-кишечных кровотечений, пареза кишечника) в исследуемой группе с расчетом абсолютного (AP) и относительного (OP) рисков при воздействии фактора выполнено с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости принят при вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота выявления ЯБ в общей группе обследованных составила 19,3%, что существенно больше, чем у других исследователей (10,6–11,0%) и, по-видимому, объясняется ограничениями в настоящем исследовании по возрасту и полу [9–11]. При изучении анамнеза заболевания выявлено, что в исследуемой группе чаще наблюдали нестабильную стенокардию (58,7 и 47,5%; $p = 0,04$), стационарное лечение (53,2 и 42,2%; $p = 0,04$), коронарографии (22,0 и 10,4%; $p = 0,003$) и реже — периферические

ангиопатии (53,7 и 65,5%; $p = 0,03$). Несмотря на противоположные данные о наличии значимого воздействия ЯБ на риск возникновения осложнений ИМ у мужчин моложе 60 лет [10–12], в настоящем исследовании у пациентов с ЯБ их частота оказалась выше (71,6%), чем в контрольной группе (56,1%; $p = 0,004$). В исследуемой группе оказалось больше число осложнений ИМ (2 и более: 61,1%, в группе контроля — 48,6%; $p = 0,03$; 1: 19,4 и 19,6%), среди которых преобладали сочетания СКН + ЭН (28,7 и 16,2%; $p = 0,004$). Среди осложнений ИМ в исследуемой группе чаще наблюдали нарушения ритма и проводимости (49,1 и 30,7%; $p = 0,0005$), из которых у больных ЯБ чаще встречались атриовентрикулярные блокады 1–2-й ст. (8,0 и 3,4%; $p = 0,05$) и пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (4,0 и 0,6%; $p = 0,01$). Кроме того, в исследуемой группе чаще наблюдали тромбозы ЛЖ (23,1 и 13,7%; $p = 0,02$) и осложнения со стороны пищеварительной системы (кровотечения и парезы кишечника) (4,6 и 0,6%; $p = 0,002$). Распределение пациентов по тяжести состояния при поступлении и классам острой СН, по Т. Killip не отличалось в сравниваемых группах, однако в исследуемой группе чаще выявляли гидроторакс (4,6 и 1,1%; $p = 0,02$), увеличение печени (26,9 и 15,0%; $p = 0,005$) и отеки нижних конечностей (18,5 и 9,6%; $p = 0,01$).

При оценке риска развития осложнений со стороны пищеварительной системы методом Хи-квадрат Пирсона достоверное значение получено для следующих параметров. Из факторов риска кардио-васкулярной патологии: масса тела пациента менее 67 кг (АР = 30,0%; ОР = 28,5 (3,26; 248,95); $p < 0,0001$); профессия, связанная преимущественно с физическим трудом (АР = 18,8%; ОР = 8,62 (1,56; 47,62); $p = 0,004$); наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (АР = 14,8%; ОР = 12,0 (1,40; 102,77); $p = 0,004$); частые (3 и более в год) простудные заболевания в анамнезе (АР = 16,7%; ОР = 7,5 (1,35; 41,72); $p = 0,008$); связь ухудшения течения ишемической болезни сердца (ИБС) с острыми респираторными заболеваниями (АР = 17,8%; ОР = 7,03 (1,26; 39,21); $p = 0,01$); ИМТ менее 24,4 кг/м² (АР = 12,0%; ОР = 9,6 (1,04; 88,23); $p = 0,01$); длительность СН менее года (АР = 11,4%; ОР = 8,34 (0,97; 71,90); $p = 0,02$); возраст пациентов 55 лет и старше (АР = 10,0%; $p = 0,04$); курение (АР = 9,8%; ОР = 6,54 (0,76; 56,49); $p = 0,047$). Среди особенностей клинического течения заболевания риск развития осложнений со стороны пищеварительной системы увеличивался при: первичных и рецидивирующих ИМ (АР = 9,1%; $p = 0,02$); Q-ИМ (АР = 8,3%; $p = 0,04$); неангинозных вариантах клинического течения заболевания (АР = 26,7%; ОР = 24,53 (2,94; 204,85); $p < 0,0001$), осложненных кардиогенным шоком (АР = 55,6%; $p < 0,0001$), с неполной атриовентрикулярной блокадой (АР = 37,5%; ОР = 17,25

(3,36; 88,65); $p < 0,0001$); острой СН по Т. Killip III класса тяжести (АР = 25,0%; ОР = 8,25 (1,60; 42,43); $p = 0,005$); комбинации осложнений СКН + ЭН (АР = 12,9%; ОР = 9,94 (1,16; 85,40); $p = 0,009$); тяжелом и крайне тяжелом состоянии пациента в первые часы ИМ (АР = 14,7%; $p = 0,0008$).

Из особенностей центральной гемодинамики и структурного состояния сердца имели значение: толщина нижней стенки ЛЖ 12,5 мм и более (АР = 12,9%; $p = 0,003$); V_{e1}/V_{a1} 1,0 и более (АР = 23,1%; $p = 0,002$); СВ₁ менее 3,3 л/мин (АР = 12,5%; $p = 0,003$); УО₁ ЛЖ менее 48,8 мл (АР = 11,8%; $p = 0,004$); ОЛС₁ 569,8 дин с см⁻⁵ и более (АР = 11,8%; $p = 0,005$); V_{a1} менее 0,5 см/с (АР = 17,6%; $p = 0,009$); СИ₁ менее 1,9 мл/мин/м² (АР = 10,0%; $p = 0,01$); УИ₁ менее 28,1 мл/м² (АР = 9,5%; $p = 0,01$); КДО₁ менее 135,3 мл (АР = 11,1%; $p = 0,02$); ФВ₁ менее 43,7% (АР = 9,8%; $p = 0,03$) и ЛП₁ 41 мм и более (АР = 9,5%; $p = 0,04$).

Из показателей периферической гемодинамики оказались значимы уровни: диастолического артериального давления (АД₁) менее 70 мм рт. ст. (АР = 22,2%; ОР = 19,56 (2,32; 164,86); $p = 0,0001$); среднего АД₁ менее 83,3 мм рт. ст. (АР = 22,2%; ОР = 19,56 (2,32; 164,86); $p = 0,0001$); систолического АД₁ менее 110 мм рт. ст. (АР = 21,1%; ОР = 18,32 (2,17; 154,80); $p = 0,0002$) и ОПС₁ менее 1565,8 дин с см⁻⁵ (АР = 10,7%; ОР = 7,5 (0,81; 69,08); $p = 0,04$).

При оценке влияния показателей обмена веществ на риск развития осложнений со стороны пищеварительной системы у пациентов с ЯБ оказались значимы ряд уровней. Из показателей липидного обмена: ЛОНП₁ 1,1 ммоль/л и более (АР = 50,0%; $p < 0,0001$), ОХ₁ 6,2 ммоль/л и более (АР = 10,3%; $p = 0,02$); электролитного: калия₁ 5,1 ммоль/л и более (АР = 25,0%; ОР = 14,5 (1,74; 120,83); $p = 0,001$); натрия₁ 144,0 ммоль/л и более (АР = 23,5%; ОР = 12,71 (1,52; 106,11); $p = 0,002$); углеводного (глюкозы₁ менее 4,9 ммоль/л (АР = 15,0%; $p = 0,03$)); азотистого (СКФ₁ 76,0 ммоль/л и более (АР = 11,1%; $p = 0,03$)); показателей коагуляции (протромбинового индекса₁ 100% и более (АР = 22,2%; ОР = 12,44 (1,48; 104,30); $p = 0,003$)).

Риск развития осложнений со стороны пищеварительной системы у пациентов с ЯБ увеличивался при расчетных величинах индексов GRACE 177 и более (АР = 28,6%; $p < 0,0001$) и НОРРИС 10,5 и более (АР = 14,7%; $p = 0,0007$).

Таким образом, группа пациентов с ЯБ характеризовалась анамнезом ИБС с нестабильной стенокардией, стационарным лечением и коронарографией; более выраженными признаками СН при поступлении и увеличением печени, которые регрессировали в завершении 3-й нед заболевания. Наличие ЯБ увеличивало риск возникновения наджелудочковых тахикардий и неполных атриовентрикулярных блокад среди нарушений сердечного ритма и проводимости, что могло носить рефлекторный

характер, а также тромбозов ЛЖ (вследствие ограничений в антикоагулянтной терапии) и осложнений со стороны органов пищеварения. Полученные данные не полностью согласуются с результатами других исследований, в которых обращалось внимание на снижения качества жизни и тревожно-депрессивные расстройства [10]. Доказана связь ЯБ, ассоциированной с пилорическим хеликобактером и экстрагастроуденальными заболеваниями (железодефицитной анемией неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина В₁₂), что, несомненно, оказывает влияние на эффективность лечения и прогноз пациентов [13], а также высокую вероятность наличия циркуляторных нарушений в органах пищеварения, необходимость их оценки и коррекции [14–16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бражник В. А., Минушкина Л. О., Гулиев Р. Р. и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования оракул II // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24, № 3. С. 7–16. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-7-16
2. Балабанов А. С., Гордиенко А. В., Сердюков Д. Ю. Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 4. С. 47–52.
3. Новиков В. А., Гуляев Н. И., Гречаник П. М., Сотников А. В. Динамика клинических проявлений признаков сердечной недостаточности у больных молодого и среднего возраста в отдаленный период инфаркта миокарда // Военно-медицинский журнал. 2009. Т. 330, № 5. С. 68–69.
4. Аронов Д. М., Явелов И. С., Бубнова М. Г., Бывшева Я. В. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: современные подходы к ведению больных // Фарматека. 2018. Т. 10, № 363. С. 71–87. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.10.71-87
5. Белевитин А. Б., Никитин А. Э., Тыренко В. В. и др. К вопросу о классификации инфарктов миокарда // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2009; 2 (26): 7–10.
6. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции // Терапия. 2015. № 1 (1). С. 63–96.
7. Гордиенко А. В., Сотников А. В., Носович Д. В. Сезонные особенности инфаркта миокарда у мужчин молодого и среднего возраста // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 10. С. 65–70.
8. Кудинова А. Н., Гордиенко А. В., Сотников А. В., Носович Д. В., Епифанов С. Ю. Ранние маркеры легочной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста после перенесенного инфаркта миокарда // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 3 (67). С. 30–33.
9. Барбараш О. Л., Семенов В. Ю., Самородская И. В. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22, № 3. С. 6–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-6-13
10. Мазурова О. В., Сапожников А. Н., Разин В. А. Факторы риска развития деструктивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и качество жизни

ВЫВОДЫ

Частота ЯБ составляет 19,2% среди мужчин молодого и среднего возраста с ИМ. Течение заболевания в этой группе больных менее благоприятно по общему числу осложнений, частоте тромбозов, кровотечений, наджелудочковых тахикардий и неполных атриовентрикулярных блокад. Наличие анамнеза заболевания с более высокой частотой стационарного лечения, коронарографии, нестабильной стенокардии в сочетании с более выраженными признаками СН в первые часы ИМ по большому кругу кровообращения свидетельствует о повышенных рисках побочных эффектов стандартной гипоконфуляционной терапии в этой группе на фоне микроциркуляторных нарушений в органах пищеварения, что необходимо учитывать при лечении этих больных.

REFERENCES

1. Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Guliev R. R. et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24 (3): 7–16. (In Russian) DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-7-16
2. Balabanov A. S., Gordienko A. V., Serdyukov D. Y. Risk factors for gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome. *Military Medical Journal*. 2021; 342 (4): 47–52. (In Russian) DOI: 10.17816/RMMJ82622
3. Novikov V. A., Gulyaev N. I., Grechanik P. M., Sotnikov A. V. Dynamics of clinical manifestation of signs of heart failure in patients in young and middle age during a long period of myocardial infarction. *Military Medical Journal*. 2009; 330 (5): 68–69. (In Russian)
4. Aronov D. M., Yavelov I. S., Bubnova M. G., Byvsheva Ya. V. ST-elevated myocardial infarction: modern approaches to the management of patients. *Farmateka*. 2018; 10 (363): 71–87. (In Russian) DOI: 10.18565/pharmateca.2018.10.71-87
5. Belevitin A. B., Nikitin A. E., Tyrenko V. V. et al. To the question of classification myocardial infarction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2009; 2 (26): 7–10. (In Russian)
6. Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Terapiya*. 2015; 1(1): 63–96. (In Russian)
7. Gordienko A. V., Sotnikov A. V., Nosovich D. V. Seasonal features of myocardial infarction in men of young and middle age. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millenium"*. 2017; 19 (10): 65–70. (In Russian)
8. Kudina A. N., Gordienko A. V., Sotnikov A. V., Nosovich D. V., Epifanov S. Yu. Early markers of pulmonary hypertension in young and middle-aged men after myocardial infarction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 3 (67): 30–33. (In Russian)
9. Barbarash N. L., Semjonov V. Yu., Samorodskaya I. V., et al. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 22 (3): 6–13. (In Russian) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-6-13
10. Mazurova O. V., Sapozhnikov A. N., Razin V. A., Gimaev R. H., Serjakova A. M. The risk factors for the development of destructive lesions of the gastric mucosa and duodenal ulcers

- у больных с острым коронарным синдромом // Ульяновский медико-биологический журнал. 2015. № 1. С. 44–49.
11. Стрельникова М. В., Синеглазова А. В., Сигитова О. Н. Терапевтическая коморбидность у мужчин с острым коронарным синдромом // Вестник современной клинической медицины. 2019. Т. 12, № 4. С. 39–44. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).39-44
 12. Будылина О. А., Буре В. М., Сотников А. В. Применение таблиц сопряженности и бинарной логистической регрессии с категориальными предикторами к анализу данных по инфаркту миокарда. В сб.: Устойчивость и процессы управления. Материалы III международной конференции. СПб., 2015. С. 465–466.
 13. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Инфекция helicobacter pylori и экстрагастроуденальные заболевания // Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 8. С. 103–110. DOI: 10.17116/terarkh2015878103-110
 14. Литовский И. А., Гордиенко А. В. Дискуссионные вопросы лечения больных, страдающих гастродуоденальными язвами // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 3 (51). С. 203–209.
 15. Сердюков Д. Ю., Гордиенко А. В., Никифоров В. С., Сотников А. В. Особенности венозного печеночного кровотока при ишемической болезни сердца и диффузных заболеваниях печени // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. Т. 11, № 1 (41). С. 62–67.
 16. Буре В. М., Гливинская О. А., Сотников А. В. Логлинейный анализ базы данных по инфаркту миокарда у больных молодого и среднего возраста // Вестник СПбГУ. Сер. 10. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2010. № 1. С. 35–41.
- and quality of life in patients with acute coronary syndrome. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2015; 1: 44–49. (In Russian)
11. Strelnikova M. V., Sineglazova A. V., Sigitova O. N. Therapeutic comorbidity in men with acute coronary syndrome. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019; 12 (4): 39–44. (In Russian) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).39-44
 12. Budylyna O. A., Bure V. M., Sotnikov A. V. Application of contingency tables and binary logistic regression with categorical predictors to the analysis of data on myocardial infarction. In: *Ustojchivost' i processy upravleniya Materialy III mezhdunarodnoj konferencii*. (Sustainability and management processes Materials of the III international conference). Saint Petersburg; 2015. P. 465–466. (In Russian)
 13. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavyy Yu. A. Helicobacter pylori infection and extragastrroduodenal diseases. *Therapeutic archive*. 2015; 87 (8): 103–110. (In Russian) DOI: 10.17116/terarkh2015878103-110
 14. Litovskij I. A., Gordienko A. V. Controversial issues of treatment of patients with gastroduodenal ulcers. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015; 3 (51): 203–209. (In Russian)
 15. Serdyukov D. Yu., Gordienko A. V., Nikiforov V. S., Sotnikov A. V. Special features of venous hepatic blood flow with the ischemic disease of heart and the diffuse diseases of the liver. *Regionarnoe krovoobrašenie i mikrocirkulaciã*. 2012; 11 (1(41)): 62–67. (In Russian)
 16. Bure V. M., Glivinskaya O. A., Sotnikov A. V. Log-linear database analysis by cardiac infarction data among young and middle age patients. *Vestnik of Saint Petersburg University. Ser. 10. Applied mathematics. Computer science. Control processes*. 2010; 1: 35–41. (In Russian)

УВЕДОМЛЕНИЯ

Исследование выполнено по плану научной работы ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ.

ВКЛАД АВТОРОВ

А. В. Гордиенко — идея и дизайн исследования, одобрение и окончательная редакция; В. А. Рейза — обзор литературы, написание текста, статистическая обработка данных.

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордиенко Александр Волеславович — докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-6901-6436; eLibrary SPIN: 5049-3501; Author ID: 301134; e-mail: gord503@mail.ru

Рейза Владимир Александрович — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, eLibrary SPIN: 2232-0125; Author ID: 1113454; e-mail: vreyza@mail.ru

Автор, ответственный за переписку

Гордиенко Александр Волеславович
e-mail: gord503@mail.ru

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was carried out according to the plan of scientific work of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S. M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation.

CONTRIBUTION OF AUTHORS

Gordienko A.V. — the idea and design of the study; approval and final revision; Reiza V.A. — literature review, text writing, statistical data processing.

DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

There is no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gordienko Aleksandr V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Hospital Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-6901-6436; eLibrary SPIN: 5049-3501; Author ID: 301134; e-mail: gord503@mail.ru

Reiza Vladimir A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor of the Hospital Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, eLibrary SPIN: 2232-0125; Author ID: 1113454; e-mail: vreyza@mail.ru

Corresponding author

Gordienko Aleksandr V.
e-mail: gord503@mail.ru

СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ: КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ**А. С. Балабанов¹, А. И. Павлов^{1,2}, Н. И. Гуляев^{1,2}, С. М. Кириллов¹, В. Р. Осколкова²**¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, Московская область, Россия²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Филиал Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны России, г. Москва, Россия**SHORT BOWEL SYNDROME: CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL RELATIONSHIPS****A. S. Balabanov¹, A. I. Pavlov^{1,2}, N. I. Gulyaev^{1,2}, S. M. Kirillov¹, V. R. Oskolkova²**¹National Medical Research Center for High Medical Technologies — A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Moscow region, Russia²Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia

Резюме. Синдром короткой кишки — редкое мальабсорбционное расстройство, возникающее в результате обширной резекции кишечника. Большинству пациентов изначально потребуется парентеральное питание в качестве основного или дополнительного источника питания, хотя некоторые из них могут в конечном итоге отказаться от нутритивной поддержки в зависимости от остаточной анатомии кишечника и приверженности медицинским и нутритивным вмешательствам. На сегодняшний день частым этиологическим фактором является абдоминальное ранение в результате проведения специальной военной операции на Украине. Другими причинами являются сосудистые заболевания, спаечная непроходимость, новообразования или воспалительные заболевания кишечника. Тонкий кишечник человека организован с проксимально-дистальным градиентом структуры слизистой оболочки и способностью перерабатывать питательные вещества. Однако некоторые питательные вещества подвергаются перевариванию и всасыванию в определенном месте, например железо и фолиевая кислота — в двенадцатиперстной/тощей кишке, а витамин В₁₂ и соли желчных кислот — в подвздошной кишке. Поэтому понимание патофизиологических последствий резекции различных отделов тонкой кишки необходимо для прогнозирования и предотвращения последствий синдрома короткой кишки. В последние годы большое внимание уделяется такой проблеме, как развитие кишечной недостаточности у пациентов с синдромом короткой кишки. Риск развития кишечной недостаточности связан с оставшейся длиной тонкой кишки и анатомией остатка кишечника. Основным последствием синдрома короткой кишки является выраженное уменьшение всасывающей поверхности кишечника, а его основным осложнением — недостаточность питания и нарушения водно-электролитного баланса. В этой статье представлены основные патофизиологические процессы, которые развиваются у пациентов с данной нозологией (4 табл., библи.: 19 ист.).

Ключевые слова: водно-электролитный баланс, кишечная недостаточность, мальабсорбционное расстройство, недостаточность питания, нутритивная поддержка, резекция кишечника, синдром короткой кишки.

Для цитирования: Балабанов А. С., Павлов А. И., Гуляев Н. И., Кириллов С. М., Осколкова В. Р. Синдром короткой кишки: клинико-патофизиологические взаимосвязи // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 64–71.

Статья поступила в редакцию 06.06.2022 г.

Abstract. Short bowel syndrome is a rare malabsorption disorder resulting from extensive intestinal resection. Most patients will initially require parenteral nutrition as a primary or supplemental source of nutrition, although some patients may eventually opt out of nutritional support depending on residual intestinal anatomy and adherence to medical and nutritional interventions. To date, a frequent etiological factor is abdominal injury, as a result of a military special operation in Ukraine. Other causes are vascular diseases, adhesive obstruction, neoplasms or inflammatory bowel diseases. The human small intestine is organized with a proximal-distal gradient of the structure of the mucous membrane and the ability to process nutrients. However, some nutrients are digested and absorbed at a specific location, for example, iron and folic acid in the duodenum/jejunum compared to vitamin B12 and bile acid salts in the ileum. Therefore, understanding the pathophysiological consequences of resection of various parts of the small intestine is necessary to predict and prevent the consequences of short bowel syndrome. In recent years, much attention has been paid to such a problem as the development of intestinal insufficiency in patients with short bowel syndrome. The risk of developing intestinal insufficiency is associated with the remaining length of the small intestine and the anatomy of the remainder of the intestine. The main consequence of short bowel syndrome is a pronounced decrease in the intestinal suction surface, and its main complication is malnutrition and water-electrolyte balance disorders. This article presents the main pathophysiological processes that develop in patients with this nosology (4 tables, bibliography: 19 refs).

Key words: intestinal insufficiency, intestinal resection, malabsorption disorder, malnutrition, nutritional support, short bowel syndrome, water-electrolyte balance.

Citation: Balabanov A. S., Pavlov A. I., Gulyaev N. I., Kirillov S. M., Oskolkova V. R. Short bowel syndrome: clinical and pathophysiological relationships. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 64–71.

Article received 06.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Синдром короткой кишки (СКК) — патологическое состояние, обусловленное уменьшением всасывающей поверхности тонкой кишки (ТК) в результате обширных резекций или врожденной короткости, проявляющийся мальабсорбцией, мальдигестией и мальнутрицией, расстройствами гомеостаза, что приводит к зависимости от парентерального питания (ПП) [1]. Хроническая кишечная недостаточность (ХКН), ассоциирующаяся с нарушениями процессов внутриполостного и пристеночного гидролиза, а также всасывания нутриентов, воды и электролитов, сопровождается расстройствами трофического и водно-электролитного гомеостаза, прогрессирующей недостаточностью питания, часто требующей вспомогательной терапии, включающей внутривенное введение воды, электролитов, нутриентов и длительную нутритивную поддержку специальными питательными смесями [1].

Среди наиболее частых этиологических факторов резекции различных отделов ТК рассматриваются тромбоз мезентеральных артерий и вен, спаечная непроходимость, болезнь Крона, злокачественные новообразования ТК, абдоминальные травмы и ранения. Наибольшее число травматических повреждений кишечника приходится на период проведения боевых действий — это в основном огнестрельные ранения и закрытые повреждения взрывной волной. По оценке разных авторов, повреждение кишечника при закрытой травме живота составляет от 6,3 до 38,5%, при этом в 80% случаев травмируется ТК [2].

По данным одного из ведущих центров по реабилитации пациентов с СКК в Дании, число пациентов с пострезекционными расстройствами за первое десятилетие XXI в. возросло в 2 раза [3].

Стратегической целью лечения СКК является наиболее раннее восстановление функции кишечника с переводом пациентов на полное энтеральное питание, что определяет перспективы благоприятного прогноза лечения у данного контингента больных [4].

Все вышеизложенное определило несомненную актуальность, теоретическую и практическую зна-

чимось данной проблемы и явилось основанием для написания статьи.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СКК

Большинство авторов указывают частоту заболевания от 1 до 5 случаев на 1 млн человек. По некоторым оценкам, в европейских странах распространенность тяжелых форм достигает 1,8–2 на 1 млн населения [5]. По данным исследователей, в Германии частота встречаемости СКК составляет 34 пациента на 1 млн населения [6].

Точных данных о распространенности СКК в РФ нет. Это связано с рядом объективных и субъективных факторов.

ЭВОЛЮЦИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ СКК

В аббревиатуре «СКК» определен основной признак заболевания — укорочение кишки. Но определение дефиниции представляет некоторые трудности (табл. 1).

Впервые термин «короткая кишка» был предложен Р. Rickham в 1967 г. Автор понимал под ним укорочение ТК до 75 см или 30% от ее нормальной длины у новорожденных [7].

