

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal  
of Internal Diseases

# КР Т Ж

№2 / 2025 год / [www.crimtj.ru](http://www.crimtj.ru)

# №2

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»,

ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal  
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

## Выходные данные

**Учредитель:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

**Адрес учредителя:** 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций от 18.05.2015. Номер свидетельства ПИ № ФС 77 - 61812

Журнал внесен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации от 01.12.2015. Группа научных специальностей: 14.01.00 – клиническая медицина.

## №2, 2025 г.

**Издатель:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

**Адрес издателя:** 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4

**Адрес редакции:** 295051, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Отпечатано в типографии «ИП Костянчук О.П.»

**Адрес типографии:** 297501, Симферопольский р-н, с. Молодёжное, ул. Строителей, д.9, кв. 13

E-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)

Интернет-сайт: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

Ответственность за достоверность фактов, цитат, имен собственных и других данных несут авторы публикаций.

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Дата выхода в свет 27.06.2025 г.

Розничная цена свободная

## Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

## Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

## Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

## Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

## Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

## Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Özkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,  
ORDER OF THE RED BANNER OF LABOR MEDICAL INSTITUTE  
NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

# CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский  
терапевтический журнал

**Founder:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky

**Frequency:** quarterly

**Published from** 2004.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications on 05/18/2015. Certificate number ФС 77 - 61812

The magazine is included in the List of peer-reviewed scientific publications Higher Attestation Commission of Ministry of Education and Science of the Russian Federation on 01/12/2015. The group of scientific specialties: 14.01.00 - clinical medicine

## #2, 2025

**Editor:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky,

**Editor address:** Vernadsky Ave, 4, Simferopol, 295007, Republic of Crimea

**Editorial office:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family medicine), bulv. Lenina, 5/7, Simferopol, Russia, 295051

E-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)

Internet site: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

**Phone:** +79788752152

Responsibility for the accuracy of facts, quotations, proper names and other data are the authors of publications.

Editorial board can not share the views of the authors of articles.

It is the advertiser's responsibility to check the accuracy of the advertisement.

At a reprint the reference to the journal required

**Russian scientific-practical journal**

**Editor-in-Chief**

IL Kliaritskaia, Simferopol

**Assistant of editor-in-chief**

YA Moshko, Simferopol

**Executive secretary**

IA Iskova, Simferopol

**Executive editor**

EV Maksimova, Simferopol

**Editorial Board**

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

**Editorial Council Members**

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

## Содержание

### Лекции и обзоры

---

Причины и механизмы развития фибрилляции предсердий .....5  
*А.А. Абдуллаев, Э.Р. Махмудова, Р.Г. Хабчабов, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова, А.А. Анатова,  
М.А. Джанбулатов, А.М. Абдуллаева*

Теоретические аспекты оценки клинической эффективности и безопасности лечения  
валсартан/сакубитрилом при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией  
выброса (обзор литературы) ..... 16  
*З.М. Шамилова*

### В помощь практическому врачу

---

Многообразии метаболически ассоциированной жировой болезни печени.....21  
*И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова*

Современные возможности улучшения прогноза пациентов высокого тромбоэмболического  
риска, профилактика геморрагических осложнений при проведении инвазивных  
вмешательств..... 26  
*О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей*

Синдром обструктивного апноэ сна: методы диагностики и лечения.....31  
*М.Г.Шкадова, В.В.Килесса, Н.В.Жукова*

### Мировые новости

---

Успехи робототехники в гибкой эндоскопии.....39  
*И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди*

Обновление клинических рекомендаций по гипертрофической кардиомиопатии.  
Современные принципы диагностики и тактики лечения.....49  
*О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова*

Современные подходы к диагностике и лечению дефекта межжелудочковой перегородки:  
клинические рекомендации и практические аспекты .....54  
*Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, В.В. Килесса, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна*

### Оригинальные исследования

---

Цитохимические особенности заживления костной раны нижней челюсти у больных с  
язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки при применении различных лечебно-  
профилактических повязок.....60  
*В.И. Куценков, И.Г. Романенко, А. А. Джерелей, Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, Е.А. Клочкович*

Возможности комбинированных оральных контрацептивов и антиандроенов в терапии  
синдрома поликистозных яичников у женщин в позднем репродуктивном возрасте .....65  
*П.А. Мочалов, А.Б. Шаповалова, В.В. Смирнов, В.С. Иванов, Ю.Б. Семенова, С.Н. Иванов,  
А.М. Ведмецкая*

Эпидемиология туберкулеза (обзор литературы и собственные данные).....70  
*М.М. Юсупалиева, А.В. Головатый, В.С. Погорелец, П.В. Мурынина*

### Опыт клинициста

---

Клинический случай гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с артериитом Такаясу75  
*И.Э. Бородина, Н.Б. Шахмаева, А.А. Попов, Л.А. Шардина*

# Contents

## Lectures and Reviews

Causes and mechanisms of development of atrial fibrillation .....	5
<i>A.A. Abdullaev, E.R. Makhmudova, R.G. Khabchabov, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, A.A. Anatova, M.A. Dzhanbulatov, A.M. Abdullaeva</i>	

Theoretical aspects of evaluating the clinical efficacy and safety of valsartan/sacubitril treatment in low-ejection fraction chronic heart failure (literature review) .....	16
<i>Z.M. Shamilova</i>	

## To help the practitioner

The variety of metabolically associated fatty liver diseases .....	21
<i>I.L. Kliaritskaia, Y.S. Rabotyagova</i>	

Modern possibilities for improving the prognosis of patients with high thromboembolic risk, prevention of hemorrhagic complications during invasive interventions .....	26
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley</i>	

Obstructive sleep apnea syndrome: diagnostic and treatment methods .....	31
<i>M.G. Shkadova, V.V. Kilessa, N.V. Zhukova</i>	

## World News

Advances in robotics in flexible endoscopy .....	39
<i>I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi</i>	

Updating clinical guidelines for hypertrophic cardiomyopathy. Modern principles of diagnosis and treatment tactics .....	49
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova</i>	

Modern approaches to the diagnosis and treatment of ventricular septal defect: clinical guidelines and practical aspects .....	54
<i>Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, V.V. Kilessa, E.A. Itzkova, E.U. Turna</i>	

## Original articles

Cytochemical features of healing of bone wound of the lower jaw in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer with the use of various therapeutic and prophylactic dressings .....	60
<i>V.I. Kushchenkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzherelei, D.U. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, E.A. Klochkovich</i>	

The possibilities of combined oral contraceptives and antiandrogens in the treatment of polycystic ovary syndrome in women of late reproductive .....	65
<i>P.A. Mochalov, A.B. Shapovalova, V.V. Smirnov, V.S. Ivanov, U.B. Semyonova, S.N. Ivanov, A.M. Vedmetskaya</i>	