Последние международные рекомендации определяют СКК как результат обширной хирургической резекции, после которой оставшаяся длина ТК составляет менее 200 см (40% от средней длины ТК) [8]. Учитывая только этот критерий, СКК относится к редким формам патологии с распространенностью $1,4 : 10^6$ [9]. Но в то же время, определяя дефиницию СКК исключительно по математическому параметру, эксперты рекомендуют дополнительно выделять еще особую группу пациентов с длиной ТК, соответствующей «нижней границе нормы», т. е. приблизительно 300 см, так как у них даже после экономной резекции могут появиться нарушения ее пищеварительно-транспортной функции. С учетом этой поправки распространенность СКК увеличивается до $2,5-5 : 10^6$ [10]. При этом следует понимать,

Таблица 1

Определение диагностических критериев СКК

Диагностический критерий	Комментарии
Объем резекции • остаточная длина кишки • длина удаленной кишки	• Нарушение всасывания питательных веществ не всегда коррелирует с длиной сохраненного сегмента кишки • Развитие клинических симптомов и осложнений зависит от степени адаптации оставшегося отрезка ТК
Выраженность синдрома ХКН • необходимость в парентеральном питании • полиорганная недостаточность	Развитие симптомов ХКН зависит от объема, типа операции, причины резекции, фоновых заболеваний, возраста, адекватности терапии и нутритивной поддержки

Зависимость между объемом и местом резекции и СКК-ХКН

Объем резекции	Комментарии
Резекция ТК при сохранении части подвздошной кишки, илеоцекального клапана и толстой кишки	Пациенты в меньшей степени подвержены тяжелым расстройствам пищеварения и редко нуждаются в длительном искусственном питании
Резекция ТК с наложением тощекишечно-толстокишечного анастомоза	Высокая вероятность развития трофологической недостаточности При сохранении менее 50 см ТК может возникнуть необходимость в поддерживающем ПП
Резекция ТК и колэктомия с наложением тощекишечной стомы (еюностомы)	Развитие дегидратации, электролитных расстройств (гипомагниемия, гипокальциемия, гипонатриемия) и трофологической недостаточности в ближайшее время после операции

что формирование СКК не является фатальным событием, однозначно сопровождающим резекцию кишечника, даже при длине тощей кишки менее 200 см в клинической практике описаны случаи быстрой (не позже 3 мес после операции) кишечной адаптации без клинических проявлений кишечной недостаточности (КН). Резекция с сохранением менее 50 см (10% от средней длины ТК) рассматривается как наиболее прогностически неблагоприятная ситуация в отношении развития самой тяжелой формы КН. Термин «кишечная недостаточность» впервые был сформулирован в 1981 г. С. R. Fleming и M. Remington, которые понимали под ним «уменьшение длины кишечника, приводящее к снижению способности переваривания и всасывания молекул пищи» [8].

В 2015 г. рабочей группой Европейского общества энтерального и парентерального питания (ESPEN) были разделены два понятия:

1) синдром КН (Intestinal failure) — снижение функций кишечника ниже уровня, требуемого для абсорбции макронутриентов и/или воды и электролитов, с необходимостью их внутривенного введения для поддержания роста и развития организма;

2) синдром нарушенного всасывания — синдром мальабсорбции (Intestinal insufficiency/deficiency) — снижение абсорбционной функции кишечника, не приводящее к необходимости внутривенного введения питательных веществ/жидкостей [11].

В соответствии с современными представлениями именно синдром КН является главной причиной эндогенной интоксикации, «кишечного» сепсиса и системного воспалительного ответа после обширной резекции кишечника и развития СКК. При этом продолжительность периода ПП, свыше которой констатируется зависимость от ПП и наличие ХКН, разными авторами определяется по-разному и составляет от 42 до 90 дней [12–14].

Несмотря на то что кишечная недостаточность является в большей степени «функциональным понятием», в практической работе важно иметь представление о взаимосвязи исхода операции в виде ХКН от объема резекции (табл. 2).

Как известно, ТК обладает большим резервом всасывательной поверхности, поэтому тяжелые нарушения всасывания после ее резекции развиваются либо при очень больших размерах резецированного участка (более 50% всей ТК), либо при резекции небольшого участка по размеру, но в функциональном отношении очень важных ее отделов (так, потеря тощей кишки переносится обычно лучше, чем потеря подвздошной кишки). S. O'Keefe также указывает на то, что СКК может формироваться не только в результате потери длины ТК, но и в случае снижения ее функций до уровня, не позволяющего поддерживать баланс жидкости, электролитов и нутриентов исключительно за счет энтерального питания.

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ ТК В НОРМЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ КИШЕЧНИКА

Для правильной организации медицинского наблюдения этой группы пациентов в первую очередь необходимо знать основные патофизиологические изменения, происходящие в послеоперационном периоде.

В норме длина ТК, измеренная при вскрытии (от привратника до илеоцекального клапана), у мужчин составляет ≈ 630 см, у женщин ≈ 600 , у пациентов с ожирением ≥ 800 см. Предполагается, что из-за потери тонуса протяженность ТК после смерти в 2 раза больше прижизненной. Длина ТК достигает максимума к 8–10 годам, а затем увеличивается диаметр кишки, а не ее длина. По мере старения организма длина ТК уменьшается, с этим отчасти связано развитие более тяжелых форм СКК у лиц пожилого возраста.

Трудно определить истинную протяженность тощей и подвздошной кишок, несмотря на их функциональные различия: нет явной границы между этими сегментами. Произвольно проксимальные 2/5 ТК называются тощей кишкой, а дистальные 3/5 — подвздошной. Следовательно, у взрослого длина тощей и подвздошной кишки составляет соответственно 240 и 360 см.

Адсорбированные панкреатические ферменты и желчь сосредоточены в двенадцатиперстной

Усвоение пищевых веществ в различных отделах желудочно-кишечного тракта

Отдел кишки	Функции
ДПК	Поступление желчных кислот, эмульгация жиров. Расщепление триглицеридов, образование моно- и диглицеридов, расщепление крахмала, дисахаридов и белка, адсорбция моносахаров, аминокислот, железа, цинка, кальция, магния
Тощая кишка	Расщепление дисахаридов. Всасывание моносахаров, моноглицеридов, желчных кислот, жирорастворимых витаминов, фолата, кальция, железа, магния, цинка, небольшого количества витамина В12
Подвздошная кишка	Всасывание желчных солей, воды, натрия, основного количества витамина В12

кишке (ДПК) и начальных петлях тощей кишки. Кишечные дисахариды (сахараза, мальтаза, лактаза и трегалаза) находятся преимущественно в тощей кишке, и мембранный гидролиз олиго- и дисахаридов заканчивается уже в ее начальных петлях. Дипептидазы и липазы, в отличие от карбоангидраз, рассредоточены более или менее равномерно вдоль ТК. Однако специфические рецепторы для всасывания отдельных веществ, например витамина В12, есть только в подвздошной кишке (табл. 3).

ДПК, расположенная забрюшинно, практически никогда не вовлекается в патологический процесс, приводящий к необходимости резекции. Основными функциями ДПК являются ощелачивание желудочного химуса и подготовка его к действию пищеварительных ферментов поджелудочной железы, а также выработка гормонов, регулирующих моторику кишечника [15].

В послеоперационном периоде объем резекции коррелирует со степенью нарушения нутритивного статуса [16]. Однако с течением времени происходит изменение проксимально-дистальных градиентов всасывания, так как подвздошная кишка способна принять на себя часть функций тощей кишки и обеспечить всасывание пищевых веществ. При сочетанной резекции тощей и подвздошной кишки возможность адаптации зависит от остаточной длины тощей кишки.

Пассивная секреция в тощей кишке способствует достижению изотонического равновесия между кишечным содержимым и плазмой крови (механизм гомеостаза) [17]. В физиологических условиях большая часть жидкости должна реабсорбироваться в тощей кишке, поэтому при резекции и наложении еюностомы могут наблюдаться существенные потери воды и электролитов. При резекциях тощей кишки данный механизм объясняет усиление диареи при приеме внутрь изотонических жидкостей (с содержанием натрия менее 90 ммоль/л), происходит дополнительная потеря натрия вследствие его диффузии из плазмы в просвет кишечника по градиенту концентрации.

После резекции тощей кишки могут повышаться секреция и кислотность желудочного сока, что связано со снижением продукции регуляторных пеп-

тидов тощей кишки (секретин, холецистокинин, нейротензин) [10].

Переваривание и всасывание углеводов прямо пропорционально остаточной длине кишки. Но дополнительный негативный вклад в переваривание и всасывание дисахаридов (в том числе основного углевода молока — лактозы), вероятно, вносят локальное воспаление в тощей кишке и процессы атрофии слизистой оболочки, характерные для длительного полного ПП. Повреждение энтероцита или снижение пула функционирующих энтероцитов может приводить к вторичному дефициту дисахаридаз, в первую очередь лактазы. Соответственно, будет снижаться расщепление дисахаридов даже при сохранности достаточной длины кишки, что необходимо учитывать при выборе питательных смесей для энтерального питания.

Экскреция липидов в целом и экскреция триглицеридов и неэстерифицированных жирных кислот значительно повышена у пациентов с резецированной тощей кишкой. Преобладают нарушения всасывания липидов. Биодоступность белка страдает в меньшей степени, но при наличии локального воспаления имеются потери белка за счет экссудации в полость.

Итак, при изолированной резекции тощей кишки при сохранной подвздошной кишке есть хорошие перспективы успешной адаптации. Из нарушений отмечают:

- повышение потерь воды и электролитов в ранний послеоперационный период, возможно развитие гиповолемии и дегидратации;
- снижение усвоения углеводов, липидов;
- нарушение всасывания железа и водорастворимых витаминов;
- гиперсекреция желудочного сока, особенно выраженная в первые несколько недель или месяцев после операции.

В подвздошной кишке реабсорбируется 80–89% солей и воды и до 95% желчных кислот (энтерогепатическая циркуляция) [18]. При выведении еюностомы (подвздошная кишка отключена) у пациента наблюдаются значительные потери жидкости и электролитов, иногда превышающие пищевую нагрузку ввиду гиперосмолярности содержимого ТК

и ускоренной ее перистальтики. Компенсаторные сдвиги, направленные на гомеостазирование энтеральной среды, приводят к повышению секреции жидкости, солей и жиров в полость кишки. В результате этого большое количество желчных солей и жирных кислот поступает в толстую кишку при наложенном прямом еюноколоноанастомозе.

Потеря желчных кислот приводит к нарушению их энтерогепатической циркуляции с образованием камней в желчном пузыре, а также развитию холонгенной диареи.

Неадсорбированные жирные кислоты нарушают всасывание дивалентных ионов (кальция, магния, цинка, селена), усугубляют нарушения всасывания воды и натрия в толстой кишке.

Кроме того, являясь токсичными для бактерий, желчные кислоты препятствуют бактериальной ферментации углеводов в толстой кишке, где начинают преобладать процессы ферментации с образованием D-лактата, который производится только в результате деятельности бактерий и косвенно отражает выраженность синдрома избыточного бактериального роста [1]. Следует понимать, что избыточная пищевая нагрузка нерасщепляемыми углеводами может усиливать процессы бактериальной ферментации в оставшихся отделах толстой кишки и спровоцировать такое грозное осложнение, как D-лактат-ацидоз [19]. Диагностика этого состояния затруднена из-за того, что при стандартном исследовании кислотно-основного состояния определяется лишь L-лактат, образующийся в клетках человеческого организма. Поэтому D-лактат в рутинной практике можно определить только по несоответствию выраженности сдвига pH в кислую сторону и незначительного увеличения лактата. Профилаксируют данное состояние, ограничивая у пациентов с обширной резекцией ТК продукты с пищевыми волокнами и неперевариваемые углеводы [1].

Неабсорбированные жирные кислоты, избыточно поступающие в толстую кишку, соединяются с кальцием, образуя нерастворимые мыла, что вызывает дефицит кальция, необходимого для связывания пищевых оксалатов, которые в этом случае выводятся из организма с мочой, повышая риск оксалатной кристаллурии и уролитиаза. По этой причине наличие в энтеральном питании пациентов с СКК продуктов, богатых оксалатами, увеличивает риск нефролитиаза [10].

При наложении еюноколоноанастомоза также присоединяются повышение всасывания оксалатов, снижение бактериальной ферментации углеводов. Наличие сохранной толстой кишки уменьшает потери воды, солей и желчных кислот по сравнению с наложенной еюностомой или высокой илеостомой.

Пациентов с еюностомой (не функционируют вся подвздошная и толстая кишка, возможна час-

тичная резекция тощей кишки) можно условно разделить по соотношению адсорбционных и секреторных процессов на две группы в зависимости от остаточной длины тощей кишки:

- При сохранении более половины длины тощей кишки процессы всасывания могут преобладать над потерями из-за повышенной секреции. Увеличение доставки воды и электролитов энтеральным путем может быть достаточно для контроля диареи у таких больных.
- Вторая группа пациентов имеет меньшую длину оставшейся части кишки и теряет больше нутриентов в связи с преобладанием секреции, чем получает с питанием, причем потери увеличиваются в ответ на прием пищи.

У всех больных с наложенной еюностомой адсорбция жиров, азота и энергии из полости происходит с определенным постоянным коэффициентом. Этот коэффициент зависит от длины оставшегося отрезка кишки. Повысив потребление некоторых компонентов, можно добиться увеличения абсолютного количества поглощенного вещества. Так, повышение содержания жиров в диете таких больных приводит к повышению утилизации энергии, позволяет сохранять низкую осмолярность. Хотя экскреция жиров при этом тоже повышается, это не приводит к увеличению диареи.

Отделяемое по стоме имеет относительно постоянный электролитный состав. В нем содержится около 100 ммоль натрия в 1 л и около 15 ммоль калия. Потери калия при сохранении большей части ТК могут не являться клинически значимыми. Потери натрия необходимо восполнять соответственно объему выделенной жидкости. Гипонатриемия опасна возможностью тяжелого поражения нейронов. Как при удалении подвздошной кишки с наложением еюноколоноанастомоза, так и при еюностомии отмечаются выраженные нарушения всасывания дивалентных катионов (кальция, магния, цинка), требующие восполнения. В результате компенсаторного гиперальдостеронизма и гипомagneмии может развиваться и клинически значимая гипокалиемия. В таких ситуациях она резистентна к введению экзогенного калия.

При резекции толстой кишки или ее полном отключении (илеостома) способность пациента поддерживать водный и электролитный гомеостаз существенно снижается. Нарушается всасывание воды, натрия, калия, магния, кальция. Отсутствие толстой кишки или ее выключение при наложении стомы существенно ускоряет скорость пассажа по кишечнику, дополнительно снижая адсорбцию.

В обычных условиях 90% общего количества калорий организм получает за счет всасывания нутриентов в тонкой кишке, а остальные 10% вырабатываются путем ферментации кишечной микрофло-

Факторы, влияющие на течение СКК

Фактор	Благоприятный	Неблагоприятный
Ожидаемая длина ТК	Больше 20%	Меньше 20%
Резецированная часть ТК	Тощая кишка	Подвздошная кишка
Илеоцекальный клапан	Имеется	Отсутствует
Толстая кишка	Имеется	Отсутствует
Лежащее в основе кишечное заболевание	Отсутствует	Имеется
Другое системное заболевание	Отсутствует	Имеется
Возраст	Взрослый	Ребенок, старик

рой неабсорбированных углеводов в толстой кишке. После резекции ТК в толстой кишке повышается всасывание воды и электролитов, а вырабатываемые ее микрофлорой короткоцепочечные жирные кислоты становятся значимым источником энергии, поэтому сохранность толстой кишки имеет значение для прогноза у пациентов с СКК. При отсутствии толстой кишки снижаются процессы морфологической адаптации в ТК. В связи с отсутствием достаточного биосинтеза бактериями нарушается поступление витамина К.

При отключении или тотальной резекции толстой кишки: снижается всасывание воды, натрия, калия, магния, кальция; повышается риск алкалоза; увеличивается скорость пассажа по кишечнику; уменьшается время всасывания; снижается поступление витамина К; ухудшается трофика ТК.

В большинстве клинических ситуаций, требующих резекции толстой кишки, проводится резекция и терминального отдела подвздошной кишки. Это группа пациентов является наиболее сложной, так как имеет все нарушения, описанные выше для больных с резекцией подвздошной кишки и илеостомой.

Для сохранения нормальной функции слизистой оболочки различных отделов кишечника, эндокринной функции поджелудочной железы и других желез пищеварительного тракта необходимо поступление питательных субстратов в просвет желудочно-кишечного тракта.

В табл. 4 суммированы факторы, влияющие на течение СКК.

ВЫВОДЫ

1. Поступление раненых и пострадавших с мест проведения специальной военной операции на территории Украины свидетельствует об увеличении доли пациентов с множественными ранениями живота и как следствие повреждениями ТК.

2. С учетом развития клинической картины КН у пациентов с СКК в послеоперационном периоде ожидается увеличение доли пациентов в гастроэнтерологических отделениях с данной нозологией в ближайшем будущем, а значит, понимание вопросов патогенеза играет важную роль для качественного оказания медицинской помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Синдром короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. 2021. 89 с.
2. Лебедев А. Г., Ярцев П. А., Македонская Т. П. и др. Закрытая травма живота с повреждением кишечника, изолированная и сочетанная // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019. № 5. С. 82–87.
3. Squires R. H., Duggan C., Teitelbaum D. H. et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the pediatric intestinal failure consortium // J. Pediatr. 2012. Vol. 161, N 4. P. 723–728. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.062
4. Йонкерс-Шуитема К. Ф., Вантен Г., Шчигель Б., Форбс Э. Нутритивная поддержка у пациентов, перенесших обширную резекцию кишки (синдром короткой кишки). В кн.: Основы клинического питания / Под ред. Л. Сobotка; пер. с англ. под ред. С. В. Свиридова, А. Е. Шестопалова. 4-е изд. М.: Геотар-Медиа, 2011. С. 560–574.
5. Cagir B., Sawyer M. A. J. Short-Bowel Syndrome. 2021. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/193391-overview> (accessed).
6. von Websky M. W., Liermann U., Buchholz B. M. et al. [Short bowel syndrome in Germany. Estimated prevalence and

REFERENCES

1. Clinical recommendations. *Short bowel syndrome with intestinal failure in adults*. 2021. 89 p.
2. Lebedev A. G., Yartsev P. A., Makedonskaya T. P. et al. Closed abdominal trauma with intestinal damage, isolated and combined. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019; (5): 82–87. (In Russian)
3. Squires R. H., Duggan C., Teitelbaum D. H. et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the pediatric intestinal failure consortium. *J Pediatr*. 2012. 161 (4): 723–728. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.062
4. Yonkers-Shuitema K. F., Wanten G., Schchigel B., Forbes E. Nutritional support in patients undergoing extensive bowel resection (short bowel syndrome). In: Sobotka L., ed. *Fundamentals of Clinical Nutrition*. ed. Sviridov S. V., Shestopalov A. E., translated from English. Chapter 8.11. 4th ed. Moscow: Geotar-Media Publisher; 2011. 560–574 p.
5. Cagir B., Sawyer M. A. J. Short-Bowel Syndrome. 2021. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/193391-overview> (accessed).
6. von Websky M. W., Liermann U., Buchholz B. M. et al. [Short bowel syndrome in Germany. Estimated prevalence and

- standard of care] // *Chirurg*. 2014. Vol. 85, N 5. P. 433–439. DOI: 10.1007/s00104-013-2605-x
7. Rickham P. P. Massive small intestinal resection in newborn infants. Hunterian. Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 13th April 1967 // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1967. Vol. 41, N 6. P. 480–492.
 8. Pironi L., Arends J., Baxter J. et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults // *Clin. Nutr.* 2015. Vol. 34, N 2. P. 171–180. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017
 9. Gillard L., Mayeur C., Robert V. et al. Microbiota Is Involved in Post-resection Adaptation in Humans with Short Bowel Syndrome // *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 224. DOI: 10.3389/fphys.2017.00224
 10. Парфенов А. И., Сабельникова Е. А., Кузьмина Т. Н. Синдром короткой кишки // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 12, вып. 2. С. 144–149.
 11. O'Keefe S. J., Buchman A. L., Fishbein T. M. et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4, N 1. P. 6–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.002
 12. Amin S. C., Pappas C., Iyengar H., Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU // *Clin. Perinatol.* 2013. Vol. 40, N 1. P. 53–68. DOI: 10.1016/j.clp.2012.12.003
 13. Chandra R., Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome // *Clin. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 11, N 2. P. 103–112. DOI: 10.1007/s12328-017-0811-7
 14. Khan F. A., Squires R. H., Litman H. J. et al. Predictors of enteral autonomy in children with intestinal failure: a multicenter cohort study // *J. Pediatr.* 2015. Vol. 167, N 1. P. 29–34. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.040
 15. Парфенов А. И. *Энтерология*. М.: Триада-Х, 2002. 744 с.
 16. Чубарова А. И. Клинико-патогенетическое обоснование нутритивной поддержки детей с перинатальной патологией. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2006. 488 с.
 17. Ерпулева Ю. В., Чубарова А. И., Чугунова О. Л. и др., Парентеральное и энтеральное питание. Практические рекомендации. М.: Геотар-Медиа, 2017. 304 с.
 18. Нью Д. Гастроэнтерология и питание. Проблемы и противоречия в неонатологии / Под ред. Р. Полина; пер. с англ. под ред. Ю.Г. Мухиной. М.: Логосфера, 2014. 512 с.
 19. Bianchetti D. G., Amelio G. S., Lava S. et al. D-lactic acidosis in humans: systematic literature review // *Pediatr. Nephrol.* 2018. Vol. 33, N 4. P. 673–681. DOI: 10.1007/s00467-017-3844-8
 - standard of care]. *Chirurg*. 2014; 85 (5): 433–439. (In German) DOI: 10.1007/s00104-013-2605-x
 7. Rickham P. P. Massive small intestinal resection in newborn infants. Hunterian. Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 13th April 1967. *Ann R Coll Surg Engl.* 1967; 41 (6): 480–492.
 8. Pironi L., Arends J., Baxter J. et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015; 34 (2): 171–180. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017
 9. Gillard L., Mayeur C., Robert V. et al. Microbiota Is Involved in Post-resection Adaptation in Humans with Short Bowel Syndrome. *Front Physiol.* 2017; 8: 224. DOI: 10.3389/fphys.2017.00224
 10. Parfenov A. I., Sabelnikova E. A., Kuzmina T. N. Short bowel syndrome. *Therapeutic archive.* 2017; 89 (12-2): 144–149. (In Russian)
 11. O'Keefe S. J., Buchman A. L., Fishbein T. M. et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4 (1): 6–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.002
 12. Amin S. C., Pappas C., Iyengar H., Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol.* 2013; 40 (1): 53–68. DOI: 10.1016/j.clp.2012.12.003
 13. Chandra R., Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome. *Clin J Gastroenterol.* 2018; 11 (2): 103–112. DOI: 10.1007/s12328-017-0811-7
 14. Khan F. A., Squires R. H., Litman H. J. et al. Predictors of enteral autonomy in children with intestinal failure: a multicenter cohort study. *J Pediatr.* 2015; 167 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.040
 15. Parfenov A. I. *Enterology*. Moscow: Triada-X Publisher; 2002. 744 p. (In Russian)
 16. Chubarova A. I. *Kliniko-patogeneticheskoye obosnovaniye nutritivnoy podderzhki detey s perinatal'noy patologiyey* (Clinical and pathogenetic substantiation of nutritional support for children with perinatal pathology). D. Sc. (Medicine) thesis. Moscow; 2006. 488 p.
 17. Erpuleva Yu. V., Chubarova A. I., Chugunova O. L. et al., *Parenteral and enteral nutrition*. Practical recommendations. Moscow: Geotar-Media Publisher; 2017. 304 p.
 18. New D. *Gastroenterology and nutrition*. Problems and contradictions in neonatology. Polina R., ed. Mukhina Yu. G., translated from English. Moscow: Logosphaera Publisher; 2014. 512 p.
 19. Bianchetti D. G., Amelio G. S., Lava S. et al. D-lactic acidosis in humans: systematic literature review. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33 (4): 673–681. DOI: 10.1007/s00467-017-3844-8

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Балабанов Алексей Сергеевич — подполковник мед. службы, канд. мед. наук, начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии — главный гастроэнтеролог ФГБУ «Нацио-

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

AUTHOR CONTRIBUTION

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agreeing to be accountable for all aspects of the work.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Balabanov Alexey S. — Lieutenant Colonel of the Medical Service, M. D., Ph. D. (Medicine), the Head of the Center of Gastroenterology and Hepatology — Chief Gastroenterologist

нальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» МО РФ, 143420, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1, eLibrary SPIN: 4170-6080, Author ID: 870532, e-mail: doctorbalabanov@mail.ru

Павлов Александр Игоревич — полковник мед. службы, заслуженный врач РФ, докт. мед. наук, доцент, заместитель начальника госпиталя по медицинской части ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» МО РФ, 143420, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1, eLibrary SPIN: 5966-7080, Author ID: 921991, e-mail: doctor-pavlov@mail.ru

Гуляев Николай Иванович — полковник мед. службы, докт. мед. наук, доцент, начальник кардиологического центра — главный кардиолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» МО РФ, 143420, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1, eLibrary SPIN: 2507-5073, Author ID: 799762, e-mail: nig26@mail.ru

Кириллов Сергей Михайлович — полковник мед. службы в запасе, заслуженный врач РФ, докт. мед. наук, заведующий гастроэнтерологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» МО РФ, 143420, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1, e-mail: niklomo@yandex.ru

Осколкова Василиса Руслановна — ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» МО РФ, 143420, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1, e-mail: vavilina1217@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку

Балабанов Алексей Сергеевич

e-mail: doctorbalabanov@mail.ru

of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, 1, village Novy, Krasnogorsk, Moscow region, Russia, 143420, eLibrary SPIN: 4170-6080, Author ID: 870532, e-mail: doctorbalabanov@mail.ru

Pavlov Alexander I. — Colonel of the Medical Service, the Honored Doctor of the Russian Federation, M. D., D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Deputy Head of the Hospital for the medical part of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, 1, village Novy, Krasnogorsk, Moscow region, Russia, 143420, eLibrary SPIN: 5966-7080, Author ID: 921991, e-mail: doctor-pavlov@mail.ru

Gulyaev Nikolay I. — Colonel of the Medical Service, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, the Head of the Cardiology Center – Chief cardiologist of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, 1, village Novy, Krasnogorsk, Moscow region, Russia, 143420, eLibrary SPIN: 2507-5073, Author ID: 799762, e-mail: nig26@mail.ru

Kirillov Sergey M. — Retired Colonel of the Medical Service, the Honored Doctor of the Russian Federation, M. D., Ph. D. (Medicine), the Head of the Gastroenterology Department of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, 1, village Novy, Krasnogorsk, Moscow region, Russia, 143420, e-mail: niklomo@yandex.ru

Oskolkova Vasilisa R. — resident of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, 1, village Novy, Krasnogorsk, Moscow region, Russia, 143420, e-mail: vavilina1217@yandex.ru

Corresponding author

Balabanov Alexey S.

e-mail: doctorbalabanov@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

А. М. Каримова¹, В. А. Першко¹, А. В. Барсуков^{1, 2}

¹Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Россия

²Акционерное общество «КардиоКлиника», г. Санкт-Петербург, Россия

FEATURES OF VEGETATIVE REGULATION OF BLOOD CIRCULATION IN GASTRIC ULCER AND DUODENAL ULCER

A. M. Karimova¹, V. A. Pershko¹, A. V. Barsukov^{1, 2}

¹S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

²KardioKlinika, Saint Petersburg, Russia

Резюме. С целью изучения частоты встречаемости ортостатической гипотензии было обследовано 64 пациента с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (средний возраст 21; 20–24 лет), находившихся на стационарном лечении по поводу впервые выявленной или обострения язвенной болезни. На основании данных фиброгастродуоденоскопии их разделили на две группы: находившихся в остром периоде заболевания (27 (42,2%) человек) (1-я группа) и в периоде неполной ремиссии (стадия неокрепшего рубца, 37 (57,8%) человек) (2-я группа). Группа контроля была представлена 44 практически здоровыми мужчинами, сопоставимыми с пациентами основных групп (средний возраст 20; 19–22 лет). Пациенты проходили комплексное обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы исследований. Всем испытуемым была выполнена активная ортостатическая проба согласно Рекомендациям экспертов Европейского общества неврологов (2006) с некоторыми дополнениями, касающимися большего числа регистрации гемодинамических показателей на протяжении 10 мин ортостаза. В ходе исследования выявлено, что у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в целом чаще регистрировалась положительная ортостатическая проба по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Частота регистрации положительных проб значительно увеличивалась в остром периоде заболевания по сравнению с периодом неполной ремиссии ($p < 0,05$). В периоде неполной ремиссии выявлено значительное снижение частоты регистрации положительных ортостатических проб относительно отрицательных ($p < 0,001$). При оценке показателей гемодинамики выявлено, что у лиц с положительной ортопробой исходные уровни систолического и пульсового артериального давления были достоверно выше, чем у лиц с нормальной ортостатической устойчивостью ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Таким образом, доказано, что вероятность возникновения и выраженность ортостатической гипотензии у мужчин молодого возраста, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, зависят от периода заболевания и исходных значений артериального давления (библ.: 51 ист.).

Ключевые слова: активная ортостатическая проба, ваготония, вариабельность ритма сердца при различной соматической патологии, вегетативная регуляция, кардиоинтервалография, ортостатическая гипотензия, симпатикотония, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для цитирования: Каримова А. М., Першко В. А., Барсуков А. В. Особенности вегетативной регуляции кровообращения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 72–80.

Статья поступила в редакцию 06.06.2022 г.

Abstract. In order to study the incidence of orthostatic hypotension, 64 patients with duodenal ulcer (mean age 21; 20–24 years) were examined, who were hospitalized for newly diagnosed or exacerbated peptic ulcer. Based on the data of fibrogastroduodenoscopy, they were divided into two groups: those who were in the acute period of the disease (27 (42.2%) people) (Group 1) and in the period of incomplete remission (the stage of an immature scar, 37 (57.8%) people) (2 Group). The control group consisted of 44 practically healthy men, comparable with patients of the main groups (mean age 20; 19–22 years). Patients underwent a comprehensive examination, including laboratory and instrumental research methods. All subjects underwent an active orthostatic test according to the recommendations of the experts of the European Society of Neurology (2006) with some additions regarding more registration of hemodynamic parameters during 10 minutes of orthostasis. In the course of the study, it was found that in patients with duodenal ulcer, in general, a positive orthostatic test was recorded more often than in the control group ($p < 0.05$). The frequency of registration of positive tests significantly increased in the acute period of the disease compared with the period of incomplete remission ($p < 0.05$). In the period of incomplete remission, a significant decrease in the frequency of registration of positive orthostatic tests relative to negative ones was revealed ($p < 0.001$). When assessing hemodynamic parameters, it was found that in individuals with a positive orthostatic test, the initial levels of systolic and pulse blood pressure were significantly higher than in individuals with normal orthostatic stability ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively). Thus, it has been proven that the likelihood and severity of orthostatic hypotension in young men suffering from duodenal ulcer depend on the period of the disease and the initial values of blood pressure (bibliography: 51 refs).

Key words: active orthostatic test, autonomic regulation, cardiointervalography, heart rate variability in various somatic pathologies, orthostatic hypotension, peptic ulcer of the stomach and duodenum, sympathicotonia, vagotonia.

Citation: Karimova A. M., Pershko V. A., Barsukov A. V. Features of vegetative regulation of blood circulation in gastric ulcer and duodenal ulcer. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 72–80.

Article received 06.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, связанные с дисрегуляцией центральной и вегетативной нервных систем (ЦНС и ВНС), вегетозы, относятся к так называемым «болезням адаптации», которые манифестируют преимущественно в молодом возрасте и часто связаны с хроническим стрессом. Это группа заболеваний внутренних органов, ассоциированных с дисфункцией вегетативной нервной системы, включающая вегетососудистую дистонию, вегетоз внепеченочных желчных путей (дискинезия желчевыводящих путей), а также гастроинтестинальный вегетоз, объединяющий функциональные расстройства желудка, хронический гастрит и, как классический пример, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ЯБДПК) [1].

О роли ЦНС в развитии патологии системы пищеварения известно с конца XIX столетия благодаря учению И. П. Павлова о корково-подкорковых взаимодействиях. Его труды создали фундамент для дальнейшего исследования заболеваний пищеварительного тракта. Основоположником неврогенной концепции развития ЯБ был G. Bergman, который считал, что в основе ульцерогенеза лежит патология вегетативной нервной системы [2]. Эта концепция неоднократно находила подтверждение в трудах гастроэнтерологов и патофизиологов. По современным представлениям, гиперваготония вызывает спазм гладкой мускулатуры и кровеносных сосудов слизистой оболочки желудка и ДПК, в результате чего возникают ишемия, пониженное сопротивление тканей и последующее переваривание участка слизистой оболочки желудочным соком [3, 4].

Признание главенствующей роли нервной системы в этиологии ЯБ нашло отражение в кортико-висцеральной теории К. М. Быкова и И. Т. Курцина, согласно которой пусковым механизмом ульцерогенеза являются нарушения высшей нервной деятельности в виде ослабления тормозного процесса в коре головного мозга и возбуждения (растормживания) нижележащих центров нервной системы, в которых возникает очаг застойного возбуждения, что сопровождается повышением тонуса блуждающего и симпатического нервов с нарушением гармоничного влияния их на желудок и образованием язвенного дефекта [5].

В дальнейшем, некоторые положения кортико-висцеральной теории нашли развитие в современных экспериментальных и клинических исследованиях [3, 6]. По мнению некоторых авторов, важная роль в морфофункциональных изменениях принадлежит нарушению симпатической иннервации гастродуоденальной области [7, 8]. Поток симпатических импульсов вызывает чрезмерный выброс катехоламинов, что приводит к нарушению трофики тканей. Эмоциональный стресс выступает в каче-

стве триггера активации гипоталамуса. Эфферентная парасимпатическая импульсация, вызванная стимуляцией переднего гипоталамуса, вызывает гиперсекрецию соляной кислоты и пепсина, гипертонику и гипертонус желудка, а стимуляция заднего гипоталамуса благодаря симпатической импульсации приводит к спазму сосудов и ишемии.

Для качественной и количественной оценки состояния ВНС применяется ряд методов, позволяющих судить об исходном вегетативном тоне, преобладании парасимпатикотонии или симпатикотонии. Они основаны на математическом анализе variability синусового ритма (ВСР) сердца, определении артериального давления (АД) и частоты пульса при клиноортостатической, активной ортостатической, глазо-сердечной и других функциональных пробах; использовании специальных таблиц, включающих показатели комплексного клинико-инструментального обследования пациентов. Также для простой оценки преобладающего типа вегетативного тонуса в системе кровообращения находят применение эмпирические показатели, установленные на основе определения гемодинамических параметров и их соотношений.

Отечественным исследователям хорошо известен способ определения состояния вегетативного гомеостаза с помощью кардиоинтервалографии (КИГ) [9, 10]. КИГ представляет собой статистический способ, позволяющий по параметрам синусового ритма сердца оценивать исходный вегетативный тонус, вегетативную реактивность и обеспечение вегетативной деятельности.

К числу весьма широко используемых способов оценки состояния вегетативной регуляции относится спектральный анализ ритма сердца, заключающийся в количественном определении различных частотных составляющих колебаний сердечного ритма [11–13], позволяющий получать диагностическую информацию о variability ритма сердца при различной сердечной патологии. По снижению или возрастанию вариаций коротких участков ритмограммы определяют снижение или увеличение вклада парасимпатического или симпатического звена ВНС в регуляцию системы кровообращения.

Следует отметить, что каждый из описанных методов имеет ряд недостатков и погрешностей и до настоящего времени не существует максимально точного и в то же время доступного метода оценки функционального состояния ВНС, в частности количественного определения уровня преобладающего вегетативного тонуса в системе кровообращения, что затрудняет диагностику функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

ЯБЖ и ДПК — одна из наиболее актуальных проблем клинической медицины. Распространен-

ность язвенной болезни среди взрослого населения в разных странах составляет от 5 до 15%, в среднем 7–10%, при этом ЯДПК чаще возникает у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет и встречается в 4 раза чаще, чем ЯБЖ [14–17]. ЯБ часто возникает у людей молодого возраста, нередко сопровождается угрожающими жизни осложнениями, являющимися причиной инвалидизации и смертности населения [18, 19].

ЯБ по-прежнему рассматривается большинством авторов как системное заболевание целостного организма. Подобная системность проявляется разнообразными функциональными и морфологическими изменениями в гастродуоденальной зоне, а также в многообразных, тесно связанных друг с другом регулирующих системах [20]. Язвенный процесс является конечным этапом сложного многопланового заболевания, в патогенез которого вовлечены ЦНС и ВНС, биогенные амины, пептидные гормоны пищеварительного тракта, микробная экспансия *Helicobacter pylori* [21].

ЯБ — заболевание мультифакторного генеза, и как показывают работы последних десятилетий, ни одна из существующих теорий ее развития не является однозначной [22, 23]. ЯБ считается наиболее ярким примером психосоматических заболеваний в связи с тем, что исключительная роль в ее течении принадлежит ВНС, тесно связанной с корой и подкоркой [24]. Вегетативные нарушения встречаются у 75–82% пациентов, возникая под влиянием различных экзогенных и эндогенных воздействий. Вегетативные расстройства могут предшествовать развитию болезни или быть ее следствием, оказывая влияние на клинические проявления и особенности течения заболевания [25–27].

Литературные данные о нарушении вегетативного гомеостаза при язвенных поражениях гастродуоденальной зоны разнообразны. Для больных ЯБЖ характерна разнонаправленность вегетативного статуса, при этом невозможно однозначное суждение о преобладающей роли одного из звеньев [28, 29]. По данным ряда авторов, использовавших метод КИГ, в вегетативном обеспечении у преобладающего количества (57–70%) больных ЯБЖ и ЯБДПК доминируют парасимпатические влияния, при этом их выраженность может зависеть от длительности и тяжести ЯБ, наследственной предрасположенности [24, 30, 31].

По данным М. С. Дроздовой, у большинства пациентов с ЯБ в горизонтальном положении отмечается несбалансированное влияние обоих отделов ВНС с преобладанием парасимпатического тонуса, а при выполнении активной ортостатической пробы наблюдается возрастание роли симпатического звена, как показателя активации адаптационных резервов [32].

Согласно результатам исследования Т. Ю. Кравцовой, более чем у 90% больных ЯБДПК по данным

КИГ отмечается преобладание парасимпатических влияний в состоянии покоя и сниженная вегетативная реактивность обеспечения физической деятельности [33]. По данным О. В. Кокуевой, для ЯБДПК характерна гиперваготония, сопровождающаяся, как правило, повышением тонуса желудка, усилением его перистальтики в сочетании с гиперацидностью и повышенной ферментативной активностью желудочного сока [34]. Так, по данным О. В. Косинского, согласно результатам спектрального анализа ВСР, у 66,7% пациентов было отмечено преобладание парасимпатической части тонуса ВНС, у 14,0% — симпатической части, сопровождаемое подъемом в крови содержания ацетилхолина, адреналина, норадреналина [35]. Применительно к осложнениям ЯБ симпатикотония оказалась чаще ассоциированной с язвенным кровотечением, ваготония — с перфорацией язвы.

Целый ряд современных исследователей не подтверждают абсолютизм концепции облигатности ваготонии при ЯБЖ и ДПК. Так, О. В. Кокушко с соавт., изучая особенности вегетативной регуляции методом оценки ВСР у пожилых пациентов с ЯБДПК в зависимости от времени суток, установили, что при общем снижении активности вагуса, как в период обострения, так и в период ремиссии, отмечалось преобладание парасимпатического тонуса лишь в поздние вечерние часы и в первую половину ночи [36]. Несколько иные выводы были получены в исследованиях К. Kato et al. [37]. Авторами было установлено, что у пациентов с хронической язвой луковицы ДПК в ночное время может одновременно развиваться как симпатикотония, так и ваготония, создавая предпосылки к гиперсекреции соляной кислоты и возникновению ишемии слизистой желудка. Полученные результаты позволили выявить корреляцию высокого ночного симпатовагального тонуса и риска язвообразования.

Ряд авторов указывают на отсутствие существенных сдвигов в вегетативном статусе пациентов с ЯБ. По данным В. Л. Дмитриева и Э. В. Дудниковой, среди больных ЯБДПК преобладают больные с эйтонией, а оставшуюся часть пациентов, приблизительно в равных пропорциях, составляют лица с повышением либо симпатического, либо вагусного тонуса [38, 39]. Е. Ю. Ереминой удалось выявить равенство в частоте встречаемости симпатикотонических и ваготонических реакций среди пациентов с язвенными поражениями гастродуоденальной зоны [40].

По данным Т. В. Коваленко с соавт., среди общей совокупности пациентов с ЯБ в фазе обострения преобладание симпатикотонии наблюдалось в 56% случаев, состояние эйтонии — в 32% случаев, ваготония регистрировалась в 12% случаев [41]. Локализация язвенного дефекта в луковице ДПК ассоциировалась с преобладанием вагусной актив-

ности, а локализация такового в желудке — с достоверным усилением централизации в управлении ритмом сердца и возрастанием симпатической активности.

В. Г. Соловьева выявила существенное преобладание симпатического звена ВНС у большинства пациентов, но у части больных отмечался либо повышенный парасимпатический, либо нормальный вегетативный тонус [42]. По данным Т. А. Бирюковой, обострение ЯБ в пожилом возрасте в большинстве случаев ассоциировано со сдвигом вегетативного баланса в сторону симпатикотонии и высокого напряжения регуляторных систем [27]. В. В. Чернин показал, что эрозивно-язвенные поражения развиваются на фоне повышения активности центрального контура регуляции вегетативного тонуса и выраженной симпатикотонии [24]. В. Л. Дмитриевым было установлено, что у лиц с ЯБ с преобладанием симпатического звена ВНС нарушения микроциркуляции выражены максимально, а у больных с эйтонией — минимально [38]. Я. С. Циммерман и соавт. установили, что в период обострения ЯБЖ повышается реактивность симпатической нервной системы, однако тонус ее остается в пределах нормы [23, 43, 44]. При этом концентрация катехоламинов в крови оказалась значительно выше нормы. Это свидетельствует о нарушении адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы у больных ЯБЖ. О. Б. Бурма выявил взаимозависимость вегетативного тонуса и особенностей течения заболевания [45]. По результатам его исследования при благоприятном течении заболевания (без осложнений, сроком рубцевания до мес) происходит мобилизация защитных механизмов, в том числе — повышение активности симпатического звена ВНС и увеличение адренергических влияний на метаболические процессы. При неблагоприятном течении (с осложнениями, частыми рецидивами), но сроком рубцевания до 1 мес, выявлено повышение активности эрготропной системы, с использованием еще сохраняющихся резервов, а при длительно нерубцующихся язвах наблюдаются истощение регуляторных механизмов, неспособность обеспечить адекватную реакцию организма, что, по мнению автора, является причиной усиления функции трофотропной системы.

Возможно, такие противоречия в результатах исследований связаны с использованием различных методов оценки вегетативного статуса, от описательных и субъективных (с помощью анкетирования) до точных количественных с использованием математической статистики [24, 25, 41, 46]. К последним относится оценка вариабельности сердечного ритма в различных модификациях [47, 48].

Таким образом, анализ доступной нам литературы позволяет сделать вывод, что оценка вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов

с ЯБ выявляет дисбаланс всех звеньев ВНС и возможное истощение ее адаптационных резервов. Если работ, посвященных вегетативной регуляции сердечного ритма, достаточно много, то исследования, в которых рассматриваются вопросы регуляции сосудистого тонуса при ЯБ, носят единичный характер.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту встречаемости ортостатической гипотензии (ОГ) у лиц молодого возраста с ЯБДПК в целом и в зависимости от периода заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 64 пациента с ЯБДПК (средний возраст 21; 20–24 лет), находившихся на стационарном лечении по поводу впервые выявленной или обострения ЯБДПК. При этом на основании данных фиброгастродуоденоскопии они подразделялись на пациентов, находящихся в остром периоде заболевания (27 (42,2%) человек), и тех, кто находился в периоде неполной ремиссии (стадия неокрепшего рубца, 37 (57,8%) человек). Группа контроля была представлена 44 практически здоровыми мужчинами, сопоставимыми с пациентами основных групп по возрасту (средний возраст 20; 19–22 лет). Из исследования исключались лица, имеющие сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Пациенты проходили комплексное обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы исследований.

Всем испытуемым проводили активную ортостатическую пробу согласно Рекомендациям экспертов Европейского общества неврологов (2006) с некоторыми дополнениями, касающимися большего числа регистрации гемодинамических показателей на протяжении 10 мин ортостаза. Тест осуществлялся в период с 15⁰⁰ до 17⁰⁰. Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили с помощью полуавтоматического измерителя АД «UA — 777» фирмы *A&D Company Lt.*, Япония (для исключения погрешности каждое измерение АД и ЧСС проводилось 3 раза, из которых фиксировались средние значения). Первое измерение АД и ЧСС проводили после 10-минутного пребывания пациента лежа на спине — АД, ЧСС исходное. Затем осуществляли активный ортостаз и с интервалом через 1 и 3 мин оценивали основные гемодинамические показатели. Критериями положительной пробы считали: снижение систолического АД (САД) более 20 мм рт. ст. (либо ниже 90 мм рт. ст.) или диастолического АД (ДАД) — более 10 мм рт. ст. Пробу так же считали положительной при снижении САД менее 20 мм рт. ст., но в слу-

чае развития обморока. При этом в процессе проведения пробы фиксировали жалобы на головокружение, потемнение в глазах, мелькание мушек перед глазами, потливость, слабость, одышку и сердцебиение.

Обработку данных проводили с помощью программного обеспечения компании StatSoft, Inc. (2008) STATISTICA (data analysis software system), version 6.1. Для оценки данных использовали описательную статистику. Полученные результаты анализировали с помощью методов непараметрической статистики с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Для характеристики показателей и описательной статистики использовали количество признаков (n), медиану и квартили (Me — медиана, LQ — значение нижнего (25%) квартиля и UQ — значение верхнего (75%) квартиля). Анализ взаимосвязи количественных признаков проводили с использованием ранговой корреляции по Спирмену с вычислением значения r .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у пациентов с ЯБДПК в целом чаще регистрировалась положительная ортостатическая проба по сравнению с группой контроля. У лиц с ЯБДПК число случаев ОГ достоверно превышало таковой показатель в группе контроля (20 (31,25%) и 7 (15,9%) соответственно, $p < 0,05$). Частота регистрации положительных проб значимо увеличивалась в остром периоде заболевания по сравнению с периодом неполной ремиссии и составляла 14 (70%) и 6 (30%) ($p < 0,05$). В периоде неполной ремиссии выявлено значительное снижение частоты регистрации положительных ортостатических проб относительно отрицательных (6 (16,21%) и 31 (83,78%), $p < 0,001$). В результате показатели низкой ортостатической устойчивости в период неполной ремиссии были сопоставимы с таковыми у здоровых молодых субъектов (15,9%).

Чаще всего вследствие появления соответствующих критериев проба прекращалась на 3-й и 1-й мин исследования (37,2 и 32,6%), реже — на 5-й мин (16,3%). Результаты сравнения между основной группой и группой контроля значимых различий по данному признаку не выявили ($p > 0,05$). Средние величины момента фиксирования положительной пробы в исследуемой группе были сопоставимы с группой контроля.

В периоде неполной ремиссии у лиц с ЯБДПК было отмечено увеличение средней продолжительности теста по сравнению с острым периодом в среднем в 2 раза. Исходный уровень АД находился в пределах нормотензии. Оценивая исходные показатели гемодинамики у лиц с ЯБДПК, следует отметить, что у лиц с положительной ортопробой исходные уровни САД и пульсового АД (128; 121–

136 и 54; 46–60 мм рт. ст.) были достоверно выше, чем у лиц с нормальной ортостатической устойчивостью (121; 115–127 и 46; 30–48 мм рт. ст.) ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). В зависимости от исходного уровня САД и пульсового АД, определяемого в момент, непосредственно предшествующий ортостазу, исследуемые лица были искусственно разделены на группы: диапазоны исходного САД 142–125 мм рт. ст. — 28 человек, 124–98 мм рт. ст. — 36 человек; диапазоны исходного пульсового АД 74–51 мм рт. ст. — 31 человек, 50–28 мм рт. ст. — 33 человека. Среди испытуемых, исходное САД которых соответствовало более высокому диапазону, частота регистрации положительных ответов на ортостаз оказалась достоверно выше таковой среди субъектов с исходно более низким значением САД (42 и 17% соответственно, $p < 0,001$). Соответственно, пациенты, находившиеся в более высоком диапазоне исходного пульсового АД, также чаще демонстрировали постуральную гипотензию, чем лица с исходно более низкими значениями (30 и 18% соответственно, $p < 0,05$). Корреляционный анализ по Спирмену продемонстрировал прямую зависимость степени падения АД в ходе ортостатической пробы от величины исходных САД и пульсового АД (для САД: $r = 0,35$, $p = 0,002$, для пульсового АД: $r = 0,34$, $p = 0,000003$).