Epidemiology of tuberculosis (literature review and own data) .....	70
<i>M.M. Yusupalieva, A.V. Golovaty, V.S. Pogorelets, P.V. Murynina</i>	

## Experience the Clinician

Clinical case of hypertrophic cardiomyopathy in a patient with Takayasu arteritis .....	75
<i>I.E. Borodina, N.B. Shakhmaeva, A.A. Popov, L.A. Shardina</i>	

# Причины и механизмы развития фибрилляции предсердий

А.А. Абдуллаев, Э.Р. Махмудова, Р.Г. Хабчабов, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова,  
А.А. Анатова, М.А. Джанбулатов, А.М. Абдуллаева

## Causes and mechanisms of development of atrial fibrillation

A.A. Abdullaev, E.R. Makhmudova, R.G. Khabchabov, R.M. Gafurova, U.A. Islamova,  
A.A. Anatova, M.A. Dzhanbulatov, A.M. Abdullaeva

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Махачкала

**Ключевые слова:** антиокислительный барьер, антиоксидантный барьер, фибрилляция сердца, фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия

### Резюме

#### Причины и механизмы развития фибрилляции предсердий

А.А. Абдуллаев, Э.Р. Махмудова, Р.Г. Хабчабов, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова, А.А. Анатова,  
М.А. Джанбулатов, А.М. Абдуллаева

Фибрилляция сердца – это самый опасный вид аритмии, если фибрилляция возникла в желудочках сердца, то человек уже одной ногой перешагнул в мир мертвых. А если фибрилляция возникла в предсердиях сердца, то могут возникнуть серьезные осложнения, такие, как образование тромбов в полости сердца, которые часто переносятся потоком крови в другие органы, в первую очередь, в головной мозг, вызывая закупорку просвета и прекращение кровотока по сосуду, что приводит к развитию ишемии, вплоть до инсульта. Помимо этого, фибрилляции предсердий (ФП) ведёт к перегрузке и нарушению насосной функции сердца, что способствует развитию сердечной недостаточности (СН), при этом человек испытывает дискомфорт в повседневной жизни.

В литературном обзоре отображается видение зарубежными и российскими исследователями того, как развивается фибрилляция предсердий. Поиск механизма развития фибрилляция сердца продолжается и по сей день, в обществе кардиологов нет единого мнения по этой проблеме. Российские ученые Хабчабов Р.Г и Махмудова Э.Р., проанализировав все аргументы зарубежных иссле-

*Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; респ. Дагестан, гор. Махачкала, пл. Ленина 1, инд. 367000*

*Махмудова Эльмира Рашидбековна, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; респ. Дагестан, гор. Махачкала, пл. Ленина 1, инд. 367000*

*Хабчабов Рустам Газимагомедович, к.м.н., доцент кафедры кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; респ. Дагестан, гор. Махачкала, пл. Ленина 1, инд. 367000*

*Гафурова Разият Магомедтагировна, д.м.н., доцент кафедры кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; респ. Дагестан, гор. Махачкала, пл. Ленина 1, инд. 367000*

*Исламова Уммет Абдулхакимовна, к.м.н., доцент кафедры кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; респ. Дагестан, гор. Махачкала, пл. Ленина 1, инд. 367000*

*Анатова Аминат Анатовна, к.м.н., ассистент кафедры кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; респ. Дагестан, гор. Махачкала, пл. Ленина 1, инд. 367000*

*Джанбулатов Мурат Абдулвазитович, к.м.н., доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; респ. Дагестан, гор. Махачкала, пл. Ленина 1, инд. 367000*

*Абдуллаева Аида Мурадовна, студентка лечебного факультета 4 группа, 6 курс, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; респ. Дагестан, гор. Махачкала, пл. Ленина 1, инд. 367000*

дователей, предложили свой механизм развития фибрилляции предсердий, который имеет общие точки соприкосновения с их вариантом, но более совершенен.

Ключевые слова: антиокислительный барьер, антиоксидантный барьер, фибрилляция сердца, фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия.

## Abstract

### Causes and mechanisms of development of atrial fibrillation

A.A. Abdullaev, E.R. Makhmudova, R.G. Khabchabov, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, A.A. Anatova, M.A. Dzhanbulatov, A.M. Abdullaeva

Cardiac fibrillation is the most dangerous type of arrhythmia. If fibrillation occurs in the ventricles of the heart, then the person has already stepped one foot into the world of the dead. And if fibrillation occurs in the atria of the heart, then serious complications may arise, such as the formation of blood clots in the heart cavity, which are often carried by the blood flow to other organs, primarily the brain, causing blockage of the lumen and cessation of blood flow through the vessel, which leads to the development of ischemia, up to a stroke. In addition, atrial fibrillation (AF) leads to overload and disruption of the pumping function of the heart, which contributes to the development of heart failure (HF), while a person experiences discomfort in everyday life.

The literature review shows the vision of foreign and Russian researchers on how atrial fibrillation develops. The search for the mechanism of development of cardiac fibrillation continues to this day, in the community of cardiologists there is no consensus on this problem. Russian scientists Khabchabov R.G. and Makhmudova E.R., having analyzed all the arguments of foreign researchers, proposed their own mechanism for the development of atrial fibrillation, which has common points of contact with their version, but is more advanced.

Keywords: antioxidant barrier, antioxidant barrier, cardiac fibrillation, atrial fibrillation, atrial fibrillation.

**Ф**ибрилляция предсердий (Atrial fibrillation) (ФП), её еще называют мерцательной аритмией, является наиболее частой возрастной аритмией, в большинстве случаев развитие её связано с заболеваниями сердца. ФП способствует прогрессированию сердечной недостаточности (СН) и развитию ишемических тромбоемболий [1]. Распространенность ФП в первые годы 21-го века оценивалась в диапазоне от 0,5% до 1% среди населения в целом, но в настоящее время она, по видимому, колеблется от 2% до 4%. За последние 50 лет наблюдалось трёхкратное увеличение её распространенности [2]. Риск ФП увеличивается с каждым десятилетием и превышает 20% к возрасту 80 лет. Около 30-45% случаев пароксизмальной ФП и 20-25% персистирующей ФП, возникают у молодых лиц без патологии сердца (изолированная форма ФП). Прогнозируется, что к 2050 году случаи ФП увеличатся более чем на 60% [3].

ФП классифицируется следующим образом [4]:

- Впервые возникший эпизод ФП;
- Пароксизмальная – приступ ФП длится не более 7 дней (обычно менее 48 часов) и спонтанно восстанавливается в синусовый ритм (рис. 1);
- Персистирующая – если ФП длится более 7 дней, включая эпизоды пароксизмов;
- Длительно персистирующая – если ФП продолжается более 1 года и принята стратегия контроля ЧСС, без восстановления синусового ритма;
- Постоянная форма ФП – если проводилась не-

успешно или вовсе не проводилась никакая кардиоверсия с целью восстановления СА-ритма.