Таким образом, мужчины молодого возраста с ЯБДПК более подвержены возникновению постуральной гипотензии, которая напрямую зависела от исходных значений АД и чаще развивалась в остром периоде заболевания, имея при этом транзиторный, доброкачественный характер.

Выявленная нами достаточно высокая распространенность ОГ среди лиц молодого возраста с ЯБДПК при отсутствии органических и функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы объясняется физиологической лабильностью и несостоятельностью вегетативной регуляции компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватное кровоснабжение мозга в условиях активного ортостаза [49]. Нарушение венозного возврата и/или кровенаполнения сердца, приводящее к избыточной симпатической активности в начале ортостатического стресса, затем сменяется ее ослаблением и активацией парасимпатического звена ВНС [50]. Следствием этого является субъективное ухудшение самочувствия (жалобы на головокружение, потемнение в глазах, мелькание мушек, слабость, потливость) и развитие обморока.

Доказано, что у лиц с исходной артериальной гипотензией увеличивается частота возникновения функциональных расстройств ЖКТ [51]. В нашем исследовании среднее исходное значение АД у обследованных лиц находилось в пределах нормотензии, и поэтому, опираясь на результаты исследований, выполненных в 1950–1960-е гг. Н. С. Молчановым

с соавторами, логично предположить, что основной механизм развития гипотензионного синдрома у них связан с нарушением вегетативной регуляции сосудистого тонуса, снижением периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, депонированием крови [51]. Для лиц с заболеваниями ЖКТ, помимо чрезмерной симпатической активации, уменьшения тормозящего влияния вагуса, характерно наличие дополнительных нейрорефлекторных механизмов развития гипотензии, связанных с перераздражением рецепторов желудка и двенадцатиперстной кишки, а также приемом спазмолитиков миотропного действия, что, хоть и в меньшей мере, способствует снижению реактивности сосудов и депонированию крови в сосудах брюшной полости, малого таза, нижних конечностей. Поэтому, частота возникновения ОГ значительно увеличивается в остром периоде заболевания, при этом уменьшается средняя продолжительность ортостатического теста до момента возникновения положительного ответа, проба характеризуется плохой переносимостью с частым развитием обмороков. При уменьшении патологических афферентных

влияний в периоде неполной ремиссии обследованные пациенты отличались лучшей ортостатической устойчивостью, что выражалось в снижении частоты возникновения критериев положительной пробы, увеличении ее продолжительности, более адекватной переносимости активного ортостаза и большей сопоставимости по этим показателям с лицами контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие у лиц молодого возраста острых форм заболеваний верхнего этажа ЖКТ значительно снижает у части из них толерантность к активному ортостазу. Подверженность пациентов с ЯБДПК в периоде неполной ремиссии ОГ сопоставима с таковой у здоровых лиц. Пациенты с ЯБДПК, находящиеся в остром периоде и периоде неполной ремиссии, характеризуются сопоставимой структурой ортостатических гемодинамически значимых реакций как по частоте возникновения, так и по времени их манифестации от начала активной ортостатической пробы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Парцерняк С. А. Вегетозы. СПб.: Гиппократ, 1999. 176 с.
2. Bergmann G., Billigheimer E. Das vegetative Nervensystem und seine Störungen. Im Buch: Erkrankungen des Nervensystems. T. 5. Berlin: Springer, 1926. P. 1075–1153.
3. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева, А. А. Шептулина. В 3 т. Т. 1. М.: Медицина, 1995.
4. Физиология человека / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. Пер. с англ. в 3-х томах. Т. 1. М.: Мир, 1996. 323 с.
5. Быков К. М., Курцин И. Т. Кортико-висцеральная патология. Л.: Медгиз, 1960. 575 с.
6. Рысс С. М., Рысс Е. С. Язвенная болезнь. Л.: Медицина, 1968. 296 с.
7. Бутов М. А. Вегетативный дисбаланс и его коррекция при язвенной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. Т. 8, № 5, прил. 5. С. 18.
8. Василенко В. Х., Гребенев А. Л., Шептулин А. А. Язвенная болезнь. М.: Медицина, 1987. 128 с.
9. Парин В. В., Баевский Р. М., Волков Ю. Н., Газенко О. Г. Космическая кардиология. Л.: Медицина, 1967. 228 с.
10. Баевский Р. М. Математические методы анализа сердечного ритма. М.: Медицина, 1968. 423 с.
11. Рябыкина Г. В., Соболев А. В. Вариабельность ритма сердца. М.: Стар'Ко, 1996. 200 с.
12. Akselrod S., Gordon D., Madwed J. B. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis // Am. J. Physiol. 1985. Vol. 18, N 4. P. 867–875.
13. Bigger J. T., Fleiss J. L., Steinman R. C. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // Circulation. 1995. Vol. 91, N 7. P. 1936–1943.
14. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л., Охлобыстин А. В., Буверов А. О. Наиболее распространенные заболевания желудочно-

REFERENCES

1. Partsernyak S. A. *Vegetoses*. Saint Petersburg: Gippokrat Publ.; 1999. 176 p. (In Russian)
2. Bergmann G., Billigheimer E. Das vegetative Nervensystem und seine Störungen. In: *Erkrankungen des Nervensystems*. T. 5. Berlin: Springer; 1926. P. 1075–1153. (In German)
3. Komarov F. I., Grebenev A. L., Sheptulin A. A., ed. *Guide to gastroenterology*. In 3 volumes. T. 1. Moscow: Meditsina Publ.; 1995. (In Russian)
4. Schmidt R. and Thevs G., ed. *Human physiology*. Translation from English. In 3 volumes. T. 1. Moscow: Mir Publ.; 1996. 323 p. (In Russian)
5. Bykov K. M., Kurtsin I. T. *Cortico-visceral pathology*. Leningrad: Medgiz Publ.; 1960. 575 p. (In Russian)
6. Ryss S.M., Ryss E.S. *Ulcer disease*. Leningrad: Meditsina Publ.; 1968. 296 p. (In Russian)
7. Butov M. A. Vegetative imbalance and its correction in peptic ulcer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1998; 8 (5 suppl. 5): 18. (In Russian)
8. Vasilenko V. Kh., Grebenev A. L., Sheptulin A. A. *Peptic ulcer disease*. Moscow: Meditsina Publ.; 1987. 128 p. (In Russian)
9. Parin V. V., Bayevsky P. M., Volkov Y. N., Gazenko O. G. *Space cardiology*. Leningrad: Meditsina Publ.; 1967. 228 p. (In Russian)
10. Baevsky R. M. *Mathematical methods for analyzing heart rate*. Moscow: Meditsina Publ.; 1968. 423 p. (In Russian)
11. Ryabykina G. V., Sobolev A. V. *Heart rate variability*. Moscow: Star'Ko Publ.; 1996. 200 p. (In Russian)
12. Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985; 18 (4): 867–875.
13. Bigger J. T., Fleiss J. L., Steinman R. C. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91 (7): 1936–1943.
14. Ivashkin V. T., Lapina T. L., Okhlobystin A. V., Bueverov A. O. *The most common diseases of the gastrointestinal tract and*

- кишечного тракта и печени: Справочник для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2008. 547 с.
15. Дорощев Г. И., Успенский В. М. Гастроуденальные заболевания в молодом возрасте: [Перевод]. М.: Мир; Ханой: Медицина, 1990. 175 с.
 16. Shiotani A. Beneficial effect of Helicobacter pylori eradication in dermatologic diseases // *Helicobacter*. 2001. Vol. 6, N 1. P. 60–65.
 17. Leontiadis G. I. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding // *Health Technol Assess*. 2007. Vol. 11, N 51. P. 1–164.
 18. Вахрушев Я. М. Внутренние болезни. Ижевск: Экспертиза, 2000. 562 р.
 19. Лазебник Л. Б., Гусейнадзе М. Г., Ли И. А., Ефремов Л. И. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Терапевтический архив*. 2007. № 2. С. 12–15.
 20. Ткаченко Е. И. Новое учение о язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Aqua Vitae*. 2001. № 1. С. 6–8.
 21. Рапопорт С. И., Лядов К. В., Малиновская Н. К. Практическая гастроэнтерология. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медпрактика, 2005. 91 с.
 22. Филимонов Р. М. Гастроуденальная патология и проблемы восстановительного лечения. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 238 с.
 23. Циммерман Я. С. Критический анализ современного состояния проблемы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. № 1. С. 80–89.
 24. Чернин В. В., Осадчий В. А., Немиров К. Е. Состояние вегетативного тонуса и значение его изменений в формировании эрозивно-язвенных поражений гастроуденальной зоны при нестабильном течении ишемической болезни сердца // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002. № 1. С. 33–36.
 25. Вегетативные расстройства (клиника, диагностика, лечение) / Под ред. Вейна А. М. М.: МИА, 2000. 626 с.
 26. Дроздова М. С. Психосоматические взаимоотношения в гастроэнтерологии. Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2003. 194 с.
 27. Бирюкова Т. А., Савельева Т. В., Мошковцева Г. В. Вегетативный статус при обострении язвенной болезни в пожилом возрасте // *Материалы 8-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006»*. СПб., 2006. С. 16–17.
 28. Бордин Д. С., Беляева Г. С. Дуоденогастральный рефлюкс и показатели вегетативного тонуса у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Материалы 2-го Российского научного форума*. Санкт-Петербург: Гастробуллетень. 2000. № 1-2, прил. 1. С. 13.
 29. Колесникова И. Ю., Беляева Г. С. Качество жизни и вегетативный статус больных язвенной болезнью // *Терапевтический архив*. 2005. Т. 77, № 2. С. 34–38.
 30. Дудников Э. В., Домбаян С. Х. Роль вегетативной нервной системы в патологии желудочно-кишечного тракта // *Южно-российский медицинский журнал*. 2001. № 5. С. 35.
 31. Трошин В. Д. Нейрогастроэнтерологические расстройства: диагностика, лечение и профилактика // *Неврологический вестник*. 2004. Т. 36, № 1-2. С. 76–81.
 32. Дроздова М. С., Немцов Л. М. Показатели натошакковой и постпрандиальной вегетативной реактивности при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2006. № 5. С. 17–22.
 33. Кравцова Т. Ю. Механизмы дисрегуляции при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Российский гастроэнтерологический журнал*. 2000. Т. 1, № 1. С. 21–24.
 34. *liver: A guide for practitioners*. Moscow: Litterra Publ.; 2008. 547 p. (In Russian)
 15. Dorofeev G.I., Uspensky V.M. *Gastroduodenal diseases at a young age*: [Translation]. Moscow: Mir Publ.; Hanoi: Meditsina Publ.; 1990. 175 p. (In Russian)
 16. Shiotani A. Beneficial effect of Helicobacter pylori eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter*. 2001; 6 (1): 60–65. (In Russian)
 17. Leontiadis G. I. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess*. 2007; 11 (51): 1–164.
 18. Vakhrushev Ya. M. *Internal illnesses*. Izhevsk: Expertisa Publ.; 2000. 562 p. (In Russian)
 19. Lazebnik L. B., Huseynadze M. G., Lee I. A., Efremov L. I. Epidemiology of peptic ulcer of the stomach and duodenum. *Therapeutic archive*. 2007; (2): 12–15. (In Russian)
 20. Tkachenko E. I. New doctrine of peptic ulcer of the stomach and duodenum. *Aqua Vitae*. 2001; (1): 6–8. (In Russian)
 21. Rapoport S. I., Lyadov K. V., Malinovskaya N. K. *Practical gastroenterology. Clinic, diagnosis, treatment*. Moscow: Medpraktika Publ.; 2005. 91 p. (In Russian)
 22. Filimonov R. M. *Gastroduodenal pathology and problems of restorative treatment*. Moscow: Medical Information Agency Publ.; 2005. 238 p. (In Russian)
 23. Zimmerman Ya. S. Critical analysis of the current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; (1):80–89. (In Russian)
 24. Chernin V. V., Osadchiy V. A., Nemirov K. E. The state of vegetative tone and the significance of its changes in the formation of erosive and ulcerative lesions of the gastro-duodenal zone in the unstable course of coronary heart disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2002; (1): 33–36. (In Russian)
 25. Veyn A. M., ed. *Vegetative disorders (clinic, diagnosis, treatment)*. Moscow: MIA Publ.; 2000. 626 p. (In Russian)
 26. Drozdova M. S. *Psychosomatic relationships in gastroenterology*. Vitebsk: Vitebsk State Medical University Publisher House; 2003. 194 p. (In Russian)
 27. Biryukova T. A., Savelieva T. V., Moshkovtseva G. V. Vegetative status during exacerbation of peptic ulcer in the elderly. *Proceedings of the 8th International Slavic-Baltic Scientific Forum "St. Petersburg – Gastro-2006"*. St. Petersburg; 2006. P. 16–17. (In Russian)
 28. Bordin D. S., Belyaeva G. S. Duodenogastric reflux and indicators of autonomic tone in patients with duodenal ulcer. *Proceedings of the 2nd Russian Scientific Forum*. St. Petersburg: Gastro Bulletin. 2000; (1-2, suppl. 1): 13. (In Russian)
 29. Kolesnikova I. Yu., Belyaeva G. S. Quality of life and vegetative status of patients with peptic ulcer. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 77 (2): 34–38. (In Russian)
 30. Dudnikov E. V., Dombayan S. Kh. The role of the autonomic nervous system in the pathology of the gastrointestinal tract. *South Russian Medical Journal*. 2001; (5): 35. (In Russian)
 31. Troshin V. D. Neurogastroenterological disorders: diagnosis, treatment and prevention. *Neurological Bulletin*. 2004; 36 (1 part 2): 76–81. (In Russian)
 32. Drozdova M. S., Nemtsov L. M. Indicators of fasting and postprandial autonomic reactivity in gastric and duodenal ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2006; (5): 17–22. (In Russian)
 33. Kravtsova T. Yu. Mechanisms of dysregulation during exacerbation of duodenal ulcer. *Russian Journal of Gastroenterology*. 2000; 1 (1): 21–24. (In Russian)

34. Кокуева О. В., Корючанская Н. В. Сравнительная характеристика личностных особенностей больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: Язвенная болезнь желудка. Краснодар; 1996. С. 69–71.
35. Kosyn's'kiy O. V. Application of spectral analysis of the heart rhythm variability for estimation of the autonomic nervous system state in patients with ulcer disease // *Klin. Khir.* 2006. Vol. 85. P. 8–10.
36. Коркушко О. В., Писарчук А. В., Шатило В. Б. Анализ вариабельности сердечного ритма в клинической практике. Возрастные аспекты. Киев: Алкон, 2002. 191 с.
37. Kato K., Nomura M., Nagata T. et al. Circadian rhythm of melatonin and prostaglandin in modulation of stress-induced gastric mucosal lesions in rats // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16, N 10. P. 29–34.
38. Дмитриев В. Л. Механизмы повреждения слизистого барьера при язвенной болезни и их медикаментозная коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1990. 20 с.
39. Дудникова Э. В. Роль вегетативной нервной системы и факторов агрессии и защиты в патогенезе хронической гастродуоденальной патологии у детей в начале пубертатного периода. Дис. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 1991. 258 с.
40. Еремина Е. Ю., Щипалкина Е. В. Анализ вегетативного статуса больных, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта в зависимости от нозологии // Материалы 8-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006». СПб., 2006. С. 65–66.
41. Коваленко Т. В., Горячева А. А., Барсуков А. В. Особенности вегетативного дисбаланса у пациентов с язвенной болезнью: актуальные вопросы патогенеза и лечения // Ученые записки Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. 2013. Т. 20, № 2. С. 49–53.
42. Соловьева В. Г., Бородулина Е. В. Альтрамет как модулятор вегетативного обеспечения функции при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Проблемы экспериментальной и клинической медицины. 1996. № 1. С. 58–60.
43. Циммерман Я. С., Кочурова И. А., Владимирский Е. В. Физиотерапевтическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. 2007. № 7. С. 35–41.
44. Циммерман Я. С. Еще раз о некоторых нравственных принципах науки и научных исследований // Клиническая медицина. 2006. № 3 С. 9–19.
45. Бурма О. Б. Хронобиоритмологическая оценка вегетативной нервной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с неблагоприятными течениями заболевания в зависимости от сроков рубцевания язвы. В кн.: Язвенная болезнь желудка. Краснодар, 1996. С. 24–26.
46. Оганезова И. Л. Психосоматические соотношения и вегетативная регуляция функций при язвенной болезни у жителей Европейского Севера // Клиническая медицина. 2003. № 11. С. 33–35.
47. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.
48. Баевский Р., Иванов Г., Чирейкин Л. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Методические рекомендации // Вестник аритмологии. 2001. № 24. P. 66–85.
49. Миллер О. Н., Бондарева З. Г., Гусева И. А. Причины синкопальных состояний у лиц молодого возраста // Российский кардиологический журнал. 2003. № 3. С. 18–22.
34. Kokueva O. V., Koryuchanskaya N. V. Comparative characteristics of personality characteristics of patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum. In: *Peptic ulcer of the stomach*. Krasnodar; 1996. P 69–71. (In Russian)
35. Kosyn's'kiy O. V. Application of spectral analysis of the heart rhythm variability for estimation of the autonomic nervous system state in patients with ulcer disease. *Klin. Khir.* 2006; 85: 8–10.
36. Korkushko O. V., Pisarchuk A. V., Shatilo V. B. Analysis of heart rate variability in clinical practice. Age aspects. Kyiv: Alkon Publ.; 2002. 191 p. (In Russian)
37. Kato K., Nomura M., Nagata T. et al. Circadian rhythm of melatonin and prostaglandin in modulation of stress-induced gastric mucosal lesions in rats. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (10): 29–34.
38. Dmitriev V. L. *Mechanisms of damage to the mucosal barrier in peptic ulcer disease and their drug correction*. Abstract D. Sc. (Medicine) thesis. Khar'kov; 1990. 20 p. (In Russian)
39. Dudnikova E. V. *The role of the autonomic nervous system and factors of aggression and defense in the pathogenesis of chronic gastroduodenal pathology in children at the beginning of puberty*. Abstract D. Sc. (Medicine) thesis. Rostov-on-Don; 1991. 258 p. (In Russian)
40. Eremina E. Yu., Schipalkina E. V. Analysis of the vegetative status of patients suffering from diseases of the gastrointestinal tract depending on the nosology. *Proceedings of the 8th International Slavic-Baltic Scientific Forum "St. Petersburg – Gastro-2006"*. St. Petersburg; 2006. P. 65–66. (In Russian)
41. Kovalenko T. V., Goryacheva A. A., Barsukov A. V. Features of autonomic imbalance in patients with peptic ulcer: current issues of pathogenesis and treatment. *Uchenye zapiski St. Petersburg Medical University. acad. I. P. Pavlova*. 2013; 20 (2): 49–53. (In Russian)
42. Solovieva V. G., Borodulina E. V. Altramet as a modulator of vegetative support of function in peptic ulcer of the stomach and duodenum. *Problems of Experimental and Clinical Medicine*. 1996; (1): 58–60. (In Russian)
43. Zimmerman Ya. S., Kochurova I. A., Vladimirsky E. V. Physiotherapeutic treatment of peptic ulcer of the stomach and duodenum. *Clinical medicine*. 2007; (7):35–41. (In Russian)
44. Zimmerman Ya. S. Once again about some moral principles of science and scientific research. *Clinical Medicine*. 2006; (3): 9–19. (In Russian)
45. Burma O. B. Chronobio-rhythmological evaluation of the autonomic nervous system in patients with duodenal ulcer with unfavorable course of the disease, depending on the timing of ulcer scarring. In: *Peptic ulcer of the stomach*. Krasnodar; 1996. P 24–26. (In Russian)
46. Oganezova I. L. Psychosomatic correlations and autonomic regulation of functions in peptic ulcer among residents of the European North. *Clinical Medicine*. 2003; (11): 33–35. (In Russian)
47. Baevsky R. M., Kirillov O. I., Kletskin S. Z. Mathematical analysis of changes in heart rate during stress. Moscow: Nauka Publ.; 1984. 221 p. (In Russian)
48. Baevsky R., Ivanov G., Chireikin L. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems: Guidelines. *Bulletin of Arrhythmology*. 2001; (24): 66–85. (In Russian)
49. Miller O. N., Bondareva Z. G., Guseva I. A. Causes of syncope in young people. *Russian Journal of Cardiology*. 2003; (3): 18–22. (In Russian)

50. Руксин В. В. Неотложная кардиология. СПб.: Невский диалект, 1997. 471 с.
51. Молчанов Н. С. Гипотонические состояния. Ленинград: Медгиз, 1962. 204 с.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каримова Альфия Минигараевна — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0003-3833-5941, eLibrary SPIN: 6780-2527, AuthorID: 888207, e-mail: karimova-am@yandex.ru

Першко Виталий Анатольевич — канд. мед. наук, преподаватель кафедры военно-полевой терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0003-1492-6667, eLibrary SPIN: 3753-4557, AuthorID: 1005399, e-mail: perh_v@mail.ru

Барсуков Антон Владимирович — докт. мед. наук, профессор, заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе АО «КардиоКлиника», 196105, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, конт. тел.: +7(812)3310303, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку

Каримова Альфия Минигараевна

Контактный тел.: +79817642834

e-mail: karimova-am@yandex.ru.

50. Ruksin V. V. *Emergency cardiology*. St. Petersburg: Nevsky Dialect Publ.; 1997. 471 p. (In Russian)

51. Molchanov N. S. Hypotonic states. Leningrad: Medgiz Publ.; 1962. 204 p. (In Russian)

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declared no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Karimova Alfiya M. — M. D., Ph. D. (Medicine), Senior Lecturer of the Military Field Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0003-3833-5941, eLibrary SPIN: 6780-2527, AuthorID: 888207, e-mail: karimova-am@yandex.ru

Pershko Vitaliy A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Lecturer of the Military Field Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0003-1492-6667, eLibrary SPIN: 3753-4557, AuthorID: 1005399, e-mail: perh_v@mail.ru

Barsukov Anton V. — M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Chief Physician of KardioKlinika, 25, Kuznetsovskaya str., St-Petersburg, Russia, 196105, Senior Lecturer of the Hospital TherapyDepartment, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, cont. phone: +7(812)3310303, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Corresponding author

Karimova Alfiya M.

e-mail: karimova-am@yandex.ru.

О ПРОИСХОЖДЕНИИ ИНТРОНОВ

Е. А. Казакова

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

ABOUT THE ORIGIN OF INTRONS

E. A. Kazakova

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

Резюме. Происхождение и функциональная значимость сплайсосомных интронов являются одной из основных загадок молекулярной эволюции. Нерешенными остаются многие аспекты их эволюции, включая время их происхождения, пролиферации, механизмы приобретения одних интронов и утраты других, движущие механизмы их эволюции. В статье обсуждаются гипотезы «экзонной теории генов», «ранних» и «поздних» интронов, последнего общего предка эукариот (Last Eukaryote Common Ancestor), время и механизмы возникновения сплайсосомных интронов, роль коротких последовательностей ДНК (Alu-повторов) в формировании интронов человека и высших приматов, роль коротких и длинных диспергированных ядерных элементов (Short interspersed nuclear element, Long interspersed nuclear elements), гидрогеносом, митосом, ядерных везикул и кинетопластоподобных органелл *Entamoeba histolytica* в формировании геномов высших эукариот. Приводятся данные о среднем количестве сплайсосомных интронов в генах представителей различных филогенетических групп эукариот, а также новые оригинальные данные о 100% гомологии первого интрона гена *ATP5Po* (альтернативное название *OSCP* — пятая субъединица АТФ-синтазы, или о-субъединица, определяющая чувствительность к олигомицину) человека и фрагмента гена субъединицы I цитохромоксидазы непаразитического панцирного клеща *Trichoribates sp.* из семейства *Haplozetidae*. Выдвигается новая гипотеза происхождения сплайсосомных интронов эукариот, заключающаяся в том, что на раннем этапе эволюции объединялись геномы многих, в том числе и неизвестных нам, протоорганизмов, происходила рекомбинация их ортологичных генов, но некоторые из них не могли нормально транслироваться из-за несоответствий белоксинтезирующего аппарата. Чтобы они не мешали нормальной экспрессии всего генома, эти гены необходимо было изолировать. Возможно, на этом этапе эволюции и возникли сплайсосомы и в LECA уже существовали сплайсосомные интроны, а сам ядерный аппарат возник как защита от безудержной экспансии генов, требующих для своей трансляции разных таблиц генетического кода (1 рис., библи.: 16 ист.).