Фибрилляция сердца связана с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые способствуют развитию и поддержанию аритмии. К ним относятся [5]:

- Артериальная гипертензия;
- СН II-IV функционального класса по NYHA;
- Приобретённые пороки (чаще митральные) клапанов сердца;
- Врождённые пороки сердца (дефект межпредсердной перегородки, желудочек, операция Маастарда при транспозиции крупных артерий, операция Фонтейна);
- Кардиомиопатии (особенно дилатационная);
- Ишемическая болезнь сердца – встречается у 20% больных ФП;
- Воспаление (перикардит, миокардит);
- Опухоль сердца (миксома, ангиосаркома).

Также существуют факторы риска, не связанные с патологией сердца. К ним относятся гипертиреозидизм, ожирение, сахарный диабет, ХОБЛ, апноэ во сне, хроническая болезнь почек [6]. Также, ФП может возникнуть при чрезмерном употреблении алкоголя и хирургической операции на сердце.

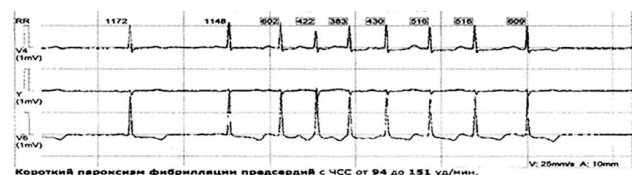
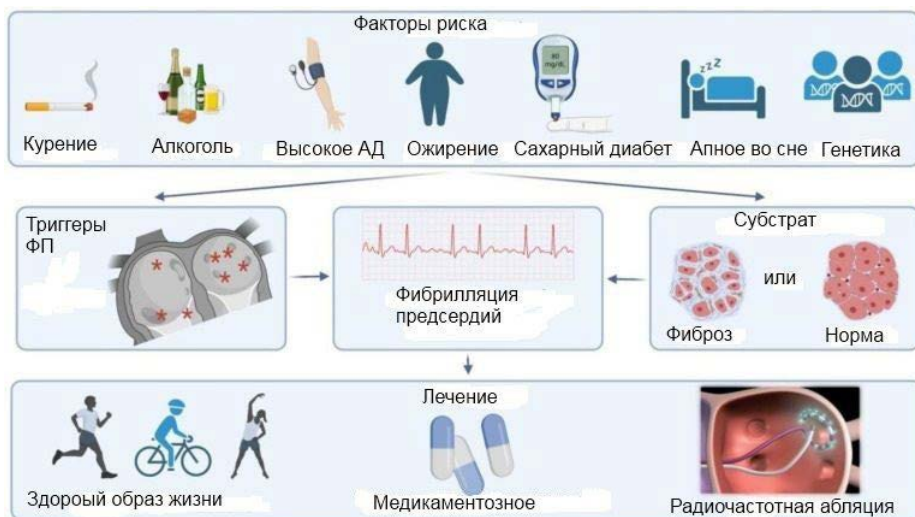


Рис. 1. Пароксизм фибрилляции предсердий.



**Рис. 2. Факторы риска развития ФП и лечение**

Наличие ФП у близких родственников пациента в анамнезе, может увеличить риск развития ФП. Исследование более 2200 пациентов с ФП показало, что 30% из них имеют родителей с ФП. Различные генетические мутации могут быть ответственны за развитие ФП [7].

Неорганизованные сокращения предсердий при ФП приводят к снижению ударного объема и сердечного выброса на 20-30%. Значительное снижение выброса происходит в случаях диастолической дисфункции, при которой сокращение предсердий вносит больший вклад, чем обычно, в диастолическое наполнение левого желудочка [8].

Основные патофизиологические пути, ведущие к возникновению и сохранению ФП, включают триггеры, аномальные предсердные субстраты, нейрогормональную гиперактивацию и генетическую предрасположенность (рис. 2).

### Механизм развития ФП, предложенный зарубежными исследователями

Преждевременные предсердные экстрасистолы, являются основными триггерами механизма, которые преобразуют синусовый ритм в ФП (рис. 3). Согласно проведенному исследованию Haïssaguerre М. и др. авторами, подавляющее большинство эктопических очагов предсердий, берут начало в клетках легочных вен (ЛВ). Миокардиальные рукава (так называемые участки миокарда, распространяющиеся из сердца в сосуды). Мышечный слой сосудов ЛВ отличается от миокарда сердца, при этом он способен к собственной электрической активности и, по-видимому, обладает специфическими свойствами, которые отличаются от свойств остальных предсердных миоцитов с точки зрения клеточной электрофизиологии, анатомических характеристик и структур миофибрилл [9]. Многочисленные исследователи подтвердили результаты Haïssaguerre, а также определили дополнительные эктопические триггерные местоположения, например, верхняя

полая вена и вена Маршалла, исследователи Enriquez и др. авторы [10]. Со временем, процедура, включающая абляционную изоляцию ЛВ, произвела революцию в этой области и стала общепризнанным золотым стандартом для предотвращения возникновения и поддержания ФП.

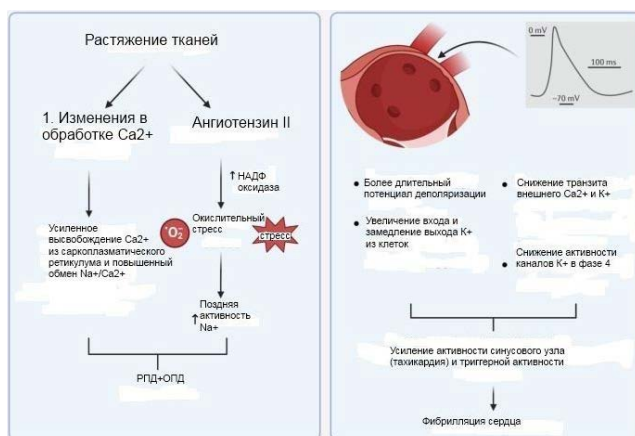
Аритмогенез имеет предрасположенность к миоцитам ЛВ, из-за их характеристик потенциала действия, что делает их более восприимчивыми к усилению автоматизма и триггерной активности [11].