Ключевые слова: Alu-повторы, гидрогеносомы, интроны, митосомы, митохондрии, происхождение интронов, экзоны.

Для цитирования: Казакова Е. А. О происхождении интронов // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 81–86.

Статья поступила в редакцию 21.03.2022 г.

Abstract. The origin and functional significance of spliceosomal introns are one of the main mysteries of molecular evolution. Many aspects of the evolution of spliceosomal introns remain unresolved, including the time of their origin, proliferation, mechanisms of acquisition of some introns and loss of others, driving mechanisms of evolution of introns. The article discusses the hypotheses of the “exon theory of genes”, “early introns” and “late introns”, the hypothesis of the origin of LECA (Last Eukaryote Common Ancestor), the time and mechanisms of the emergence of spliceosomal introns, the role of Alu repeats in the formation of introns in humans and higher primates, the role of SINE (Short interspersed nuclear element) and LINE (Long interspersed nuclear elements) of elements, hydrogenosomes, mitochondria, nuclear vesicles and kinetoplast-like organelles *Entamoeba histolytica* (EhkOs) in the formation of genomes of higher eukaryotes. The data on the average number of spliceosomal introns in the genes of representatives of different phylogenetic groups of eukaryotes are presented. New original data on the 100% homology of the first intron of the *ATP5Po* gene (alternative name *OSCP* is the fifth subunit of ATP synthase or the o subunit that determines the sensitivity to oligomycin) of a human and a fragment of the cytochrome oxidase subunit 1 (*COI*) gene of the non-parasitic shell-borne spates mite *Trichoribates sp.* from the family *Haplozetidae*. A new hypothesis is put forward for the origin of eukaryotic splicosome introns, which consists in the fact that at the early stage of evolution the genomes of many, including unknown protoorganisms, were combined, their orthologous genes recombined, but some of them could not be normally translated due to inconsistencies in the protein synthesizing apparatus. To prevent them from interfering with the normal expression of the entire genome, these genes had to be isolated. Perhaps at this stage of evolution, splicosomes arose and splicosome introns already existed in LECA, and the nuclear apparatus itself arose as a defense against the unrestrained expansion of genes requiring different tables of the genetic code for their translation (1 figure, bibliography: 16 refs).

Key words: Alu-repeats, exons, hydrogenosomes, introns, mitochondria, mitochondria, origin of introns.

Citation: Kazakova E. A. About the origin of introns. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 81–86.

Article received 21.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Происхождение и функциональная значимость сплайсосомных интронов являются одной из основных загадок молекулярной эволюции. Нерешенными остаются многие аспекты их эволюции, включая время их происхождения, пролиферации, механизмы приобретения одних интронов и утраты других, движущие механизмы эволюции интронов.

Сразу же, как только в 1977 г. почти одновременно в нескольких лабораториях мира было установлено, что гены высших эукариот содержат некодирующие фрагменты — интроны, Уолтер Гилберт выдвинул гипотезу «ранних» интронов [1]. Эта гипотеза впоследствии стала основой так называемой «экзонной теории генов». Гипотеза «ранних» интронов утверждает, что многочисленные интроны присутствовали в общих предках про- и эукариот и, соответственно, являются очень древними структурами. Согласно этой модели, интроны были потеряны из генома прокариот и сохранились в геномах эукариот. Также эта гипотеза предполагает, что ранние интроны способствовали рекомбинации экзонов, кодирующих различные домены белков, что привело к стремительному росту количества белков с совершенно разными функциями, в том числе и к появлению ключевых ферментов, обеспечивающих метаболизм клетки.

Существует и альтернативная гипотеза «поздних» интронов. Согласно ей интроны появились в генах эукариот относительно недавно, т. е. их инсерция произошла уже после разделения организмов на про- и эукариот. Эта модель основывается на том факте, что сплайсосомные интроны присутствуют только в геномах эукариот, кроме того, нет необходимости описывать гипотетические механизмы утраты интронов прокариотическими организмами.

Время и механизмы возникновения сплайсосомных интронов представляют большой интерес при изучении геномов эукариот и эволюции в целом. Количество интронов у эукариот значительно различается между видами, от менее чем 100 интронов на геном у некоторых видов до сотен тысяч на геном позвоночных и растений. Однако несмотря на огромное количество приобретений новых интронов (и/или их потерь), которые подразумеваются за этими различиями, до сих пор нет четкого представления о механизмах, лежащих в основе увеличения или потери интронов в процессе эволюции эукариотических организмов.

Цель исследования — провести критический анализ существующих на сегодняшний день гипотез происхождения сплайсосомных интронов с использованием базы данных нуклеотидных последовательностей GenBank, программы поиска гомологии нуклеотидных последовательностей BLAST и литературных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе анализировались нуклеотидные последовательности из базы данных GenBank (обновленная аннотация, выпуск 109, версия 109.20200815) и использовалась программа поиска гомологии нуклеотидных последовательностей BLAST, размещенная в свободном доступе на сайте Национального центра биотехнологической информации США (NCBI) [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В кодирующих областях генома присутствуют миллионы известных интронов, но к настоящему времени известен только один внутривидовой полиморфизм интрона у *Drosophila melanogaster* (Meigen, 1830) [3]. Явамото с соав. впервые показали, что источником интрона может быть инсерция Short interspersed nuclear element (SINE-элемента) [4, 5]. К SINE-элементам относятся и Alu-повторы приматов.

В геноме человека имеется огромное количество интронов, почти сплошь состоящих из повторов Alu-семейства. Их происхождение легко проследить по времени дивергенции предковых организмов.

Все Alu-повторы делятся в зависимости от времени начала своей амплификации в геномах приматов на три подсемейства: 1) древние — AluJ-подсемейство, 2) промежуточные — AluS-подсемейство и 3) эволюционно молодые — AluY-подсемейство. Усиленная амплификация димерных Alu-повторов началась в геномах приматов приблизительно 80–100 млн лет назад в процессе их адаптивной радиации. Максимальной скорости экспансия Alu-повторов достигла предположительно 35–60 млн лет назад. Расчеты некоторых авторов показывают, что в то время у каждого новорожденного примата имелась одна новая инсерция Alu-повтора [6]. В результате чего сформировалось основное AluS-подсемейство. Приблизительно 30 млн лет назад амплификация этого подсемейства Alu-повторов в геномах приматов прекратилась [7].

В это же время началось распространение в геномах приматов Alu-повторов других (эволюционно молодых) подсемейств. При этом некоторые из них, например AluYa5, начавшие свое распространение в геноме человека уже после дивергенции архантропов и человекообразных обезьян, все еще способны к ретропозициям. В настоящее время только представители AluY-подсемейства сохранили ретропозонный потенциал, но скорость этого процесса значительно замедлилась. Одна инсерция Alu-повтора *de novo* приходится на 100–200 новорожденных. Некоторые его инсерции, судя по всему, произошли совсем недавно. Такие Alu-повторы даже не успели распространиться по всей человеческой популяции и являются полиморфными [8].

Примерами могут являться AluYa5-повтор, локализованный в 16-м интроне гена ангиотензинпревращающего фермента, и AluYa5-повтор, локализованный в 8-м интроне гена тканевого активатора плазминогена (tPA). Отдельные Alu-элементы могут быть обнаружены только в одной популяции, одной семье и, более того, только у одного индивидуума [9]. Количество Alu-повторов, сохранивших на сегодняшний день ретропозонный потенциал, оценивается как 0,5% от всех Alu-повторов. Происходившие в прошлом и продолжающиеся в настоящее время инсерции Alu-повторов могут привести как к увеличению длины существующих интронов, так и к формированию новых. Интроны некоторых генов (например, гена протромбина) главным образом состоят из Alu-повторов с минимальной долей уникальной ДНК между ними [10]. Таким образом, если проанализировать последовательность интрона, состоящего из Alu-повторов, и определить, к какому семейству они относятся, можно установить приблизительное время возникновения этого интрона, а если инсерция Alu-повторов происходила в уже существующий интрон — время окончательного формирования его нуклеотидной последовательности.

Например, во втором интроне гена *RPL22* человека (ген рибосомального белка L22, ID GenBank: AB061849.1, MIM *180474. Цитогенетическая локализация: 1p36.31, геномные координаты (GRCh38): 1:6,185,019-6,199,594) содержится 10 Alu-повторов и 1 MIR повтор. Суммарно длина всех повторов составляет 57,77% от длины интрона. Четыре Alu-повтора относятся к древнему AluJ-подсемейству, 4 — к основному AluS-подсемейству и 2 — к эволюционно молодому AluY-подсемейству. Это означает, что широкая экспансия SINE-элементов началась в этом интроне 80–100 млн лет назад, окончательно последовательность интрона сформировалась не ранее 30 млн лет назад, но он уже существовал как минимум в Триасе, так как в его составе имеются общие для всех млекопитающих MIR-повторы.

Безусловно, в процессе эволюции у представителей различных филогенетических групп постоянно происходило появление новых интронов. Естественно, могла происходить и их утрата, но скорость приобретения новых интронов все же была выше, чем утрата старых. Это хорошо иллюстрирует следующая гистограмма (см. рисунок) [11].

Эта весьма интересная тенденция, однако не может быть доказательством гипотезы «поздних» интро-

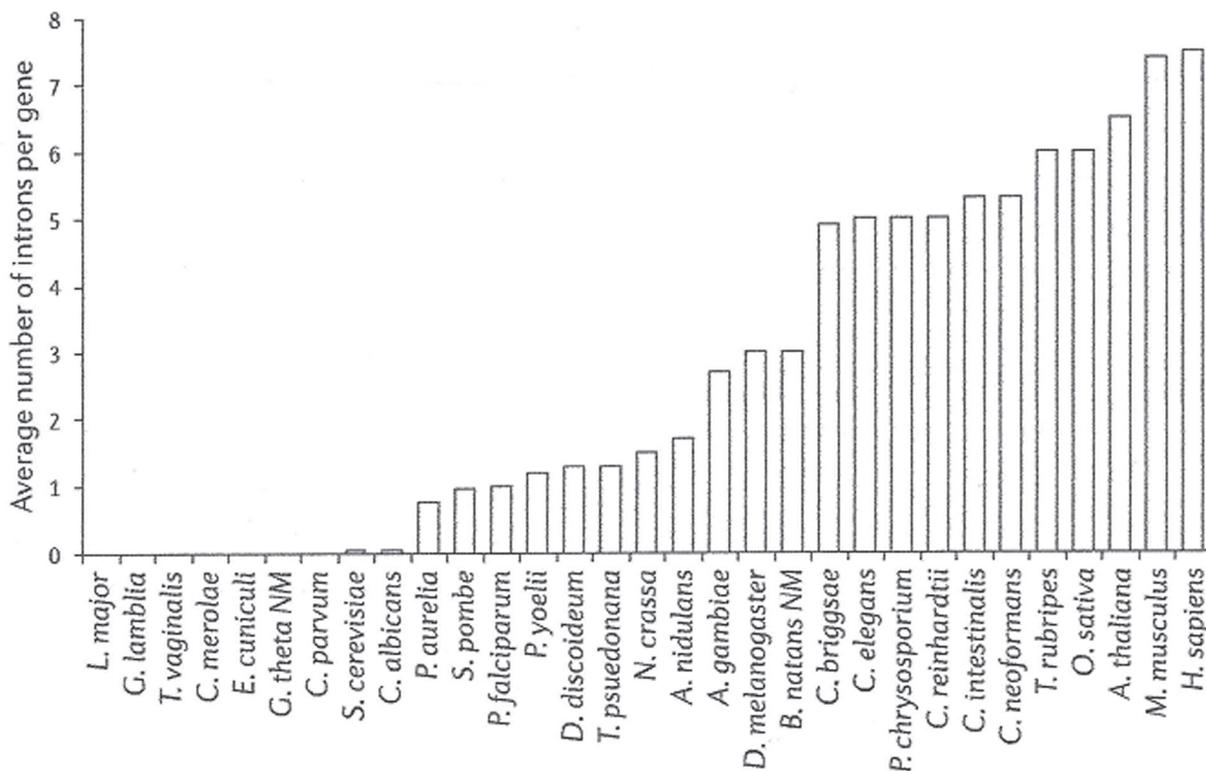


Рис. 1. Распределение сплайсосомных интронов у эукариотических видов. Среднее количество интронов на ген показано для ряда хорошо охарактеризованных видов эукариот. Полные названия представленных видов: *Anopheles gambiae*, *Arabidopsis thaliana*, *Aspergillus nidulans*, *Bigeloviella natans*, *Caenorhabditis briggsae*, *Caenorhabditis elegans*, *Candida albicans*, *Chlamydomonas reinhardtii*, *Ciona intestinalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyanidioschyzon merolae*, *Dictyostelium discoideum*, *Drosophila melanogaster*, *Encephalitozoon cuculit*, *Giardia lamblia*, *Guillardia theta*, *Homo sapiens*, *Leishmania major*, *Mus musculus*, *Neurospora crassa*, *Oryza sativa*, *Paramecium aurelia*, *Phanerochaete chryso sporium*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium yoelii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Takifugu rubripes*, *Thalassiosira psuedonana*, *Trichomonas vaginalis* [11]

нов, так как увеличение их количества в геномах эволюционно продвинутых организмов могло происходить, например, в результате транспозонной активности различных Long interspersed nuclear elements (LINE) и SINE-элементов, ретровирусов. Эти элементы, или по крайней мере их следы, присутствуют в геномах практически всех филогенетических групп эукариот. Сам факт увеличения количества интронов в процессе эволюции ничего не говорит о происхождении первичных сплайсосомных интронов.

В настоящее время симбиотическая теория происхождения эукариот является общепринятой. Согласно ей, митохондрии произошли от бактерий, бывших эндосимбионтами предков эукариот, и претерпели редуцированную эволюцию, которая превратила их в органеллы, полностью зависимые от клетки хозяина, однако сохранившие некоторые характерные прокариотические черты. Это событие, безусловно, произошло на уровне формирования Last Eukaryote Common Ancestor (LECA).

Например, на роль бактериальных предков митохондрий претендуют альфа-протеобактерии, представители отдельной ветви *Proteobacteria*, которая наряду с большим числом свободноживущих организмов включает некоторое число внутриклеточных паразитов, таких как *Rickettsia*, и эндосимбионтов, таких как *Wolbachia* [12]. При этом бактериальные геномы при формировании LECA претерпели сокращение до крайнего минимума, которое сопровождалось переносом сотен бывших бактериальных генов в ядерный геном.

Многими авторами LECA рассматривается как типичная, полностью развитая эукариотическая клетка, в геном которой начали передаваться гены митохондрий. Считается, что хлоропласты возникли позже, чем объясняется резкое увеличение числа интронов в геномах растений, так как при формировании растительной клетки дополнительно происходила передача в ядро генов цианобактерий. Все это выглядит весьма логично, при этом LECA уже мог иметь сплайсосомные интроны или приобрести их позже, на уровне дивергенции эукариот основных царств, собственно на этом и основаны гипотезы «ранних» и «поздних» интронов. Но что было до LECA? LECA произошел от единственного протоLECA или их было несколько и в результате конкурентной борьбы один из них дал начало LECA? Почему передача генов митохондрий, а затем хлоропластов должна была происходить в уже сформированное ядро, т. е. в практически уже готовой эукариотической клетке?

Гены органелл передавались в ядро в не интронированном виде, а если и имели интроны, то только I или II типа. Вряд ли органеллы утратили сплайсосомные интроны уже в составе эукариотической клетки. По крайней мере, это противоречит и гипотезе «ранних», и гипотезе «поздних» интронов.

Но только ли предки митохондрий и хлоропластов могли передать в ядро большую часть своего генома? В настоящее время ДНК обнаружена не только в этих органеллах, а также в гидрогеносомах некоторых инфузорий, трихомонад и грибов, в ядерных везикулах и кинетопластоподобных органеллах *Entamoeba histolytica* (EhkOs) [13]. Дискуссионным остается вопрос о наличии ДНК в митосомах. Так, S. Ghosh с соавт. в 2000 г. сообщили об обнаружении ДНК в митосомах *Entamoeba histolytica*, позже это было опровергнуто [14, 15].

Многие авторы считают, что гидрогеносомы, митосомы и EhkOs произошли от митохондрий в результате дальнейшей деградации их генома [16], а уникальные гены, позволяющие гидрогеносомам расщеплять органические вещества до молекулярного водорода, они приобрели в результате латерального переноса от эpsilon-протеобактерий [17].

А что, если все эти и еще много разных «прото-» объединились в одной протоплазме или слились в единую протоклетку еще до образования LECA, т. е. до формирования ядра? Тогда у них неизбежно возникла бы проблема с неуниверсальностью генетического кода.

На сегодняшний день известно 33 таблицы генетического кода. Неуниверсальность касается не только митохондриального кода представителей различных филогенетических групп, но и ядерного кода инфузорий разных родов, сахаромицетов, трипаносом, а также кода архей, некоторых бактерий и пластид. Таблицы генетических кодов составлены Анджеем Эльзановски и Джимом Остеллом из NCBI и опубликованы на его сайте. Последнее обновление генетических кодов — 7 января 2019 г. Тридцать три таблицы генетического кода — это только начало, количество их неизбежно будет увеличиваться, так как ботаники, зоологи и микологи только недавно начали активно применять в своих исследованиях современные методы молекулярной биологии.

С помощью компьютерного анализа первого интрона гена *ATP5Po* (альтернативное название *OSCP* — пятая субъединица АТФ-синтазы, или о-субъединица, определяющая чувствительность к олигомицину, OMIM*600828) человека нам удалось установить, что начальная последовательность этого интрона на 100% соответствует фрагменту гена субъединицы I цитохромоксидазы (*COI*) непаразитического панцирного клеща *Trichoribates sp.* из семейства *Haplozetidae*, Sequence ID:MN348887.1. Ген *ATP5Po* локализован в 21-й хромосоме, цитогенетическое местоположение: 21q22.11, геномные координаты (GRCh38): 21: 33,903,452-33,915,803, ген *COI* — в митохондрии. На первый взгляд в этом нет ничего удивительного. Оба гена кодируют митохондриальные белки, и во время передачи в ядро ген *ATP5Po* мог «прихватить» с собой фрагмент гена *COI*. В геноме современной митохондрии позвоночных

некоторые гены перекрываются, например гены *ATP6* и *ATP8* (субъединиц 6 и 8 АТФ-синтазы), гены *ATP6* и *COIII* (субъединицы 3 цитохромоксидазы). Но эти гены транслируются в соответствии с разными таблицами генетического кода: ген *ATP5Po* — в соответствии с табл. 1, ген *COI* (у человека) — с табл. 2, а тот же ген у *Trichoribates sp.* — с табл. 5. Сложно себе представить, чтобы на каком-то этапе эволюции гены эукариотической клетки транслировались сразу по трем таблицам генетического кода, но это вполне возможно на уровне протоЛЕСА. Вероятно, на этом этапе эволюции объединялись геномы многих, в том числе и неизвестных нам, протоорганизмов, происходила рекомбинация их ортологичных генов, но некоторые из них не могли нормально транслироваться из-за несоответствий белоксинтезирующего аппарата. Чтобы они не мешали нормальной экспрессии всего генома, эти гены необходимо было изолировать. Возможно, на этом этапе эволюции и возникли сплайсосомы и в ЛЕСА уже существовали сплайсосомные интроны, а сам ядерный аппарат возник как защита от безудержной экспансии генов, требующих для своей трансляции разных таблиц генетического кода. Правда, возникновение ядра все же не смогло защитить геномы высших эукариот от амплификации в них ретровирусов, LINE- и SINE-элементов. В этой модели нет необходимости объяснять потерю сплайсосомных интронов прокариотами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Происхождение и функциональная значимость сплайсосомных интронов являются одной из основ-

ных загадок молекулярной эволюции. Нерешенными остаются многие вопросы эволюции сплайсосомных интронов, включая время их происхождения, пролиферации, механизмов приобретения одних интронов и утраты других, движущих механизмов эволюции интронов. Эта проблема имеет не только теоретический интерес, но может иметь и большое практическое значение. Особенно важными в практическом аспекте видятся механизмы утраты или приобретения новых интронов, так как это может изменить уровень экспрессии генов. В интронах часто встречаются сайты связывания транскрипционных факторов. Единичные сайты, локализованные в интронах, не могут оказывать существенного влияния на экспрессию гена, но образование кластеров таких сайтов в результате изменения последовательности интронов, их исчезновения или появления новых может ослаблять или усиливать транскрипцию, что, в свою очередь, может привести к изменению количества синтезируемого белка и появлению микропризнаков различных патологий.

Предложенная автором гипотеза происхождения сплайсосомных интронов не является абсолютно оригинальной. Скорее она развивает и дополняет гипотезу «ранних» интронов Уолтера Гилберта. Он постулирует, что после дивергенции от общего предка эукариоты сохранили интроны, а прокариоты их утратили. Для объяснения этого феномена необходимо предположить гипотетические механизмы утраты интронов прокариотами. В предложенной автором модели нет необходимости объяснять потерю сплайсосомных интронов прокариотами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilbert W. Why Genes in Pieces? // *Nature*. 1978. Vol. 271, N 5645. P. 501. DOI: 10.1038/271501a0
2. Козлов А. В., Лобачев И. В., Федоров А. И., Андреева М. К. Интерактивные технологии обучения в подготовке преподавателей высшей медицинской школы. В сб.: Современные аспекты реализации ФГОС и ФГТ. Вузовская педагогика. Материалы конференции. Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; 2013. С. 467–469.
3. Llopart A., Comeron J. M., Brunet F. G., Lachaise D., Long M. Intron presence-absence polymorphism in *Drosophila* driven by positive Darwinian selection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99, N 12. P. 8121–8126. DOI: 10.1073/pnas.122570299
4. Iwamoto M., Maekawa M., Saito A., Higo H., Higo K. Evolutionary relationship of plant catalase genes inferred from intron-exon structures: isozyme divergence after the separation of monocots and dicots // *Theor. Appl. Genet.* 1998. Vol. 97, N 1–2. P. 9–19. DOI: 10.1007/s001220050861
5. Iwamoto M., Nagashima H., Nagamine T., Higo H., Higo K. p-SINE1-like intron of the CatA catalase homologs and phylogenetic relationships among AA-genome *Oryza* and re-

REFERENCES

1. Gilbert W. Why Genes in Pieces? *Nature*. 1978; 271 (5645): 501. DOI: 10.1038/271501a0
2. Kozlov A. V., Lobachev I. V., Fedorov A. I., Andreeva M. K. Interactive learning technologies in the training of teachers of higher medical school. In: *Sovremennyye aspekty realizatsii FGOS i FGT. Vuzovskaya pedagogika* (Modern aspects of the implementation of the Federal State Educational Standards and FGT. University pedagogy). Conference materials. Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky; 2013. P. 467–469.
3. Llopart A., Comeron J. M., Brunet F. G., Lachaise D., Long M. Intron presence-absence polymorphism in *Drosophila* driven by positive Darwinian selection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002. 99 (12): 8121–8126. DOI: 10.1073/pnas.122570299
4. Iwamoto M., Maekawa M., Saito A., Higo H., Higo K. Evolutionary relationship of plant catalase genes inferred from intron-exon structures: isozyme divergence after the separation of monocots and dicots. *Theor Appl Genet.* 1998; 97 (1–2): 9–19. DOI: 10.1007/s001220050861
5. Iwamoto M., Nagashima H., Nagamine T., Higo H., Higo K. p-SINE1-like intron of the CatA catalase homologs and phylogenetic relationships among AA-genome *Oryza* and

- lated species // *Theor. Appl. Genet.* 1999. Vol. 98, N 5. P. 853–861. DOI: 10.1007/s001220051144
6. Jurka J., Kohany O., Pavlicek A., Kapitonov V. V., Jurka M. V. Duplication, coclustering, and selection of human Alu retrotransposons // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 101, N 5. P. 1268–1272. DOI: 10.1073/pnas.0308084100
 7. Britten R. J. Evolutionary selection against change in many Alu repeat sequences interspersed through primate genomes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91, N 13. P. 5992–5996. DOI: 10.1073/pnas.91.13.5992
 8. Roy-Engel A. M., Carroll M. L., Vogel E. et al. Alu insertion polymorphisms for the study of human genomic diversity // *Genetics.* 2001. Vol. 159, N 1. P. 279–290. DOI: 10.1093/genetics/159.1.279
 9. Batzer M. A., Deininger P. L. Alu repeats and human genomic diversity // *Nature Reviews Genetics.* 2002. Vol. 3, N 5. P. 370–379. DOI: 10.1038/nrg798
 10. Sainz J., Pevny L., Wu Y., Cantor C. R., Smith C. L. Distribution of interspersed repeats (Alu and Kpn) on Not I restriction fragments of human chromosome 21 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. Vol. 89, N 3. P. 1080–1084. DOI: 10.1073/pnas.89.3.1080
 11. Scott W. R., Gilbert W. The evolution of spliceosomal introns: patterns, puzzles and progress // *Nature Reviews Genetics.* 2006. Vol. 7, N 3. P. 211–221. DOI: 10.1016/s0959-437x(02)00360-x
 12. Yang D., Oyaizu Y., Oyaizu H., Olsen G. J., Woese C. R. Mitochondrial origins // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1985. Vol. 82, N 13. P. 4443–4447. DOI: 10.1073/pnas.82.13.4443
 13. Solís F., Orozco E., Córdova L. et al. Entamoeba histolytica: DNA carrier vesicles in nuclei and kinetoplast-like organelles (EhkOs) // *Mol Genet Genomics.* 2002. Vol. 267, N 5. P. 622–628. DOI: 10.1007/s00438-002-0693-2
 14. Ghosh S. The Entamoeba histolytica Mitochondrion-Derived Organelle (Crypton) Contains Double-Stranded DNA and Appears to Be Bound by a Double Membrane // *Infection and Immunity journal.* 2000. Vol. 68, N 7. P. 4319. DOI: 10.1128/IAI.68.7.4319-4322.2000
 15. Leon-Avila G., Tovar J. Mitosomes of Entamoeba histolytica are abundant mitochondrion-related remnant organelles that lack a detectable organellar genome // *Microbiology.* 2004. Vol. 150, N 5. P. 1245–1250. DOI: 10.1099/mic.0.26923-0
 16. Giezen M., Tovar J., Clark C. G. Mitochondrion-derived organelles in protists and fungi // *Int. Rev. Cytol.* 2005. Vol. 244. P. 175–225. DOI: 10.1016/S0074-7696(05)44005-X
 17. Gill E. E., Diaz-Trivino S., Barbera M. J. et al. Novel mitochondrion-related organelles in the anaerobic amoeba Mastigamoeba balamuthi // *Mol. Microbiol.* 2007. Vol. 66, N 6. P. 1306–1320. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05979.x
- related species. *Theor Appl Genet.* 1999; 98 (5): 853–861. DOI: 10.1007/s001220051144
6. Jurka J., Kohany O., Pavlicek A., Kapitonov V. V., Jurka M. V. Duplication, coclustering, and selection of human Alu retrotransposons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 101 (5): 1268–1272. DOI: 10.1073/pnas.0308084100
 7. Britten R. J. Evolutionary selection against change in many Alu repeat sequences interspersed through primate genomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91 (13): 5992–5996. DOI: 10.1073/pnas.91.13.5992
 8. Roy-Engel A. M., Carroll M. L., Vogel E. et al. Alu insertion polymorphisms for the study of human genomic diversity. *Genetics.* 2001; 159 (1): 279–290. DOI: 10.1093/genetics/159.1.279
 9. Batzer M. A., Deininger P. L. Alu repeats and human genomic diversity. *Nature Reviews Genetics.* 2002; 3 (5): 370–379. DOI: 10.1038/nrg798
 10. Sainz J., Pevny L., Wu Y., Cantor C. R., Smith C. L. Distribution of interspersed repeats (Alu and Kpn) on Not I restriction fragments of human chromosome 21. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89 (3): 1080–1084. DOI: 10.1073/pnas.89.3.1080
 11. Scott W. R., Gilbert W. The evolution of spliceosomal introns: patterns, puzzles and progress. *Nature Reviews Genetics.* 2006; 7 (3): 211–221. DOI: 10.1016/s0959-437x(02)00360-x
 12. Yang D., Oyaizu Y., Oyaizu H., Olsen G. J., Woese C. R. Mitochondrial origins. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1985; 82 (13): 4443–4447. DOI: 10.1073/pnas.82.13.4443
 13. Solís F., Orozco E., Córdova L. et al. Entamoeba histolytica: DNA carrier vesicles in nuclei and kinetoplast-like organelles (EhkOs). *Mol Genet Genomics.* 2002; 267 (5): 622–628. DOI: 10.1007/s00438-002-0693-2
 14. Ghosh S. The Entamoeba histolytica Mitochondrion-Derived Organelle (Crypton) Contains Double-Stranded DNA and Appears to Be Bound by a Double Membrane. *Infection and Immunity journal.* 2000; 68 (7): 4319. DOI: 10.1128/IAI.68.7.4319-4322.2000
 15. Leon-Avila G., Tovar J. Mitosomes of Entamoeba histolytica are abundant mitochondrion-related remnant organelles that lack a detectable organellar genome. *Microbiology.* 2004; 150 (5): 1245–1250. DOI: 10.1099/mic.0.26923-0
 16. Giezen M., Tovar J., Clark C. G. Mitochondrion-derived organelles in protists and fungi. *Int Rev Cytol.* 2005; 244: 175–225. DOI: 10.1016/S0074-7696(05)44005-X
 17. Gill E. E., Diaz-Trivino S., Barbera M. J. et al. Novel mitochondrion-related organelles in the anaerobic amoeba Mastigamoeba balamuthi. *Mol Microbiol.* 2007; 66 (6): 1306–1320. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05979.x

УВЕДОМЛЕНИЕ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов применительно к публикации данной статьи. Вся работа выполнена одним автором.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Казакова Елена Альбертовна — канд. биол. наук, доцент кафедры биологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-9924-005X, 0000-0003-2604-3407, Scopus Author ID: 7004816977, eLibrary SPIN: 1195-8970, Author ID: 334417, Web of Science Researcher ID: K-6159-2016, e-mail: vmeda-nio@mail.ru

ACKNOWLEDGMENT

The author declares no conflict of interest in relation to the publication of this article. All work is done by one author.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kazakova Elena A. — Ph. D. (Biology), Associate Professor, Biology Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-9924-005X, 0000-0003-2604-3407, Scopus Author ID: 7004816977, eLibrary SPIN: 1195-8970, Author ID: 334417, Web of Science Researcher ID: K-6159-2016, e-mail: vmeda-nio@mail.ru

О ПАТОЛОГЕ И. В. ДАВЫДОВСКОМ

А. Н. Зубрицкий

Европейское общество патологии, г. Москва, Россия

ABOUT PATHOLOGIST IPPOLIT V. DAVYDOVSKY

A. N. Zubritsky

European Society of Pathology, Moscow, Russia

Резюме. Статья посвящена жизненному и творческому пути выдающегося отечественного патолога, доктора медицинских наук, профессора, академика АМН СССР, Героя Социалистического Труда, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Ленинской премии и премии имени Абрикосова Ипполита Васильевича Давыдовского (01.08.1887–11.06.1968). Он родился в г. Данилове Ярославской губернии в семье священника, вторым из шести детей. Во время учебы на медицинском факультете Московского университета работал в летний период фельдшером без оплаты, очень увлекался микроскопией. Стремление к научно-педагогической деятельности послужило основанием для поступления в 1912 г. сверхштатным ассистентом на кафедру патологической анатомии Московского университета. Во время Первой мировой войны служил полковым врачом и занимался изучением патологической анатомии сыпного тифа, а в 1921 г. защитил докторскую диссертацию, в которой доказал, что диагностика сыпного тифа есть микроскопическая диагностика. В годы Великой Отечественной войны И. В. Давыдовский был главным патологоанатомом Управления эвакогоспиталей Наркомздрава СССР. В сферу его научных интересов входила разработка проблем общей патологии, организации прозекторского дела, философских проблем медицины, геронтологии и других. Он был инициатором и организатором улучшения патологоанатомической службы, проведения клинико-патологоанатомических конференций, сличения клинического и патологоанатомического диагнозов, реформирования системы преподавания частной патологической анатомии по нозологическому принципу, введения обязательной регистрации биопсий, микроскопического исследования всех материалов, удаляемых при операциях, единой формы учета и отчетности. И. В. Давыдовский был блестящим полемистом и одним из лучших биопсистов и диагностов XX в. Автор более 260 научных трудов, в том числе фундаментальных и оригинальных руководств и монографий (17 рис., библи.: 21 ист.).

Ключевые слова: блестящий полемист, выдающийся российский патолог, Ипполит Васильевич Давыдовский, организатор, патологоанатомическая служба, педагог, ученый.

Для цитирования: Зубрицкий А. Н. О патологе И. В. Давыдовском // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 87–97.

Статья поступила в редакцию 30.05.2022 г.

Abstract. The article is devoted to the life and creative path of the outstanding Russian pathologist, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Hero of Socialist Labor, Honored Scientist of the RSFSR, laureate of the Lenin Prize and the Abrikosov Prize Ippolit Vasilievich Davydovsky (01.08.1887–11.06.1968). He was born in the town of Danilov, Yaroslavl province, into a priest's family, the second of six children. While studying at the Medical Faculty of Moscow University, he worked in the summer as a paramedic without pay, being very fond of microscopy. The desire for scientific and pedagogical activity served as the basis for admission in 1912 as a supernumerary assistant at the Department of Pathological Anatomy of Moscow University. During the First World War, he served as a regimental doctor and studied the pathological anatomy of typhus, and in 1921 defended his doctoral dissertation, in which he proved that the diagnosis of typhus is a microscopic diagnosis. During the Great Patriotic War, he was the chief pathologist of the Department of Evacuation Hospitals of the People's Commissariat of Health of the USSR. His research interests included the development of problems of general pathology, the organization of autopsy work, philosophical problems of medicine, gerontology, and others. He was the initiator and organizer of improving the pathoanatomical service, conducting clinical and pathoanatomical conferences, comparing clinical and pathoanatomical diagnoses, the idea of reforming the system of teaching private pathological anatomy according to the nosological principle, introducing mandatory registration of biopsies, microscopic examination of all materials removed during operations, a single form of accounting and reporting, a brilliant polemicist and one of the best biopsists and diagnosticians of the 20th century. He is the author of more than 260 scientific works, including fundamental and original manuals and monographs (17 figs, bibliography: 21 refs.)

Key words: brilliant polemicist, educator, Ippolit Vasilievich Davydovsky, organizer, outstanding Russian pathologist, pathoanatomical service, scientist.

Citation: Zubritsky A. N. About pathologist Ippolit V. Davydovsky. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 87–97.

Article received 30.05.2022.



Рис. 1. И. В. Давыдовский в молодости



Рис. 2. В. А. Давыдовская (урожд. Софийская) (1861–1895), мать И. В. Давыдовского

Ипполит Васильевич Давыдовский (рис. 1) родился 1 августа (по новому стилю) 1887 г. в г. Данилове Ярославской губернии в семье местного священника Василия Ипполитовича и Валентины Александровны Давыдовских. Всего у супругов было шестеро детей, будущий патолог и академик был вторым из них [1].

Его мать (1861–16.06.1895), дочь дьякона Успенского кафедрального собора г. Ярославля Александра Павловича и Любови Петровны Софийских, умерла от туберкулеза легких, когда мальчику было 7 лет (рис. 2).

Василий Ипполитович Давыдовский (1861–1928), священник церкви села Никольское в Корме (ныне с. Николо-Корма) Рыбинского уезда (1892) и Одигитриевской церкви г. Ростова (1899), родился в семье пономаря Ипполита Ивановича и Хрисии Александровны (урожд. Преображенская) Давыдовских (рис. 3). У него были два брата: Дмитрий (1865–1919, жена Софья Васильевна, урожд. Соснина) и Иван (1875–1942, жена Анастасия Федоровна), а также сестра Александра ((1872–?), по мужу Соловьева) (рис. 5).

После смерти матери в воспитании Ипполита большую роль сыграла Любовь Петровна Софийская (1845–1897), его бабушка по материнской линии, акушерка по образованию (рис. 4, 5).



Рис. 3. В.И. Давыдовский (1861–1928) отец И. В. Давыдовского

В 1892 г. В. И. Давыдовский получил назначение священником в церковь села Никольское в Корме Рыбинского уезда, здесь Ипполит с 1894 по 1897 г. учился в земском одноклассном народном училище. С марта 1899 г. его отец служил в Одигитриевской церкви г. Ростова, а 10-летнего мальчика опре-



Рис. 4. Л. П. Софийская, бабушка И. В. Давыдовского по материнской линии

делили в 1-й класс Ярославской губернской мужской гимназии, где он учился с 1897 по 1905 г. Во время учебы Ипполит пять лет жил у дяди Дмитрия Ипполитовича, псаломщика, пел в хоре Кирилло-Афанасьевского монастыря, а в 6-м классе устроился гувернером-репетитором к сыну ярославского богача С. Я. Лопатина, где получал помимо жалованья еду и жилье [2].

Окончив гимназию в 1905 г., И. В. Давыдовский поступил на медицинский факультет Московского университета, который успешно окончил в 1910 г. Будучи студентом, в летний период 1908–1909 гг. он работал фельдшером без оплаты в ростовской больнице, при этом очень увлекся микроскопией.

После окончания университета и получения диплома врача И. В. Давыдовский некоторое время работал санитарным врачом в г. Новая Ладога Новоладожского уезда Санкт-Петербургской губернии, а с 1910 по 1912 г. — земским врачом в селе Ильинско-Хованском Ростовского уезда Ярославской губернии. Стремление к научно-педагогической деятельности послужило основанием к сдаче экзаменов на доктора медицины для поступления в 1912 г. сверхштатным ассистентом на кафедру патологической анатомии Московского университета, возглавляемую проф. М. Н. Никифоровым [3].

В начале Первой мировой войны И. В. Давыдовский был призван в армию в качестве врача. Служил младшим, затем старшим врачом 4-го Сибирского стрелкового полка, потом заведующим лабораторией инфекционного госпиталя, а потом и всего Западного фронта, где в военно-полевых условиях занимался изучением патологической анатомии



Рис. 5. Семья Давыдовских. В 1-м ряду слева направо: Д. И. Давыдовский, Л. П. Софийская, В. И. Давыдовский, В. П. Соловьев. Во 2-м ряду – А. Ф. Давыдовская, И. И. Давыдовский, А. И. Соловьева (урожд. Давыдовская) и С. В. Давыдовская (урожд. Соснина)

сыпного тифа и паратифа. После перенесенной контузии был заведующим патологоанатомической и клинической лабораторий в г. Новоборисове Минской губернии.

В 1918 г., вернувшись с фронта, Ипполит Васильевич становится помощником прозектора, затем прозектором кафедры патологической анатомии МГУ и одновременно возвращается к деятельности в Яузской городской больнице (ныне городская клиническая больница № 23 им. И. В. Давыдовского), где работал прозектором патологоанатомического отделения (ПАО) до 1968 г.

В его научные интересы входила разработка проблем инфекционных болезней, этиологии и патогенеза, патологии боевой травмы и раневых осложнений, организации прозекторского дела, клеточной патологии, сепсиса, атеросклероза, общей патологии, философских проблем медицины и в конце жизни — геронтологии и гериатрии [4]. И. В. Давыдовский увлекался охотой, любил читать (у него была большая домашняя библиотека).

В 1921 г. Ипполит Васильевич защитил докторскую диссертацию на тему «Патологическая анатомия и патология сыпного тифа», материалы которой легли в основу монографии, а в 1923 г. его труд был издан на немецком языке. В своей диссертации он документально доказал, что «диагностика сыпного тифа есть микроскопическая диагностика и что патология сыпного тифа есть прежде всего микроскопическая патология». И. В. Давыдовский выдвинул тезис о специфичности сыпнотифозной экзантемы для диагностики этого заболевания [5].

В 1924 г. он назначен заведующим отраслью лечебного отдела городского отдела здравоохранения. В 1925 и 1929 гг. Ипполит Васильевич находился в научной командировке в Германии, где знакомился с организацией патологоанатомического дела.

Семейная жизнь ученого складывалась не совсем гладко. Первый брак оказался неудачным и в 1930 г. был расторгнут. Со второй супругой Наталией Васильевной Давыдовской (урожденной Селивановой) Ипполит Васильевич счастливо прожил до конца своих дней (рис. 11). В первом браке родились двое детей, во втором — пятеро, причем трое из них пошли по стопам отца (Наталья, Татьяна и Василий стали патологоанатомами).

С 1930 г. и до конца жизни — завкафедрой патологической анатомии лечебного факультета 2-го Московского медицинского института имени Н. И. Пирогова. С 1961 по 1968 г. — руководитель лаборатории патологии старости Института морфологии человека АМН СССР.

В годы Великой Отечественной войны И. В. Давыдовский был главным патологоанатомом Управления эвакогоспиталей Наркомздрава СССР и ру-

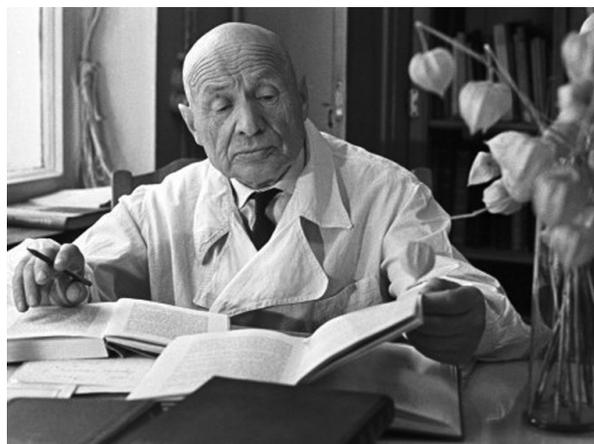


Рис. 6. И. В. Давыдовский за работой

ководителем лаборатории патологии военной травмы [6].

Ипполиту Васильевичу были присущи такие качества, как пунктуальность, огромное трудолюбие, критический ум, парадоксальное мышление, широчайшая эрудиция, аккуратность, здоровый скептицизм, скромность, принципиальность, гражданственность, отзывчивость, доброжелательное отношение к коллегам и готовность, если требуется, проконсультировать их, стремление разрабатывать наиболее актуальные проблемы современной патологии. Он был замечательным ученым и блестящим лектором [7].

После войны Ипполит Васильевич оставался ведущим организатором патологоанатомической службы (ПАС) в стране, являлся руководителем научного общества патологоанатомов и бессменным председателем многочисленных съездов и конференций, а также консультантом-патологом Московского городского отдела здравоохранения, возглавившим его прозекторскую комиссию [8].

Основываясь на собственной практической работе, И. В. Давыдовский справедливо полагал, что ПАО в больнице должно быть источником новых фактов и мыслей, центром научно-исследовательской работы, направленной на повышение квалификации врачей всех специальностей и улучшение лечебного дела (рис. 6). Поэтому он уделял большое внимание вопросам организации ПАС. Ученому принадлежит идея реформирования системы преподавания частной патологической анатомии. В 1925 г. он первым на кафедре начал читать ее курс по нозологическому принципу, и с этого же года во всех лечебных учреждениях была введена обязательная регистрация биопсий, а годом раньше (1924) — обязательное микроскопическое исследование всех материалов, удаляемых при операциях, причем уже использовалась единая форма прозекторского отчета по вскрытиям (рис. 7) [9]. В 1932 г. распоряжением Комитета по делам высшей школы этот принцип преподавания патологической анато-



Рис. 7. И. В. Давыдовский за просмотром гистологических препаратов биопсийного и операционного материала

мии был введен во всех медицинских высших учебных заведениях страны. В связи с этим И. В. Давыдовским было написано оригинальное руководство «Патологическая анатомия и патогенез болезней человека», которое выдержало три издания (1934, 1938 и 1956–1958), что сыграло большую роль не только в становлении нового принципа преподавания, но и в развитии отечественной патологической анатомии [10].

По инициативе Ипполита Васильевича стали проводиться клинико-анатомические конференции, ставшие впоследствии обязательными во всех лечебных учреждениях страны. В 1935 г. Наркомздравом РСФСР на основе решений Всероссийской конференции патологов (1934) и при активном содействии И. В. Давыдовского был издан первый приказ об организации ПАС, в котором отражались все основные стороны деятельности патологоанатомов. В нем были определены организационно-штатные вопросы, принципы сличения клинических и анатомических диагнозов и анализа врачебных ошибок, установлены единые формы учета и отчетности ПАС и др. Придавая большое значение научному анализу и критической оценке несовпадения клинических и патологоанатомических диагнозов, ученый призывал к тому, чтобы патологоанатом, анализируя их, не становился судьей, а оставался прежде всего врачом [11].

Ипполит Васильевич углубил и разработал на новом уровне учение о раневом процессе, нагнае-нии как фазе регенерации раны в противовес чисто микроскопическому подходу. Он развил оригинальные взгляды на инфекционный процесс как на своеобразный симбиоз макро- и микроорганизмов, имеющий приспособительный характер, и подверг резкой критике представления о переоценке роли бактерий в развитии инфекционного процесса и недооценке состояния макроорганизма, а также дал определение сепсиса как особой формы генерализации инфекционного процесса с преоблада-

нием общего над местным, с утратой зависимости общей реакции организма от местного очага — источника генерализации. Это положение было проверено и подтверждено при изучении патологии боевой травмы и инфекционных осложнений раневого процесса. Кроме того, И. В. Давыдовский прозорливо отмечал, что «самое существенное в инфекционной болезни не во внешней причине (инфекте), а в самой реакции организма на эту причину» [12].

Ипполит Васильевич в монографиях «Огнестрельная рана человека» (1950, 1954) развил учение о раневом процессе и показал, что в огнестрельной необработанной ране при участии микроорганизмов неизбежно возникает гнойное расплавление мертвых тканей с последующим их рассасыванием и что этот процесс есть процесс биологической очистки раны (вторичное очищение раны). Наличие воспалительной реакции в области раны с последующим разрастанием грануляционной ткани и рубцеванием характерно для нормального заживления огнестрельных ран (так называемое вторичное заживление по Н. И. Пирогову) и не может рассматриваться как осложнение. Однако при обширных повреждениях с неблагоприятными местными и общими предпосылками для заживления возможны местные осложнения (абсцессы, флегмоны, вторичные кровотечения и др.), которые могут сопровождаться общей реакцией организма (температура, изменения крови и т. д.), адекватной изменениям в области раны. Подобные состояния И. В. Давыдовский назвал гнойно-резорбтивной лихорадкой, имеющей различные длительность и тяжесть. В этих случаях может возникнуть как истинный сепсис, не зависящий от изменений в ране, так и травматическое истощение. Эти исследования, вызвавшие оживленную дискуссию с хирургами, способствовали более глубокому пониманию сущности процессов, происходящих в организме и в области раны, а также успехам в лечении раненых [13].

Много внимания Ипполит Васильевич уделял проблемам атеросклероза и рассматривал его как явление биологическое, свойственное возрасту. Он считал, что изменения сосудов, связанные с возрастом, являются сутью биологического процесса, в результате которого могут возникать такие заболевания, как ишемическая болезнь мозга, сердца и др. Поэтому ученый критически относился к инфилтративной теории атеросклероза и отвергал адекватность экспериментального липоидоза артерий этому заболеванию человека. Итоги своих исследований общепатологических процессов он изложил в книге «Общая патология человека» (1969) [14].

И. В. Давыдовский внес большой вклад и в разработку философских проблем в медицине. Этому посвящена его монография «Проблемы причинно-

сти в медицине (Этиология)». Он считал, что современная медицина, изучая проблемы общей патологии, должна всесторонне исследовать здорового и больного человека, руководствуясь принципами единства организма и среды, целостности организма, саморегуляции, самодвижения и биологической целесообразности [15].

Блестящим завершением и итогом его жизни явились фундаментальные труды: «Патологическая анатомия и патогенез болезней человека» и «Общая патология». Изучая вопросы патогенеза, Ипполит Васильевич пришел к выводу, что особых механизмов, присущих только болезни, не существует, что в основе всех патологических процессов лежат физиологические механизмы, получающие в чрезвычайных условиях особое преломление. За два этих научных труда ученый в 1964 г. был удостоен Ленинской премии [16].

И. В. Давыдовский — первый патолог, изучавший вопросы геронтологии и гериатрии, издавший в 1966 г. монографию «Геронтология» и обосновавший в этой ценной книге необходимость сочетания интенсивного труда с физическими нагрузками и разумного образа жизни для здоровой старости, за которую заслуженно удостоился премии АМН СССР имени А. И. Абрикосова. По Давыдовскому, старение развивается волнообразно по времени и неравномерно по органной локализации (рис. 12). Он указывал, что в геронтологии наблюдается синтез «само- и внешней причинной» детерминации, а такая ситуация, по его мнению, открывает возможность влиять на ход старения [17]. Многие положения, в частности о возможности генетических



Рис. 8. И. В. Давыдовский с аспирантами. Слева направо: Галина Чекарева, Саид Хамитов, Николай Пятницкий, Михаил Авербах, Борис Лапин, Мира Ордуян

механизмов старения, выдвинутые в книге «Геронтология», до сих пор актуальны, дают повод для размышлений и стимулируют научный поиск решения этой проблемы.