Принято считать, что ускорение преддеполяризации в 4 фазе (период диастолы), приводит к усилению автоматизма СА-узла, достигая более раннего порога и повышенной автоматической скорости. С другой стороны, замедление постдеполяризации, является результатом внутриклеточной перегрузки Ca<sup>2+</sup>. В этом процессе перегруженный кальцием саркоплазматический ретикулум (внутриклеточная молекула-посредник) выделяет Ca<sup>2+</sup> в диастолу, активирует зависимые от них деполяризующие токи (такие, как поток обмена Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>) и впоследствии, производит транзитный входящий поток, который провоцирует деполяризацию мембраны клетки. Отсроченная постдеполяризация (ОПД), достигает своего порога и возникает пассивный эктопический потенциал действия. В свою очередь, ранняя постдеполяризация (РПД), возникает из-за непропорционального удлинения потенциала действия, вызванного: потерей реполяризующих потоков K<sup>+</sup>; чрезмерно поздним потоком Na<sup>+</sup>; реактивацией потоков Ca<sup>2+</sup>, которые вызывают вторичные аритмические деполяризации [12].

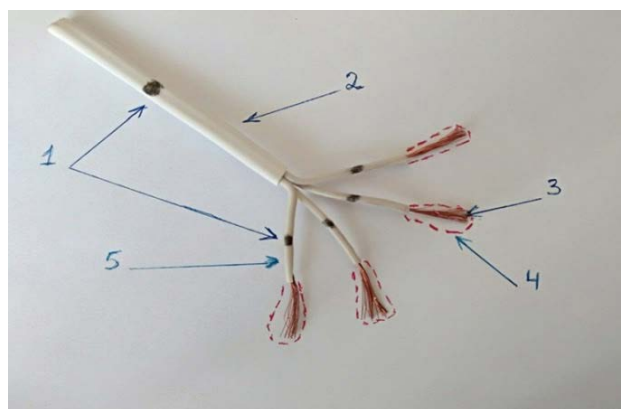
Какой же важнейший стимул провоцирует преждевременные предсердные сокращения в легочных венах? Это основные сопутствующие заболевания сердца, такие как: гипертония, кардиомиопатия, некроз, связанный с ИМ, сахарный диабет, застойная СН и старение клеток (возраст), приводят к изменению эластичных свойств левого предсердия и впоследствии увеличивают давление в ЛВ [13]. Важным в этом патофизиологическом каскаде является растяжении ткани миокарда, которое может ускорить постдеполяризацию и, таким образом, повысить эктопическую активность. Этому способствуют повышенное выделение Ca<sup>2+</sup> из саркоплазматического ретикулума и ускоренный обмен Na<sup>+</sup>/



**Рис. 3. Пример триггерной активности, экстрасистола спровоцировала ФП**



**Рис. 4. (Слева) Механизм, объясняющий, как растяжение ткани способствует развитию предсердных экстрасистол, в основном через РПД и ОПД. (Справа) Определенные электрофизиологические свойства ЛВ, делают их более вероятными источниками предсердных эктопических сокращений**



**Рис. 5. Примерная модель «антиокислительного барьера», допустим, что это проводящий путь Бахмана, 2-5 – соединительнотканная оболочка и 4 – Т-клетки. 1 – эктопические узлы (1 дистальный и 4 проксимальных), 3 – внешние волокна Пуркинью. предсердных экстрасистол, в основном через РПД и ОПД. (Справа)**

Ca<sup>2+</sup>, особенно в условиях β-адренергической стимуляции. Кроме того, ангиотензин II, аналогичным образом способствует повышению обработке Ca<sup>2+</sup> в клетке, активируя никотинададениндинуклеотидфосфат (НАДФ) оксидазу в Т-клетках, что является значимым фактором при внутриклеточном окислительном стрессе. Известно, что НАДФ-оксидаза генерирует активные формы кислорода (АФК) – супероксид, O<sub>2</sub><sup>-</sup>. В свою очередь, продукты АФК вызывают РПД и ОПД в качестве пусковой активности, посредством усиления поздних потоков Na<sup>+</sup>. Ангиотензин II и АФК усиливают выработку Ca<sup>2+</sup>, что вызывает повышенную сократимость предсердий и зависимую электростимуляцию клеток. Последующее изменение внутриклеточного баланса кальция, способствует РПД. Активация НАДФ-оксидазы, усиливает выработку Ca<sup>2+</sup>, при этом подавляя выводящую функцию потока Ca<sup>2+</sup>, что способствует замедлению длительность потенциала действия (ДПД) и развитию ФП [14] (рис. 4).

### Механизм развития ФП, предложенный российскими исследователями

Российские исследователи Хабчабов Р.Г и Махмудова Э.Р. [15,16], представили свой механизм развития трепетания и фибрилляции, как предсердий, так и желудочков. Структурная патология сердца при ССЗ: острая ишемия и инфаркт миокарда (ИМ); склеротическая и постинфарктная СН; кардиомиопатия и пороки сердца с гипертрофиями и дилатациями; миокардит; перикардит и т.д. Все эти патологические процессы в миокарде приводят к ремоделированию миокарда с повреждением проводящих путей сердца и активацией эктопических узлов, вследствие окислительного стресса.

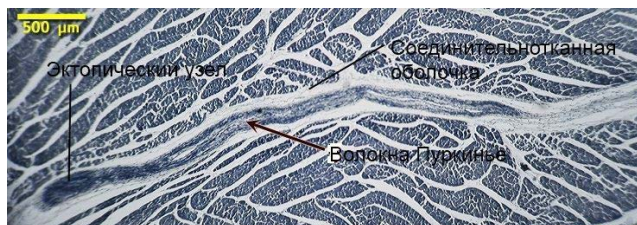
Они считают, что в сердце существует «антиокислительный барьер», который «изолирует» эк-



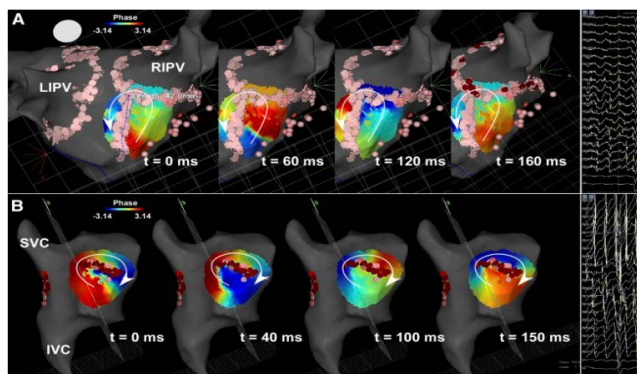
**Рис. 6. Расположение клеток Пуркинью (гистология) [17].**

топические узлы и проводящие пути от миокарда. «Антиокислительный барьер» состоит из соединительнотканной оболочки и Т-клеток. Изоляционная соединительнотканная оболочка начинается от СА-узла и доходит до волокон Пуркинью предсердий, а внешняя часть волокон Пуркинью, которая не имеет соединительнотканной оболочки, как раз и проводит электричество на миокард, но их обволакивают антиокислительные Т-клетки, которые описал исследователь Пуркинью (рис.5).

Пуркинью считал, что главная функция Т-клеток – «переходная», проводить электричество от волокон Пуркинью к миокарду. Но исследователи Хабчабов Р.Г и Махмудова Э.Р. уверены, что главная функция Т-клеток, это создание антиокислительного барьера для проводящих путей сердца. Они считают, что на момент открытия исследователем Пуркинью Т-клеток, не существовало понятие – «окислительный стресс» миокарда. Тогда бы, Пуркинью понял,



**Рис. 7. Строение проводящего пути сердца (гистология) [18].**



**Рис. 8. Вращательные волны микро re-entry, локализованные в предсердиях человека, и их абляция. (А) Повторяющаяся вращательная активность, извилистой сингулярности на дне левого предсердия. Линия абляции (розовые точки) пересекает распределение точки сингулярности вплоть до правой легочной вены. (В) Вращательные волны микро re-entry в боковой стенке правого предсердия. Линия абляции (розовые и красные точки) пересекает точки сингулярности на боковой стенке правого предсердия. Соответствующая запись отображается с правой стороны. IVC – нижняя полая вена; LIPV – левая нижняя легочная вена; RIPV – правая нижняя легочная вена; SVC – верхняя полая вена [19].**

что существует «антиокислительный барьер», состоящий из Т-клеток (рис. 6) и соединительной ткани.

Следовательно, у проводящих путей сердца, есть свой кислотно-щелочной баланс (рН). Какой именно рН, исследователи не знают, но считают, что значительное и длительное повреждение «антиокислительного барьера», приводит к постоянной форме ФП.

Гистологическое исследование показывает, что волокна Пуркинье отделены от миокарда и эндокарда субэндокардиальным слоем. Субэндокардиальный слой содержит сосудистые структуры, эластические и коллагеновые (основной компонент большинства видов соединительной ткани тяжи), фибробласты и является продолжением миокарда, что и есть соединительная оболочка внутренней части волокон Пуркинье (рис. 7).

Теперь обратите внимание на 3D-визуализацию сердца с помощью МРТ-сканирования во время абляции (рис. 8), на ней видно, что прижигаются проводящие пути, с очагами эктопии. Но в описании рисунка указывается, что прижигаются места вра-

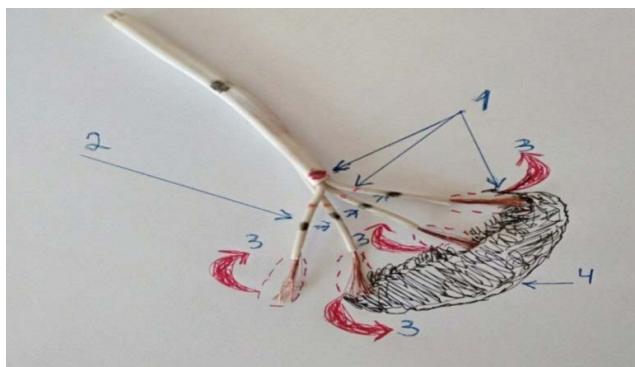
щательных волн микро re-entry.

Проводящие пути сердца имеет собственную кислотно-щелочную среду (рН) и если происходит повреждение антиокислительного барьера, то миокардиальная межклеточная жидкость, которая содержит большое количество ионов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> при окислительном стрессе, начинает проникать к дистальным эктопическим узлам. Такая гиперкислотность приводит к раздражению эктопических узлов и развитию ФП (рис. 9).

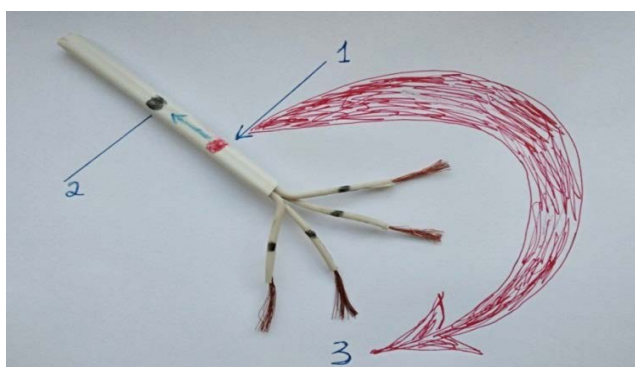
В некоторых случаях, повреждение соединительнотканной изоляционной оболочки «антиокислительного барьера», может быть значительным и располагаться в проксимальном отделе проводящих путей. В этом случае, произойдет окисление одного проксимального эктопического узла, а большая часть электрического импульса будет выбрасываться на миокард, минуя нижерасположенные проводящие пути и волокна Пуркинье. Такой процесс сформирует в миокарде большую волну макро re-entry и это будет – трепетание сердца (рис. 10).

Соответственно, на ЭКГ мы увидим большие волны F трепетания предсердий (рис. 11). В последующем, когда окисление дойдет и до дистальных эктопических узлов, то трепетание предсердий перейдет в ФП.

Многие исследователи сходятся во мнении, что пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (ПНТ) (рис. 12) и трепетание предсердий – это один и тот же вид аритмии. Обратите внимание на рисунок 10 и 11, разница очевидна. Только исследователи Хабчабов Р.Г. и Махмудова Э.Р. смогли объяснить эту разницу. Повреждение «антиокислительного барьера» в проксимальном отделе проводящих путей предсердий, может быть незначительным, в виде трещины. В таком случае, окислится только один эктопический узел и на ЭКГ появится ПНТ, при этом электричество пойдет своим путем до конечной части дистальных волокон Пуркинье. А при трепетании предсердий, как можно увидеть на рисунке 9, происходит то же самое, но вместо трещины проводящих путей, образуется большое повреждение. В таком случае, электрический импульс не будет или будет, но слабо доходить до конечной части дистальных волокон Пуркинье, большая его часть, будет выбрасываться сразу в миокард предсердий через большое повреждение! Зачем электрическому импульсу мучиться и двигаться по проводящим путям, которые разветвляются и постепенно сужаются, да еще и имеют препятствия в виде дистальных эктопических узлов, сквозь которые тоже надо проходить? При этом, разница в частоте предсердных сокращений между ПНТ и трепетанием предсердий очевидна, это примерно 100 ударов, в пользу трепетания. Эта разница обусловлена тем, что свободный выброс электрического импульса на миокард через большое повреждение при трепетании предсердий, значительно ускоряет трансмембранный потенциал действия и укорачивается потенциал покоя, чем при ПНТ! Соответственно, небольшая трещина



**Рис. 9. Примерная модель повреждения дистального «антиокислительного барьера» при некрозе миокарда с развитием ФС, 1 – соединительнотканная оболочка и Т-клетки. 2 – дистальные очаги эктопии (4 черные точки). 3 – волны микро re-entry. 4 – очаг некроза миокарда.**



**Рис. 10. Примерная модель повреждение проксимального «антиокислительного барьера» при развитии трепетания, 1 – соединительнотканная оболочка. 2 – один проксимальный эктопический узел и 4 дистальные. 3 – волна макро re-entry.**

проводящего пути сердца при развитии НПТ, всегда хорошо саморегенерируется, поэтому это вид аритмии никогда не бывает длительным, тем более постоянным!