Ипполит Васильевич подготовил 13 докторов наук и 38 кандидатов, более сотни врачей (рис. 8). Он был блестящим полемистом, создателем крупной научной школы патологоанатомов и музея военной патологии, организатором общегородских научных морфологических конференций (1935) и одним из лучших биопсисто- и диагностов XX в. (рис. 9). Правительство высоко оценило выдающиеся заслуги Ипполита Васильевича в развитии медицинской



Рис. 9. И. В. Давыдовский в центре (в 1-м ряду восьмой слева) во время проведения Всеармейского совещания патологоанатомов (июнь 1943 г.)



Рис. 10. Герой Социалистического Труда, академик АМН СССР, профессор И. В. Давыдовский (1957 г.). Фото Ю. Меснянкина



Рис. 11. Супруги И. В. и Н. В. Давыдовские

науки и особенно в области общей патологии: ему присвоено звание «профессор» (1930), «Заслуженный деятель науки РСФСР» (1940), «действительный член АМН СССР» (1944), «Героя Социалистического Труда» (1957), он награжден орденами Св. Станислава 3-й и 2-й степеней и Св. Анны 3-й степени с мечами и бантом за боевые отличия, орденом Трудового Красного Знамени (1943), двумя орденами Ленина (1947, 1957), медалями «За доблестный труд в годы Великой Отечественной войны», «За оборону Москвы», «За победу над Германией» (1944) и золотой медалью «Серп и Молот» (1957) (рис. 10) [18].

И. В. Давыдовский — автор более 260 научных трудов, в том числе фундаментальных, оригинальных руководств и монографий. Он являлся членом комиссии по организации прозекторского дела (1921), Президиума АМН СССР, редколлегии 2-го издания БМЭ, Ученого медицинского совета Наркомздрава, а позднее МЗ СССР, редактором журнала «Архив патологии» (1955), почетным председателем Всесоюзного научного общества патологоанатомов (1965), вице-президентом АМН СССР (1946–1950, 1957–1960) [19].

С 1947 г. и до своей кончины И. В. Давыдовский жил в Москве на ул. Новослободская, д. 57/65. В 1980 г. на этом доме установлена мемориальная доска (рис. 15). Он умер 11 июня 1968 г. на 81-м году



Рис. 12. И. В. Давыдовский в последние годы жизни



Рис. 13. Надгробный памятник на могиле И. В. и Н. В. Давыдовских на Новодевичьем кладбище в Москве (скульптор Ю. Тур, архитектор А. Корабельников). Фото В. Воробьева



Рис. 14. Мемориальная доска на здании Медицинской академии в Ярославле. Фото А. Прищепова



Рис. 15. Мемориальная доска на ул. Новослободской, д. 57/65 в Москве. Фото В. Б. Лушпая

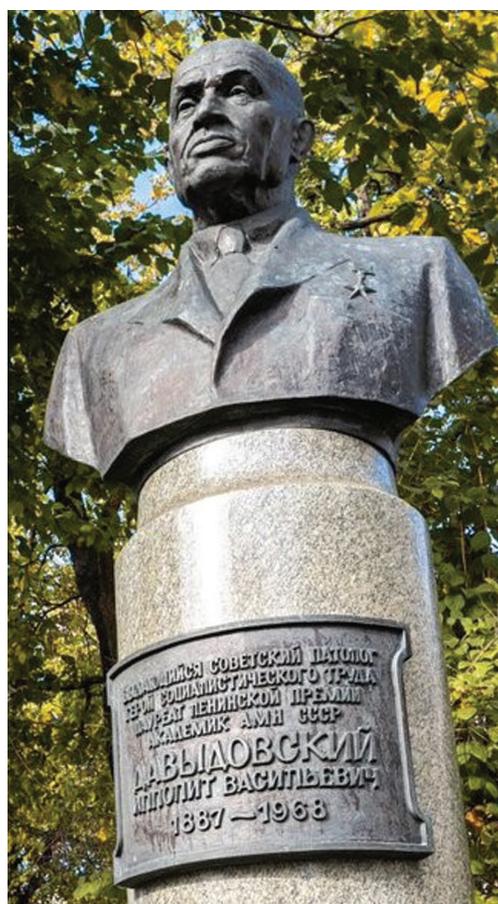


Рис. 16. Бронзовый бюст, установленный во дворе городской клинической больницы № 23 имени И. В. Давыдовского (ул. Яузская, д. 11, Москва), в которой он работал с 1918 по 1968 г. (скульптор А. С. Аллахвердянц, архитектор Г. А. Захаров). Фото В. Б. Лушпая



Рис. 17. Бюст И. В. Давыдовского, установленный в Оренбурге на ул. Максима Горького, д. 45

жизни от кровоизлияния в головной мозг и похоронен на Новодевичьем кладбище Москвы. Позже там же была похоронена его жена. На могиле супругов И. В. и Н. В. Давыдовских установлен надгробный памятник (рис. 13). В 1974 г. у здания старейшей больницы № 23 имени «Медсантруд» (бывшая Яузская больница), где он в течение 50 лет работал прозектором, открыт памятник ученому (рис. 16) [20]. В 1978 г. в Ярославле на здании бывшей мужской гимназии (ныне Медицинского университета), которую окончил И. В. Давыдовский, установлена мемориальная доска с надписью: «Здесь в бывшей

мужской гимназии в 1897–1901 гг. учился Давыдовский Ипполит Васильевич — академик Академии медицинских наук СССР, Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской премии» (рис. 14) [21]. В память о выдающемся патологе в Оренбурге на ул. Максима Горького, 45, установлен бюст И. В. Давыдовского (рис. 17). В 1980-х гг. АМН СССР учредила премию имени И. В. Давыдовского за лучшую научную работу по общей патологии, а в 2015 г. РАН — золотую медаль И. В. Давыдовского за выдающиеся работы в области общей патологии.

СПИСОК ИЗБРАННЫХ ТРУДОВ И. В. ДАВЫДОВСКОГО

1. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патология сыпного тифа: в 2 ч. М.: Госиздат, 1920. Ч. 1. 354 с.
2. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патология сыпного тифа: в 2 ч. М.: Госиздат, 1922. Ч. 2. 166 с.
3. Давыдовский И. В. Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке. М.: Медгиз, 1944. 144 с.
4. Давыдовский И. В. Огнестрельная рана человека: Морфол. и общепатол. анализ: в 2 т. М.: Изд-во АМН СССР, 1950. Т. 1. 360 с.
5. Давыдовский И. В. Огнестрельная рана человека: Морфол. и общепатол. анализ: в 2 т. М.: Изд-во АМН СССР, 1954. Т. 2. 468 с.
6. Давыдовский И. В. Вопросы локализации и органопатологии в свете учения Сеченова–Павлова–Введенского. М.: Медгиз, 1954. 134 с.
7. Давыдовский И. В. Учение об инфекции. М.: Медгиз, 1956. 108 с.
8. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека: в 2 т. Т. 1: Инфекционные болезни. М.: Медгиз, 1956. 662 с.
9. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека: в 2 т. Т. 2: Болезни систем и органов. М.: Медгиз, 1958. 692 с.
10. Давыдовский И. В. Общая патология человека. 1-е изд. М.: Медгиз, 1961. 504 с.
11. Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине: (Этиология). М.: Медгиз, 1962. 176 с.
12. Давыдовский И. В. Геронтология. М.: Медицина, 1966. 297 с.
13. Давыдовский И. В. Общая патология человека. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1969. 612 с.
14. Давыдовский И. В. Избранные лекции по патологии. М.: 2-й МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, 1975. 72 с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдовский Ипполит Васильевич (01.08.1887–11.06.1968). В кн.: Кто есть кто в патологической анатомии в России. Биографический справочник / Ред.-сост. А. Н. Зубрицкий. М.: Астрейя-центр, 2015. С. 51–53.
2. К 130-летию со дня рождения академика АМН СССР Ипполита Васильевича Давыдовского (01.08.1887–11.06.1968). В кн.: Зубрицкий А. Н. Юбилейные и памятные даты патологоанатомов России за 4 года (2015, 2016, 2017 и 2018 годы). М.: Астрейя-центр, 2018. С. 404–406.
3. Давыдовский Ипполит Васильевич (01.08.1887–11.06.1968). В кн.: Зубрицкий А. Н. Кто есть кто в патологической анатомии в России. Биографический справочник.

REFERENCES

1. Davydovsky Ippolit Vasilyevich (08/01/1887–06/11/1968). In: Zubritsky A. N., editor-compiler. *Who's Who in Pathological Anatomy in Russia. Biographical guide*. Moscow: Astreya-tsenter Publisher; 2015. P. 51–53. (In Russian)
2. To the 130th anniversary of the birth of Academician of the Academy of Medical Sciences of the USSR Ippolit Vasilyevich Davydovsky (08/01/1887–06/11/1968). In: Zubritsky A. N. *Anniversaries and memorable dates of Russian pathologists for 4 years (2015, 2016, 2017 and 2018)*. Moscow: Astreya-tsenter Publisher; 2018. P. 404–406. (In Russian)
3. Davydovsky Ippolit Vasilyevich (08/01/1887–06/11/1968). In: Zubritsky A. N. *Who is who in pathological anatomy in Russia. Biographical guide*. 2nd edition, revised, corrected and

- 2-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Астрейя-центр, 2017. С. 118–120.
- И. В. Давыдовский (К 70-летию со дня рождения) // Советская медицина. 1957. Т. 21, № 10. С. 154–156.
 - Zubritsky A. The questionnaire portraits of five Russian pathologists // *Virchows Arch.* 2017. Vol. 471, Art. PS-20-004 (Suppl. 1). P. S245–S246.
 - Вихерт А. М., Чекарева Г. А., Мишнева О. Д. Ипполит Васильевич Давыдовский (К 100-летию со дня рождения) // Вестн. АМН СССР. 1987. № 9. С. 91–96.
 - К 50-летию со дня смерти академика АМН СССР Ипполита Васильевича Давыдовского (01.08.1887–11.06.1968). В кн.: Зубрицкий А. Н. Юбилейные и памятные даты патологоанатомов России за 4 года (2015, 2016, 2017 и 2018 годы). М.: Астрейя-центр, 2018. С. 555–557.
 - Логинов В. А. Творческое наследие И. В. Давыдовского (1887–1968) (к 130-летию со дня рождения) // Архив патологии. 2017. Т. 79, № 4, С. 61–64.
 - Зубрицкий А. Н. Памятные даты патологоанатомов России 2017 года. Смоленск, 2017. 165 с. Доступен по: http://viperson.ru/uploads/attachments/file/950538/zubritsky_book_3_1_pdf (дата обращения 30.08.2022).
 - Ипполит Васильевич Давыдовский // Архив патологии. 1948. Т. 10, № 1. С. 69–71.
 - Саркисов Д. С. И. В. Давыдовский — выдающийся представитель отечественной медицины // Клиническая медицина. 1987. Т. 65, № 7. С. 3–5.
 - Ипполит Васильевич Давыдовский (К 75-летию со дня рождения) // Архив патологии. 1962. Т. 24, № 8. С. 5–6.
 - Памяти Ипполита Васильевича Давыдовского (1887–1968). К 85-летию со дня рождения // Архив патологии. 1972. Т. 34, № 11. С. 82.
 - Краевский Н. А. Давыдовский Ипполит Васильевич. БМЭ / под ред. Б. В. Петровского. 3-е изд.-е. М., 1958. Т. 8. С. 637–639.
 - Циммерман Я. С., Димов А. С. Научное наследие И. В. Давыдовского: философские основы общей патологии // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, № 8. С. 565–574.
 - Зубрицкий А. Н. Памятные даты патологоанатомов России 2018 года. Смоленск, 2018. 236 с. Доступен по: <http://viperson.ru/articles/pamyatnye-daty-patologoanatomov-rossii-2018-goda> (дата обращения 30.08.2022).
 - Аничков Н. М., Кветной И. М. Вклад И. В. Давыдовского в развитие геронтологии // Успехи геронтологии. 2002. № 9. С. 257.
 - Чекарева Г. А., Мишнев О. Д. Школа академика И. В. Давыдовского // Труды 2-й МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, 1973. Т. 21. С. 42.
 - К 120-летию со дня рождения Ипполита Васильевича Давыдовского // Архив патологии. 2007. Т. 69, № 4. С. 3–6.
 - Памяти академика И. В. Давыдовского // Архив патологии. 1975. Т. 37, № 11. С. 86.
 - Ярыгин Н. Е. Увековечение памяти Ипполита Васильевича Давыдовского в Ярославле // Архив патологии. 1980. Т. 42, № 1. С. 93–94.
 - enlarged. Moscow: Astreya-tsenter Publisher; 2017. P. 118–120. (In Russian)
 - I. V. Davydovskii (70th birthday). *Sov. Med.* 1957. 21 (10): 154–156. (In Russian)
 - Zubritsky A. The questionnaire portraits of five Russian pathologists. *Virchows Arch.* 2017; 471 (PS-20-004 (Suppl. 1)): S245–S246.
 - Vikhert A. M., Chekareva G. A., Mishneva O. D. Ippolit Vasil'evich Davydovskii (on the 100th anniversary of his birth). *Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR.* 1987; (9): 91–96. (In Russian)
 - To the 50th anniversary of the death of Academician of the USSR Academy of Medical Sciences Ippolit Vasilyevich Davydovsky (08/01/1887–06/11/1968). In: Zubritsky A. N. *Anniversaries and memorable dates of Russian pathologists for 4 years (2015, 2016, 2017 and 2018)*. Moscow: Astreya-tsenter Publisher; 2018. P. 555–557. (In Russian)
 - Loginov V. A. *Creative legacy of I. V. Davydovskii (1887–1968) (to the 130th anniversary of his birth)*. *Archive of pathology.* 2017; 79 (4): 61–64. (In Russian)
 - Zubritsky A. N. Memorable dates of pathologists of Russia in 2017. Smolensk, 2017. 165 p. Available at: http://viperson.ru/uploads/attachments/file/950538/zubritsky_book_3_1_pdf (accessed 30.08.2022). (In Russian)
 - Ippolit Vasilyevich Davydovskii. *Archive of pathology.* 1948. 10 (1): 69–71. (In Russian)
 - Sarkisov D. S. I. V. Davydovsky is an outstanding representative of domestic medicine. *Clinical medicine.* 1987; 65 (7): 3–5. (In Russian)
 - Ippolit Vasilievich Davydovskii (To the 75th anniversary of his birth). *Archive of pathology.* 1962; 24 (8): 5–6. (In Russian)
 - In memory of Ippolit Vasilyevich Davydovsky (1887–1968). To the 85th anniversary of his birth. *Archive of pathology.* 1972; 34 (11): 82. (In Russian)
 - Kraevsky N.A. Davydovsky Ippolit Vasilievich. Petrovsky B. V., edited. *Big Medical Encyclopedia.* 3rd ed. Vol. 8. Moscow, 1958. P. 637–639. (In Russian)
 - Tsimmerman Ya. S., Dimov A. S. Scientific heritage of I. V. Davydovsky: philosophical foundations of general pathology. *Clinical medicine.* 2016; 94 (8): 565–574. (In Russian)
 - Zubritsky A. N. Memorable dates of Russian pathologists. 2018. Smolensk; 2018. 236 p. Available at: <http://viperson.ru/articles/pamyatnye-daty-patologoanatomov-rossii-2018-goda> (accessed 30.08.22). (In Russian)
 - Anichkov N. M., Kvetnoi I. M. The role of I.V. Davydovski in the development of gerontology. *Advances in Gerontology.* 2002; (9): 257. (In Russian)
 - Chekareva G. A., Mishnev O. D. School of Academician I. V. Davydovskii. *Proceedings of the 2nd Mosk. med. in-ta.* 1973; 21: 42. (In Russian)
 - To the 120th anniversary of the birth of Ippolit Vasilyevich Davydovsky. *Archive of pathology.* 2007; 69 (4): 3–6. (In Russian)
 - In memory of Academician I. V. Davydovsky. *Archive of pathology.* 1975; 37 (11): 86. (In Russian)
 - Yarygin N. E. Perpetuation of the memory of Ippolit Vasilyevich Davydovsky in Yaroslavl. *Archive of pathology.* 1980; 42 (1): 93–94. (In Russian)

УВЕДОМЛЕНИЕ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов применительно к публикации данной статьи. Вся работа выполнена одним автором.

Автор выражает искреннюю благодарность Татьяне Ипполитовне и Василию Ипполитовичу Давыдовским за предоставленные семейную фотографию Давыдовских и дополнительную информацию, а также снятие некоторых вопросов в процессе общения и во время написания этой статьи.

ACKNOWLEDGMENT

The author declares no conflict of interest in relation to the publication of this article. All work is done by one author.

The author expresses his sincere gratitude to Tatyana Ippolitovna and Vasily Ippolitovich Davydovsky for the provided family photo of the Davydovskys, for obtaining additional information and removing some questions in the process of communication and while writing this article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Зубрицкий Александр Николаевич — патологоанатом, профессор, член Европейского общества патологии, Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких, Европейской секции Международного общества по изучению сердца, Международного общества по диагностической количественной патологии, Научного совещательного комитета (АБИ, США), Американской ассоциации по продвижению науки, Атланти-Евро-Средиземноморской академии медицинских наук и ее академического совета; действительный член Нью-Йоркской академии наук, почетный член совещательного комитета (МБЦ, Кембридж), Ученого совета в области патологической анатомии (Международный биографический центр, Кембридж), лауреат Международной премии мира за 2003 г., 129085, Россия, г. Москва, e-mail: zubr.alex2012@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Zubritsky Alexander N. — M. D., Ph. D. (Medicine), Professor, pathologist, Member of the European society of pathology, Member of the International Union to fight tuberculosis and lung diseases, Member of the European section of the International Society for the Study of the Heart, Member of the International Society for diagnostic Quantitative Pathology, Full Member of the New York Academy of Sciences, Member of the Scientific Advisory Committee (ABI, USA), Honorary Member of the Advisory Committee (IBC, Cambridge), Honorary Member of the Scientific Council in the field of Anatomic Pathology (international Biographical Center, Cambridge), Winner of the International Peace Prize for 2003, Member of the American Association for the Advancement of Science, a Member of Atlantic-Euro-Mediterranean Academy of Medical Sciences (AESAN), Member of the Academic Council of AESAN, Moscow, Russia, 129085, e-mail: zubr.alex2012@yandex.ru

К СТОЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПРОФЕССОРОВ Г. И. ДОРОФЕЕВА И В. А. МАКСИМОВА

А. В. Гордиенко¹, А. В. Барсуков^{1, 2}, Б. А. Чумак¹, А. И. Чепель¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

² Акционерное общество «КардиоКлиника», г. Санкт-Петербург, Россия

TO THE CENTENARY OF THE BIRTH OF THE HEADS OF THE HOSPITAL THERAPY DEPARTMENT OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY, PROFESSORS G. I. DOROFEEV AND V. A. MAKSIMOV

A. V. Gordienko¹, A. V. Barsukov^{1, 2}, B. A. Chumak¹, A. I. Chepel¹

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

² KardioKlinika, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Работа посвящена 100-летию со дня рождения профессоров Г. И. Дорофеева и В. А. Максимова. Являясь яркими представителями академической терапевтической школы, они не только внесли в ее развитие существенный вклад, но и явили собой для своих учеников и последователей яркий пример научной созидательной коллаборации. Данный тандем ученых, педагогов, организаторов позволил поднять на высочайший уровень планку клиницизма на кафедре госпитальной терапии. Авторы попытались воссоздать в общих чертах атмосферу научно-педагогической и лечебной деятельности кафедрального коллектива, уделив особое внимание лидерским чертам этих ученых. Следует подчеркнуть, что именно им принадлежит пальма первенства в применении таких высокотехнологических методов (по тем меркам), как эндоскопия, ультразвуковая диагностика и неотложная кардиология. Важной заслугой профессоров Г. И. Дорофеева и В. А. Максимова следует признать и создание ими позднесоветской образцовой научной терапевтической школы, воспитанники которой в настоящее время являются руководителями самого высокого уровня, такими, например, как главные гастроэнтерологи Министерства здравоохранения РФ, Министерства обороны РФ, Министерства чрезвычайных ситуаций РФ, в недавнем прошлом и настоящем начальники и заведующие ведущих кафедр известных медицинских вузов страны: Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Продолжают дело своих учителей профессоры, выпускники кафедры госпитальной терапии в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А. А. Вишневецкого» Минобороны России, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко», НИИ скорой помощи им. И. И. Джанилидзе, Областной клинической больницы СПб, Клинической больнице РЖД СПб, Клиническом госпитале ГУВД по СПб и ЛО, АО «КардиоКлиника» СПб и многих других ведущих клинических центрах РФ. Такое плодотворное и длительное сияние научной школы профессоров Дорофеева и Максимова имело свои предпосылки, о некоторых из которых и рассказывается в этой статье. Заключительная ее часть посвящена современному состоянию научной школы

Abstract. The work is dedicated to the 100th anniversary of the birth of professors G. I. Dorofeev and V. A. Maksimov. Being bright representatives of the academic therapeutic school, they made not only a significant contribution to its development, but also showed an example of scientific creative collaboration for their students and followers. This tandem of scientists, teachers, organizers made it possible to raise the bar of clinicism at the Department of Hospital Therapy to the highest level. The authors in general terms tried to recreate the atmosphere of scientific, pedagogical and medical activities of the department team, paying special attention, paying special attention to the leadership features of the birthday people. The final part of the article is devoted to the current state of the scientific school of the Department of Hospital Therapy.

кафедры госпитальной терапии. Высочайший уровень клиницизма этой кафедры, достигнутый талантом и трудом этих выдающихся ученых, остается ее визитной карточкой и в наше время — по итогам независимого конкурса, ежегодно проводимого Минздравом РФ, лучшими терапевтами страны в 2019–2021 гг. объявлены именно сотрудники кафедры госпитальной терапии.

Ключевые слова: профессор Георгий Иванович Дорофеев, профессор Владимир Александрович Максимов, академик РАН Владимир Трофимович Ивашкин, госпитально-терапевтическая научная школа ВМедА, кафедра и клиника госпитальной терапии ВМедА имени профессора В. Н. Сиротинина, клиницизм, клиника неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе.

Для цитирования: Гордиенко А. В., Барсуков А. В., Чумак Б. А., Чепель А. И. К столетию со дня рождения руководителей кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии профессоров Г. И. Дорофеева и В. А. Максимова // Клиническая патофизиология. 2022. Т. 28, № 2. С. 98–105.

Статья поступила в редакцию 06.06.2022 г.

В этом году коллектив Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (ВМедА) отмечает столетие юбилей своих выдающихся терапевтов, руководивших старейшей кафедрой госпитальной терапии в последние десятилетия существования СССР¹.

Г. И. Дорофеев и В. А. Максимов — признанные столпы советской академической терапевтической школы. Они были не только друзьями-одногодками, их связывало общее курсантское и фронтовое братство. Это был тот яркий выпуск Военно-морской медицинской академии (ВММА) (1945 г.), который называли курсом будущих профессоров. Во время учебы они прошли через суровые военные испытания.

Добровольная коллаборация ученых, основанная на таком фундаменте, дает особенно плодотворный результат. Ведь у них были общие учителя, единая научная школа, а воспоминания об испытаниях, выпавших на долю их поколения, придавали

¹ Кафедра госпитальной терапии Императорской медико-хирургической академии была учреждена в 1840 г. повелением императора Николая I (инициатива Конференции академии, идея профессора Н. И. Пирогова), открыта как сверхштатная 26 апреля 1841 г. попечением президента академии Иоганна фон Шлегеля при первом профессоре М. М. Мандте. С момента своего основания и до настоящего времени (почти два века) кафедра неизменно преподает курс госпитальной терапии на завершающем году обучения выпускникам академии. В историографии кафедры — три эпохи (имперская, советская, российская), двадцать один руководитель. Ныне она носит имя наиболее выдающегося ее представителя, общепризнанного преемника С. П. Боткина на посту «терапевта № 1 Российского государства» профессора В. Н. Сиротинина.

Key words: Professor Georgy Ivanovich Dorofeev, Professor Vladimir Aleksandrovich Maksimov, Academician of the Russian Academy of Sciences Vladimir Trofimovich Ivashkin, clinic of emergency cardiology Research Institute of Emergency Care named after. I. I. Dzhanelidze, clinicism, Department and Clinic of Hospital Therapy of the Military Medical Academy named after Professor V. N. Sirotnin, Hospital and Therapeutic Scientific School of the Military Medical Academy.