Отличительной особенностью российских исследователей от зарубежных в том, что Хабчабов Р.Г. и Махмудова Э.Р. акцентируют свое внимание на структурные изменения сердца с повреждением «антиокислительного барьера» проводящих путей. Кроме того, только их механизм может объяснить причину появления большой круговой волны макро-re-entry при трепетании предсердий. Упрекнуть зарубежных исследователей есть за что, например, они указывают на миоциты, но не они вырабатывают электричество, это прерогатива пейсмекерных Р-клеток. Тем более, не существует «особых свойств миоцитов вокруг ЛВ», они не могут, отличаются от остальных свойств миокарда! Но можно согласиться с тем, что перегрузка давлением в ЛВ, приводит к перерастяжению миокардиальной ткани. Для этого существует пословица: «Где тонко, там и рвется». Обратите внимание на рисунок 13, как проводящие электричество пути огибают сосуды сердца.

## Структурные изменения миокарда

Помимо триггерной составляющей в развитии ФП, патологические процессы миокарда не менее важны. Структурные и электрофизиологические аномалии предсердий способствуют длительности ФП.

Для развития ФП должны произойти структурные изменения сердца, причем эти изменения не всегда связаны с патологическими процессами в миокарде, будь то ИМ, гипертрофия, дилатация миокарда и т.д. Структурные изменения сердца могут быть физиологическими, вследствие временной, но значительной гемодинамической перегрузки миокарда предсердий или крупных сосудов входящих и выходящих из сердца, таких как, ЛВ, легочная артерия, полые вены и аорта.

К примеру, у пациента серьезное бронхолёгочное заболевание, которое приводит к гемодинамической перегрузке в лёгочной артерии и полостях правых отделов сердца, такой процесс может привести к перерастяжению миокарда и повреждению проводящих электричество путей и «антиокислительного барьера» с развитием аритмии. Или, к примеру, при коарктации аорты, просвет сосуда сужается. В результате давление в аорте и её ветвях выше места сужения повышается, а в нижележащих снижается. Это такой же фактор развития повреждения проводящих электричество путей и «антиокислительного барьера» с развитием аритмии. Врожденные и приобретенные пороки сердца, гипертония и множество других заболеваний, приводят к структурным изменениям миокарда.

## Роль нервной системы в развитии ФП

Нарушение автономной иннервации сердца и развитие ФП, тесно связаны между собой [36]. К примеру, известно, что на фоне слабости СА-узла, может возникнуть пассивная гетеротопия вследствие холинергической активности, существует даже такой синдром, как «тахи-бради» с развитием любого вида аритмии, включая НПТ и ФП. При значимой В-адренергической активности, можно наблюдать длительную тахикардию, особенно при гипертиреозе, заболевании почек и надпочечников. В различных экспериментальных исследованиях, В-адренергическую и холинергическую стимуляцию в течение десятилетий использовали для провоцирования ФП, также было выявлено, что тахистолитическая форма ФП связана с симпатической гипериннервацией. Парасимпатический гипертонос при дилатации предсердий и фиброзе миоцитов, способствует развитию ФП [37].

Конечно, активность симпатической или парасимпатической нервной системы напрямую не влияет на повреждение проводящих путей сердца, но в сочетании с заболеваниями сердца и наличием структурных изменений, даже в виде гемодинамической перегрузки.

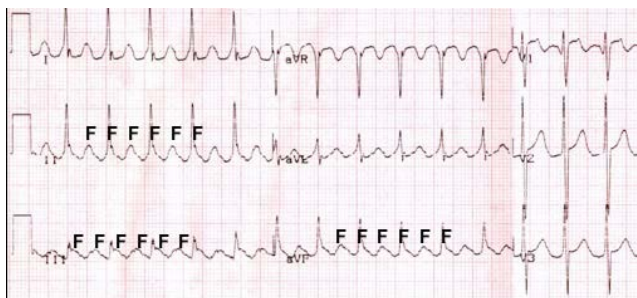


Рис. 11. ЭКГ, трепетание предсердий, правильная форма, F волны.

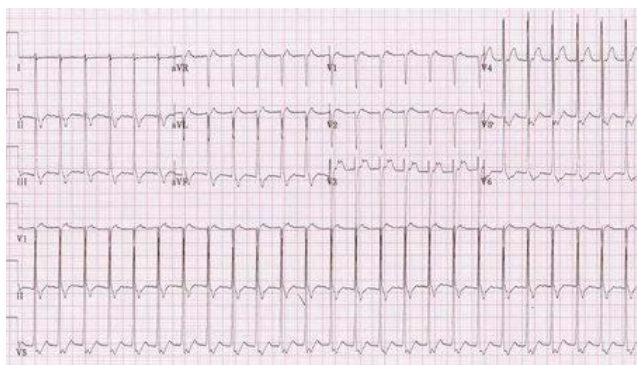


Рис. 12. ЭКГ, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия.

## Жировая ткань как причина и механизм развития ФП

Если человек ведёт малоподвижный образ жизни, то у него гораздо больше шансов иметь жировое сердце. Например, у спортсменов минимальное количество перикардиального жира.

Перикардиальная жировая ткань – она расположена между висцеральным перикардом и эпикардом, которые тесно связаны между собой, между двумя ними нет четкой промежуточной фасции. А внутримиекардиальная жировая ткань отделена от перикардиального жира висцеральным перикардом, там жир образуется при различных ССЗ, например при аритмогенной дисплазии. Перикардиальный и эпикардиальный жир, развиваются из бурой жировой ткани, по своему происхождению являются висцеральным жиром. Небольшое количество белой жировой ткани, можно обнаружить в атриовентрикулярных и межжелудочковых бороздах сердца. Перикардиальный жир обладает паракринными свойствами – стимулирует высвобождение воспалительных медиаторов, включая ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, которые способствуют локальному воспалению и, впоследствии, развитию фиброзу миоцитов [38]. В исследовании сердца во Фрамингеме, в котором использовалась когорта людей среднего и пожилого возраста, было отмечено, что большие объемы перикардиального жира влияют на развитие ФП. Эта связь оставалась значимой даже после корректировок клинических факторов риска ФП, включая индекс массы тела, СН и ИМ [39]. Таким образом, ожирение было предложено в качестве фактора, способствующего росту распространенности

ФП в западных странах.

Потеря избыточной массы тела, считается эффективной целью для снижения риска развития ФП. Исследование LEGACY показало, что долгосрочная потеря веса приводит к шестикратному уменьшению риска развития ФП [40].

## Синдром «обструктивное апноэ сна» в развитии ФП

Остается недостаточно изученной причиной развития ФП при обструктивном апноэ сна (ОАС). Раннее распознавание этого клинического состояния и лечение с помощью СИПАП-терапии (искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением), уникальный метод коррекции остановок дыхания во сне, не лечит ФП. Известно, что при выполнении пробы Вальсальвы, происходит задержка дыхания, что повышает внутригрудное давление и увеличивается сердечный выброс крови, как в предсердия, так и аорту с повышением артериального давления (АД). Однако за этим следует резкое снижение АД из-за нарушенного венозного возврата в правые камеры сердца, вследствие высокого внутригрудного давления. С другой стороны, когда эпизод апноэ заканчивается и дыхание восстанавливается, внутригрудное давление нормализуется и значительно увеличивается сердечный выброс, что приводит к повышению АД. В то же время, сам эпизод апноэ вызывает гипоксию и гиперкапнию, что приводит к симпатической стимуляции и автономной дисрегуляции. Значительные колебания пред- и постнагрузки, связаны с вышеупомянутым резким сдвигом сердечного выброса. Сочетание всех этих факторов, способствует артериальной гипертензии и повышенному напряжению стенки левого предсердия, окислительному стрессу и воспалению [41].

## Алкоголь как причина развития ФП

Считается, что умеренное потребление алкоголя, оказывает благотворное влияние, в основном из-за его антиоксидантных свойств. Однако, чрезмерное

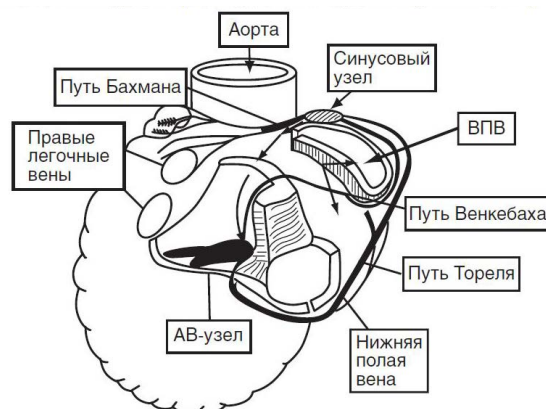


Рис. 13. Проводящие электричество пути тесно обгибают сосуды сердца. ВПВ – верхняя полая вена.



**Рис. 14. Примерная модель. Небольшой разрыв изоляционной оболочки проводящего пути.**

и хроническое употребление алкоголя может оказать влияние на развитие ФП.

Как правило, развитие ФП, не связано по времени с употреблением и острой фазой алкогольной интоксикации, но может возникнуть позже, в период «похмелья», длительной интоксикации. Чрезмерное употребление алкоголя,

несомненно, активирует симпатический каскад, включая увеличение частоты сердечных сокращений и снижение вариабельности сердечного ритма. Алкоголь, как мощный триггер ФП, оказывает токсическое воздействие на целостность клеток миокарда, поскольку он вызывает острое повреждение клеток и окислительный стресс.

К тому же, в период похмелья, человек обезвоживается, поскольку алкоголь оказывает выраженное мочегонное действие. Антидиуретические гормоны и альдостерон высвобождаются для компенсации действия алкоголя, этот процесс приводит к дисбалансу электролитов и способствует развитию тахикардии. Более того, вследствие клеточноструктурных механизмов, происходит увеличение окислительного стресса, растяжение левого предсердия и, как следствие, фиброз миоцитов [42].

## Генетическая предрасположенность к развитию ФП

Считается, что в 40% случаев, ФП может передаваться по наследству. Когда такое происходит, говорят о семейной мерцательной аритмии [43]. Каскад мутаций в семействе генов калиевых каналов, может привести к развитию ФП. Например, мутации KCNQ1 приводит к усиленному влиянию на медленный калиевый поток, что увеличивает реполяризующие потоки  $K^+$ , сокращает длительность потенциала действия (ДПД) и рефрактерный период предсердий, это в свою очередь, делает клетки восприимчивыми к деполяризации, с развитием аритмий предсердий, в том числе ФП. Аналогичным образом, мутации в генах KCNE1, KCNE2, KCNE3 и KCNE5, оказывают эффекты усиления влияния на медленный  $K^+$  поток [44].

С другой стороны, в нескольких исследованиях описаны мутации генов, связанных с потерей функции влияния на калиевые каналы, выявленные у лиц с ранним началом пароксизмов ФП. Это подразумевает, что и продление рефрактерного периода с замедлением ДПД, также может вызывать ФП. Это объясняет, почему удлинение дисперсии QTc связано с повышенным риском ФП [45].

Кроме того, мутация генов субъединицы натриевого канала, являются важным фактором в развитии семейной ФП. Было выявлено шесть вариаций

генов  $Na^+$ -каналов: SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A и SCN10A. Как вариации потери функции натриевого канала, так и вариации усиления функции, что может способствовать развитию ФП [46, 47, 48].

Однако, не только генные мутации, связанные с нарушением работы ионных каналов приводят к ФП. Нормальные гены GATA4, GATA5 и GATA6 могут участвовать в кардиогенезе (*момент зарождения и процесс развития сердца*), кодируя «факторы транскрипции» (белки, контролирующие процесс синтеза матрикса РНК), и другие виды РНК на матрице ДНК, путём их связывания со специфичными участками. Мутации в этих генах, могут быть связано с повышением эктопической активности и образованием волн микро- re-entry в предсердиях, что предрасполагает к развитию ФП [49, 50].

Существует еще несколько генов Nkx2.5 и PITX2, мутация которых может способствовать формированию аритмогенного фактора [51].

Закljučая итог генетической теории развития ФП, становится понятно, что на развитие мерцательной аритмии может влиять мутация нескольких групп генов. Мутация даже в одной группе генов, может активировать выше упомянутый патологический каскад с развитием ФП.

## Связь ФП с инфарктом миокарда

ИМ – это процесс гибели миокарда с образование патологического субстрата в сердца. Гибель миокарда с проводящими путями и эктопическими узлами, может способствовать развитию ФП, но не у каждого пациента с ИМ. Существует много исследований, где авторы пишут, что «зона между здоровым и наркотизированным миокардом», является местом развития аритмии, включая фибрилляцию сердца, но внятно объяснить, почему так происходит, не могут. Дело в том, что зона распространения некроза может повредить «антиокислительный барьер», но не привести к гибели эктопических узлов, в этом случае произойдет гиперокисление и «зона между здоровым и наркотизированным миокардом» станет источником аритмии!