Citation: Gordienko A. V., Barsukov A. V., Chumak B. A., Chepel' A. I. To the centenary of the birth of the heads of the Hospital Therapy Department of the Military Medical Academy, Professors G. I. Dorofeev and V. A. Maksimov. *Clinical Pathophysiology*. 2022; 28 (2): 98–105.

Article received 06.06.2022

прочность их профессиональному союзу и человеческим отношениям. Можно констатировать, что все это в конечном счете способствовало «поздне-советскому» ренессансу кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии².

В своем недавнем интервью медицинской газете академик РАН В. Т. Ивашкин (пятнадцатый начальник кафедры госпитальной терапии ВМедА), вспоминая своих учителей и коллег, констатировал тот факт, что высочайший уровень клиницизма — это визитная карточка госпитальной терапевтической школы того периода.

Георгий Иванович Дорофеев родился 23 мая 1922 г. в деревне Воинка Людиновского района Калужской области. С 1940 по 1945 г. учился в Военно-морской медицинской академии, а после ее окончания служил в морской авиации Краснознаменного Черноморского флота. Годы службы в авиации позволили ему хорошо изучить физиологию летного труда, что в дальнейшем пригодилось в педагогической и научной деятельности, а в годы руководства кафедрой госпитальной терапии послужило основой для активного научного сотруд-

² К сожалению, смена эпох в государстве в начале 90-х гг. прошлого века, приведшая к торжеству центробежных сил, коснулась и научных школ академии. Произошло ничем не обоснованное разукрупнение некоторых из них и смена исторических кафедральных наименований (к счастью, через 15 лет все вернулось на круги своя). Так, мощная дорофеевско-максимовская школа, подвергшись реструктуризации и разделившись на две половины в переименованных кафедральных коллективах (общей терапии №2 и гастроэнтерологии), мягко говоря, ничего от этого не выиграла. Время подробного анализа происходивших тогда событий еще впереди.

ничества с Институтом авиационной и космической медицины и Центром подготовки космонавтов.

В 1952 г. Г. И. Дорофеев поступил в адъюнктуру Военно-морской медицинской академии, где под руководством профессора Г. А. Смагина началась его клиническая, научная и педагогическая деятельность.

Георгий Иванович одним из первых в Ленинграде освоил и внедрил в диагностическую практику метод гастроскопии при помощи так называемых полужестких эндоскопов. Накопленный научный материал позволил Г. И. Дорофееву в 1956 г. успешно защитить диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Клинико-гастроскопические наблюдения у больных хроническим гастритом, холециститом и дизентерией». Его научным руководителем был профессор Г. А. Смагин, начальник кафедры 2-й госпитальной терапии Военно-морской медицинской академии. Одним из оппонентов по его кандидатской диссертации был профессор П. И. Шилов (в будущем предшественник Г. И. Дорофеева на посту руководителя кафедры госпитальной терапии). С 1955 по 1965 г. Г. И. Дорофеев последовательно занимает должности старшего ординатора клиники, преподавателя и старшего преподавателя кафедры терапии № 2 (для усовершенствования врачей) Военно-морской медицинской академии (с 1956 г. — ВМедА).

После защиты докторской диссертации (1964 г.) на тему «Функциональные и органические изменения желудка при заболеваниях других органов пищеварения» в 1965 г. Г. И. Дорофеев был назначен начальником кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета при Горьковском медицинском институте, а в 1966 г. утвержден в ученом звании профессор.

Научным консультантом по докторской диссертации Г. И. Дорофеева был начальник кафедры терапии для усовершенствования врачей № 2 ВМедА профессор Г. А. Смагин, одним из официальных оппонентов — действительный член АМН СССР профессор Н. С. Молчанов, руководивший в этот период кафедрой госпитальной терапии академии. В результате этой работы был сделан вывод о том, что «надежное распознавание морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с заболеваниями других органов системы пищеварения возможно только при комплексном обследовании с применением таких методов исследования, как рентгеноскопия, гастроскопия, гастробиопсия». Следует подчеркнуть, что и по прошествии полувека этот постулат остается незыблемым!

В 1969 г. кафедру госпитальной терапии возглавил профессор Г. И. Дорофеев³ — к этому моменту

³ Георгий Иванович Дорофеев руководил кафедрой с 1969 по 1987 г.



Рис. 1. Профессор Г. И. Дорофеев во время обхода (1966 г.)

уже видный отечественный ученый в области гастроэнтерологии. Опытный врач и педагог, он руководил кафедрой в течение последующих 18 лет. Георгий Иванович стал одиннадцатым начальником кафедры с момента ее основания. В эти годы в наибольшей степени раскрылся талант Г. И. Дорофеева как клинициста, ученого и педагога (рис. 1). По его инициативе на кафедре широко развернулись научные исследования в области биохимии, морфологии, молекулярной и функциональной диагностики заболеваний органов пищеварения, что позволило создать авторитетную научную школу, из которой вышли 7 докторов и 32 кандидата медицинских наук.

В этот период был осуществлен переход на новую учебную программу, которая предусматривала профильную подготовку авиационных врачей по терапии, а также обучение слушателей иностранных армий. Преподавание внутренних болезней на кафедре осуществлялось последовательно на трех завершающих курсах первичного обучения. На 4-м курсе акцент делался на овладение методологией диагностического процесса, клинического ведения больных и изучение типичных, наиболее часто встречающихся у военнослужащих нозологических форм. На 5-м курсе — на изучение преморбидных состояний и функциональных расстройств, а также вариантов течения заболеваний внутренних органов. На 6-м курсе в период врачебной практики — на систематизации теоретических знаний и совершенствовании практических навыков по диагностике и лечению больных в поликлинике и стационаре, на организации профилактических и реабилитационных мероприятий в войсковой части. С учетом профильности подготовки авиационных врачей был организован курс врачебно-лётной экспертизы. Большое внимание на кафедре под руководством Г. И. Дорофеева уделялось поискам новых научно обоснованных методов обучения. В основном их внедрение было направлено на повышение

эффективности самостоятельной работы слушателей у постели больного, в лаборатории, в диагностических кабинетах, во время дежурств. Особое внимание уделялось закреплению навыков самостоятельной работы во время войсковой стажировки. Богатый опыт преподавания был обобщен в учебнике «Госпитальная терапия» (1981).

Профессорско-преподавательский состав был представлен маститыми учеными-клиницистами: профессором В. А. Максимов и С. Б. Коростовцев, доценты Н. П. Акимов, Л. И. Казбинцев, В. А. Новиков, И. А. Тимофеев, А. С. Мищенко, А. Ю. Кобленц-Мишке, Ю. П. Монастырев. Неформальными лидерами научных направлений стали профессора В. М. Успенский и В. Т. Ивашкин.

Под руководством профессора Г. И. Дорофеева кафедра и клиника госпитальной терапии вошли в число наиболее передовых гастроэнтерологических центров страны. Приоритетным научным направлением стало изучение вопросов этиологии, патогенеза и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. В этот период в клиническую работу кафедры были внедрены современные методы функциональной, биохимической и морфологической диагностики заболеваний органов пищеварения, причем многие из них были усовершенствованы. Кафедра госпитальной терапии благодаря Г. И. Дорофееву первой в Ленинграде получает право на внедрение в клиническую практику гибкого эзофагогастроскопа с волоконной оптикой.

Вторым важным направлением деятельности ученых кафедры являлось проведение значительного числа исследований в области авиационной и космической медицины. В тесном сотрудничестве с Институтом медико-биологических проблем, Центром подготовки космонавтов, службой авиационной и космической медицины на базе кафедры были проведены клиничко-экспериментальные исследования по проблемам гипокинезии, воздействий на организм длительных ускорений (искусственной гравитации), нарушений сердечного ритма и проводимости у военных летчиков. Результатом плодотворной работы явилось издание 5 фундаментальных монографий и более 500 публикаций в СССР и за рубежом.

Преподаватели кафедры В. В. Пчелин и В. Г. Шубин с 1970-х гг. принимали активное участие в изучении воздействия экстремально низких температур на человека в условиях двухгодичной зимовки в Антарктиде на станции Ленинградская (22-я и 23-я советские антарктические экспедиции, 1975–1979 гг.).

В 1970–1980-е гг. кафедра стала пионером в освоении волоконно-эндоскопической техники в г. Ленинграде (А. А. Персиянов, В. В. Пчелин, В. Б. Гриневич), активно распространяя свой опыт в лечебных учреждениях МО СССР и по всему Северо-Западу страны.

В 1970 г. Г. И. Дорофеев вместе со своими сотрудниками выезжает на юг страны для ликвидации вспышки холеры. Проводя параллели с современным периодом, следует подчеркнуть, что через полвека кафедральный коллектив вновь самоотверженно борется с особо опасными инфекциями. Кафедра и клиника госпитальной терапии в 2020–2021 гг. превратились в один из ковид-центров академии.

По заданию Центрального военно-медицинского управления МО СССР (ныне Главное военно-медицинское управление МО РФ) Г. И. Дорофеев организовал работу по созданию более совершенного руководства по медицинскому обеспечению Советской армии и Военно-морского флота, в котором были значительно расширены разделы по организации лечебно-профилактических мероприятий и специализированной медицинской помощи в условиях гарнизона (Ю. П. Монастырев). Многие эти вопросы отрабатывались на практике в период командировок преподавателей в действующую армию в Афганистане (П. А. Пирумов, В. Г. Шубин, Ю. Е. Жибков⁴, В. В. Кузнецов, Е. А. Устьянский, В. М. Луфт), а также в авиационные части (В. Г. Шубин, Н. В. Ефимов).

В торжественной обстановке 17 ноября 1970 г. кафедра отметила свой юбилей. Профессор Г. И. Дорофеев в историческом очерке, опубликованном в «Военно-медицинском журнале», подвел итог этих торжеств: «...коллектив кафедры госпитальной терапии продолжает высоко нести почетное знамя старейшей в стране клиники ...»⁵.

Георгий Иванович по праву считается основоположником признанной научной школы терапевтов. Многие из его учеников — сотрудников кафедры госпитальной терапии стали руководителями терапевтических кафедр в военных и гражданских высших учебных заведениях страны⁶.

В 1975 г. Г. И. Дорофееву присвоено воинское звание генерал-майора медицинской службы (рис. 2, 3). Вплоть до своей кончины (1989 г.) он исполнял обязанности нештатного главного гастроэнтеролога Советской армии и главного гастроэнтеролога управления здравоохранения Ленинграда. На этих нештатных должностях Георгию Ивановичу впервые удалось разработать научные принципы организации гастроэнтерологической службы в Вооруженных силах и Ленинграде и внедрить их в практику. При этом наибольшее внимание он уделял непосредственной работе в лечебных

⁴ Погиб в Демократической Республике Афганистан 22.06.1987. Посмертно награжден орденом Красной Звезды.

⁵ Дорофеев Г. И., Красовский И. И., Мищенко А. С. 130-летие кафедры госпитальной терапии ВМедА им. С.М. Кирова // Военно-медицинский журнал. 1971. № 3. С. 96.

⁶ Голофеевский В. Ю., Смолянинов А. Б., Монастырев Ю. П. Дорофеев Георгий Иванович (к 80-летию со дня рождения). СПб.: Нордмедиздат, 2002. 80 с.



Рис. 2. Генерал-майор медицинской службы Г. И. Дорощеев в последний раз на рабочем месте

учреждениях военных округов и флотов МО СССР. Г. И. Дорощеев стремился укрепить госпитальную и санаторную базу, воспитывал специалистов, внедрял новые направления диагностики и лечения больных гастроэнтерологического профиля.

Профессор Г. И. Дорощеев участвовал во многих всесоюзных и республиканских съездах, конференциях и симпозиумах, а также в четырех международных гастроэнтерологических конгрессах. Помимо этого, Георгий Иванович был инициатором и организатором первых всесоюзных съездов гастроэнтерологов, а также всеармейских научно-практических конференций гастроэнтерологов и научно-практических конференций гастроэнтерологов Ленинграда. Под его редакцией неоднократно издавались сборники научных трудов, а всего его перу принадлежит более 300 научных статей и ряд монографий.

В мае 2002 г. была проведена конференция, посвященная 80-летию со дня рождения Г. И. Дорощеева. К этой дате было приурочено увековечивание его памяти на мраморной доске, установленной в фойе кафедры госпитальной терапии.

Скончался Георгий Иванович после продолжительной болезни 16.04.1989 г. Похоронен на Серафимовском кладбище Санкт-Петербурга.

С 1971 по 1982 г. заместителем начальника кафедры был профессор Владимир Александрович Максимов, известный кардио-



Рис. 3. Коллектив кафедры госпитальной терапии (1977 г.).

1-й ряд слева направо: Ю. П. Монастырев, Г. Е. Пьянков, Г. И. Дорощеев, В. А. Максимов, Н. П. Акимов, В. А. Кочетков.

2-й ряд слева направо: Н. И. Тимошина, Г. С. Коробкова, М. В. Денисова, Н. М. Лещенко, И. А. Тимофеев, Н. Г. Рыф,

В. М. Успенский, Н. Т. Свердлина, Н. П. Путилова.

3-й ряд слева направо: В. Т. Ивашкин, П. А. Пирумов, В. Г. Шубин, А. А. Персианов, Ф. П. Потоцкий,

Е. И. Ткаченко, И. А. Литовский



Рис. 4. Профессор госпитальной терапии ВМедА В. А. Максимов на учениях в Белоруссии по массовому приему раненых и больных в военно-полевом госпитале на условной передовой (1973). Через 50 лет накопленный опыт, переданный его ученикам и последователям востребован как никогда

лог, автор монографии «Миокардиты» (1987), вышедшей в серии «Библиотека практического врача».

Родился он 17 августа 1922 г. в деревне Переслегино Новоторжского уезда Тверской губернии.

В. А. Максимов, как и Г. И. Дорофеев, поступил в Военно-морскую медицинскую академию в 1940 г., а окончил ее в 1945-м. С 1945 по 1951 г. Владимир Александрович служил на врачебных должностях на кораблях, в частях и лечебных учреждениях Балтийского и Тихоокеанского флотов.

С осени 1951-го до начала 1971 г. — старший ординатор, младший преподаватель, преподаватель и старший преподаватель кафедры факультетской терапии⁷.

С 1971 по 1982 г. — заместитель начальника кафедры госпитальной терапии ВМедА имени С. М. Ки-

⁷ Справочно по терапевтическим кафедрам академии: в 1948 г. в ВМедА была учреждена новая терапевтическая кафедра — кафедра 2-й факультетской терапии. Она была выделена из кафедры факультетской терапии с ключевой функцией совершенствования врачей-терапевтов, обучавшихся на I факультете (предтеча современной кафедры ТУВ-1). В связи с расформированием ВММА в состав ВМА с 01.09.1956 г. были включены параллельные кафедры, в том числе факультетская терапия № 2, поэтому, чтобы не было терминологической путаницы, кафедра факультетской терапии № 2 (учрежденная в 1948 г.) была переименована в кафедру ТУВ-1, согласно ее основному предназначению. Чуть позже через оргштатные мероприятия произошло агрегирование одноименных кафедр (основных и параллельных кафедр с литерой «два») в единые, существующие по настоящее время (пропедевтика внутренних болезней, факультетская и госпитальная).

рова. Владимир Александрович считал эти годы лучшими в своей профессиональной деятельности (рис. 4, 5). В 1973 г. В. А. Максимова было присвоено ученое звание профессора. С 1982 по 1991 г. он руководил терапевтической клиникой, а затем созданной им клиникой неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе.

О направлении научных изысканий В. А. Максимова говорит тематика его диссертаций — кандидатской «Изменения некоторых показателей гемодинамики у больных с коронарной недостаточностью» (1960) и докторской «Инфекционные и инфекционно-аллергические поражения миокарда в клинике внутренних болезней» (1970). Эти исследования представляют собой творческое развитие отечественной кардиологии в области раскрытия интимных механизмов этиологии и патогенеза, разработки и внедрения новых методов лабораторной и инструментальной диагностики, патогенетического и индивидуализированного лечения больных с заболеваниями органов кровообращения. Владимиром Александровичем опубликовано более 200 научных работ, в том числе монографий и учебных пособий.

Профессором В. А. Максимовым была предложена классификация воспалительных заболеваний миокарда, разработаны критерии диагностики этих заболеваний. Совместные работы Г. И. Дорофеева и В. А. Максимова являются примером плодотворного сотрудничества гастроэнтеролога и кардиолога, которое значительно расширило область научных интересов кафедрального коллектива, особенно в решении задач прикладной терапии, обогатило учебно-воспитательный процесс на кафедре.

Скончался Владимир Александрович в 1992 г. Похоронен на Волковском (бывшем Лютеранском) кладбище Санкт-Петербурга.

После Г. И. Дорофеева кафедру возглавил его преемник и заместитель Владимир Трофимович Ивашкин⁸, прошедший путь от адъюнкта до началь-

⁸ Ивашкин Владимир Трофимович, руководил кафедрой госпитальной терапии с 1987 по 1988 г. Основатель научной школы, одной из самых престижных в России и мире, академик РАМН (1997), академик РАН (2013), ныне заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Главный внештатный специалист гастроэнтеролог Минздрава России, организатор и президент Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) (1995) и Российского общества по изучению печени (РОПИП) (1998). В качестве президента РГА и РОПИП представляет российскую гастроэнтерологию в международных организациях, таких как Всемирная организация гастроэнтерологов (в которой является членом Комитета по номинациям). Руководитель Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов и Российских гастроэнтерологических недель. Главный редактор «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатоло-



Рис. 5. Профессор В. А. Максимов во время обхода в клинике госпитальной терапии (1980 г.)

ника кафедры (1987), который являлся практически неформальным руководителем одного из самых престижных направлений в научных изысканиях — клинко-биохимического. Благодаря творческому сотрудничеству с профессором-клиницистом Г. И. Дорофеевым и видным биохимиком профессором А. А. Кожемякиным была осуществлена расшифровка многих интимных механизмов секреции соляной кислоты, обоснована ключевая роль вторичных мессенджеров — цАМФ, цГМФ и кальция в регуляции активности секреторных клеток. На основе оригинальных лабораторных методик, разработанных В. Т. Ивашкиным совместно со специалистами Ленинградского государственного университета, была проведена серия клинических исследований, которые позволили раскрыть многие механизмы патогенеза язвенной болезни (Е. А. Ус-

гии, колопроктологии» и журнала «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии», включенных в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Лауреат Премии Правительства РФ в области образования за вклад в создание инновационной методологии непрерывного медицинского образования на основе интернет-технологий (2013). Главный терапевт МО СССР, СНГ и РФ (1988–1995 гг.). Генерал-майор медицинской службы в отставке.

тянский, И. А. Литовский), хронического панкреатита (В. В. Кузнецов), хронического гастродуоденита (С. А. Иноземцев), заболеваний кишечника (В. И. Педь). Лидерами клинко-морфологического направления в гастроэнтерологии являлись такие ученые кафедры, как В. М. Успенский, Ю. В. Тельных, В. Б. Гриневич.

В 1984 г. клиника госпитальной терапии одна из первых в академии была оснащена аппаратом для абдоминальной ультразвуковой диагностики, что дало возможность проведения оригинальных морфолого-функциональных изысканий в области гастроэнтерологии (В. В. Кузнецов, С. С. Бацков, А. В. Гордиенко).

В советский период на кафедре в различное время работали врачи, занимавшие руководящие должности на военно-медицинской службе: главные терапевты МО (Н. С. Молчанов, Е. В. Гембицкий, В. Т. Ивашкин); главные терапевты округов, флотов, групп войск (В. Г. Шор, Е. В. Гембицкий, В. П. Сильвестров, Т. Н. Яковлев, И. И. Красовский, С. Д. Положенцев, Ю. В. Тельных).

Гордость и славу позднего советского периода и новейшего времени, безусловно, приумножали профессора кафедры госпитальной терапии. Она всегда по праву будет гордиться такими учеными, как А. Л. Ланда († 1976 г.), Т. Н. Яковлев († 1985 г.),

В. А. Максимов († 1992 г.), С. Б. Коростовцев († 2005), В. Т. Ивашкин (академик РАН), В. М. Успенский, Е. И. Ткаченко, Ю. В. Тельных, А. Ю. Барановский, В. М. Луфт, И. А. Литовский, В. В. Кузнецов († 2021), В. Б. Гриневич, Н. В. Ефимов, С. А. Иноземцев (погиб в 2007 г.), С. С. Бацков, В. И. Педь, А. В. Гордиенко, А. В. Барсуков, В. В. Яковлев, А. В. Сотников, И. М. Павлович. Многие из них, несмотря на то что давно покинули стены родной кафедры и трудятся в других медицинских учреждениях России, сохраняют с ней прочные научные связи.

Ученые утверждают, что история развивается по спирали. Авторы в целом согласны с ними. Так, через двадцать лет (2008) витки спирали истории кафедры госпитальной терапии соприкоснулись и ее руководителями стали ученые, возглавившие признанные научные школы страны: начальником — гастроэнтеролог профессор А. В. Гордиенко (2008–2020), его заместителем — кардиолог профессор А. В. Барсуков (2011–2021). За этот период

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордиенко Александр Волеславович — докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-6901-6436, eLibrary SPIN: 5049-3501, Author ID: 301134, e-mail: gord503@mail.ru

Барсуков Антон Владимирович — докт. мед. наук, профессор, заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе АО «КардиоКлиника», 196105, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Чумак Борис Анатольевич — канд. мед. наук, доцент, временно исполняющий обязанности начальника кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 94044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6 лит. Ж, eLibrary SPIN: 1973-6961, Author ID: 475379, e-mail: borchum07@yandex.ru

Чепель Александр Иванович — докт. мед. наук, доцент кафедры терапии усовершенствования врачей, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, 1910151, Россия, г. Санкт-Петербург, Суворовский проспект, д. 63, eLibrary SPIN: 9685-1744, Author ID: 880064

Автор, ответственный за переписку

Гордиенко Александр Волеславович
e-mail: gord503@mail.ru

кафедра обогатилась одиннадцатью докторами наук и тридцатью кандидатами наук. Многие ее выпускники возглавили ключевые направления в ведущих медицинских центрах МО РФ, трое (Н. И. Гуляев — 2019, А. В. Барсуков — 2020, И. М. Павлович — 2021) объявлены по итогам конкурсов МЗ РФ лучшими терапевтами страны.

Ныне кафедра госпитальной терапии располагается в стенах современного здания на основной площадке ВМедА у Финляндского вокзала (Клиническая ул., д. 9) и оснащена современным оборудованием, позволяющим решать поставленные перед ней задачи. За высокие результаты, достигнутые кафедрой, ей присвоено имя выдающегося терапевта профессора Василия Николаевича Сиротинина (2015 г.)⁹. Авторы уверены, что основные достижения кафедры и клиники госпитальной терапии имени профессора В. Н. Сиротинина, учитывая огромный вклад в ее деятельность работавших и работающих здесь выдающихся ученых, еще впереди.

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declared no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gordienko Aleksand V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Hospital Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-6901-6436, eLibrary SPIN: 5049-3501, Author ID: 301134, e-mail: gord503@mail.ru

Barsukov Anton V. — M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Chief Physician of KardioKlinika, 25, Kuznetsovskaya str., St-Petersburg, Russia, 196105, Senior Lecturer of the Hospital TherapyDepartment, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Chumak Boris A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor, acting Head of the Hospital Therapy Department of the S. M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, eLibrary SPIN: 1973-6961, Author ID: 475379, e-mail: borchum07@yandex.ru

Chepel' Aleksandr I. — M. D., D. Sc. (Medicine), Associate Professor of Therapy of Advanced medical Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, 63, Suworovskiy av., Saint Petersburg, Russia, 1910151, eLibrary SPIN: 9685-1744, Author ID: 880064

Corresponding author

Gordienko Aleksand V.
e-mail: gord503@mail.ru

⁹ Профессор В. Н. Сиротинин последним возглавлял кафедру госпитальной терапии ИВМА перед Октябрьским переворотом (1903–1917). Лейб-медик императора Николая II. Тайный советник. Председатель Медицинского совета при Министерстве внутренних дел (по современным меркам министр здравоохранения империи). Член Главного управле-

ния Красного Креста. Лидер врачебной элиты империи начала XX в. Принял эстафету от своего учителя С. П. Боткина, возглавляя лучшую в империи терапевтическую клинику. После эмиграции из России обосновался вначале в Сербии, затем во Франции. Кавалер ордена Почетного легиона за научные заслуги.