Степень выраженности воспаления миокарда при остром ИМ, является определяющим фактором развития ФП. Воспаление миокарда влечёт за собой повышение уровня ИЛ-6, который провоцирует экспрессию MMP 2 (это одна из протеиназ внеклеточного матрикса человека, способная разрушать белки). Такой процесс приводит к анатомической перестройке миокарда предсердий, и уязвимости его для развития ФП [52]. Голдберг и соавт., включили в своё исследование 2596 пациентов с первичным острым ИМ и ФП, которым своевременно провели тромболизис. В исследование отмечено, что частота развития ФП снизилась с 18% до 11% [53].



**Рис. 15. Примерная модель. Значительный разрыв изоляционной оболочки проводящего пути.**

## Открытое овальное окно и ФП

Следующая группа пациентов, у которых может появиться ФП, состоит из людей, перенесших операцию по закрытию *открытого овального окна (ООО)* (это межпредсердный дефект, который не закрылся после рождения).

В двух недавно проведенных рандомизированных исследованиях было продемонстрировано превосходство оперативного закрытия *ООО* над антиагрегантной терапией у пациентов с инсультом криптогенного (причина образования остаётся неясной) характера. Частота развития ФП в этих исследованиях достигла 4,6% и 6,6%, соответственно. Возникновение ФП зависело от вида имплантируемого материала для закрытия *ООО*, а отношение рисков колебалось от 2,1 до 14,6. Интересно то, что большая часть эпизодов ФП (83%), развились в течение 1,5 месяцев после операции. Эпизоды ФП развивались на фоне симптоматической активности или бессимптомно. В этих исследованиях пожилой возраст, мужской пол и размер закрытия левого предсердия > 25 мм, были независимыми предикторами возникновения ФП. Еще один интересный факт в том, что большая часть эпизодов ФП (59%) проходили в течение 2 недель [54, 55]. Этот факт указывает на существование обратимого механического эффекта, и он подтверждает существование «антиокислительного барьера». Операция по закрытию *ООО* приводит к повреждению проводящих путей предсердий и в течение 1,5 месяцев наблюдаются эпизоды ФП, по мере рубцевания и заживления оперативного повреждения, СА ритм восстанавливается. Если же, повреждение проводящих путей было значительным, то ФП переходит в постоянную форму.

## ФП после кардиохирургического вмешательства

Послеоперационная ФП – это вновь *возникающая фибрилляция предсердий в течение 30 дней после операции*, она развивается у 20-50% пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию и у 2% пациентов, перенесших операции по внесердечным причинам [56,57]. По различным оценкам, примерно у 20-30% пациентов перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), диагностируется ФП [58].

В некоторых случаях, воспалительный ответ во время операции может играть причинную роль в механизме послеоперационной ФП. Использование искусственного кровообращения (ИК) в кардиохирургии, нередко вызывает синдром системного воспалительного ответа (ССВО). Контакт крови с внутренними частями аппарата ИК, сама операционная травма, реперфузионное повреждение и активация комплемента, являются возможными воспалительными факторами миокарда [59]. В частности, ИК способствует высвобождению провоспалительного ИЛ-8 и ФНО. Выявлено, что уровень ИЛ-6 бывает ниже, при АКШ, когда ИК не используется [60]. Окислительный стресс, играет важную роль в развитии ФП после операции на сердце. Исследования показали, что активность НАДФН-оксидазы, как главного источника АФК в предсердиях, связано с высоким риском послеоперационной ФП [61].

Кроме того, целостность перикардиальной барьерной мембраны, окружающей сердце, нарушается во время операции на сердце. В результате чего, перикардиальная жидкость, содержащая высокую концентрацию окисленного гемоглобина, а также повышенный уровень нейтрофилов и моноцитов, увеличивают окислительный стресс в перикардиальном пространстве. Все эти процессы приводят к электромеханической диссоциации, которые являются движущими силами развития ФП [62].

Также, электролитические нарушения (гипомагниемия и гипокалиемия) являются частыми процессами в периоперационных и послеоперационных ситуациях, и они способствуют возникновению ФП. Гипомагниемия является предиктором постоперационного развития ФП, поскольку низкие уровни магния усиливают автоматизм предсердной ткани. Гипокалиемия приводит к клеточной гиперполяризации, усилению автоматизма и повышению потенциала покоя, что также может способствовать развитию послеоперационной ФП [63].

Наконец, все вышеописанные процессы, приводят к тем же структурным изменениям миокарда, что и при операции по закрытию *ООО* – повреждению «антиокислительного барьера» проводящих путей сердца, окислению эктопических узлов и развитию ФП.

## Заключение

Растущая распространенность ФП в развивающихся странах и большие вложения денег в фарма-

цветические компания, должны обеспечить успех в открытии новых препаратов, которые нацелены на конкретные механизмы развития ФП или рецидивы аритмии. Только глубокое и полное понимание механизмов, участвующих в развитии ФП, позволит нам разработать более специфическую профилактику и лечение этого изнурительного, а иногда и смертельного недуга.

К сожалению, не все механизмы развития ФС учитываются, к примеру, есть новая теория, предложенная исследователями Хабчабовым Р.Г. и Махмудовой Э.Р. о повреждении «антиокислительного барьера» проводящих путей сердца. Если предположить, что может произойти небольшой разрыв изоляционной оболочки проводящего пути, как это показано на рисунке 14, то такое повреждение может самогенерироваться, а в течение периода рубцевания, наблюдается пароксизмальная и персистирующая ФП. Но если, повреждение изоляционной оболочки проводящего пути будет более серьезным, как на рисунке 15, то ФП будет длительной – постоянная форма.

Исследователи Хабчабов Р.Г. и Махмудова Э.Р. считают, что пациентам с впервые возникшей ФП, необходимо добавлять репаративную и антиагрегационную терапию, для ускорения регенерации тканей в поврежденных участках сердца, которая поможет организму восстановить целостность проводящих путей сердца.

### Литература

- Dong XJ, Wang BB, Hou FF, Jiao Y, Li HW, Lu SP, et al. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2019. *Eurpace* 2023;25:793-803. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpace/ekac237>
- Hu D, Barajas-Martinez H, Zhang ZH, Duan HY, Zhao QY, Bao MW, et al. Advances in basic and translational research in atrial fibrillation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2023;378: 20220174. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0174>
- Tsigkas G., Apostolos A., Despotopoulos S., Vasilagkos G., Kallergis E., Leventopoulos G., Mplani V., Davlouros P. Heart failure and atrial fibrillation: New concepts in pathophysiology, management, and future directions. *Heart Fail. Rev.* 2022;27:1201-1210. doi:10.1007/s10741-021-10133-6.
- Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pac Clin Electrophysiol* 2020;43:133-145. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.13825>
- Mason FE, Pronto JRD, Albusini K, Maack C, Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2020;115:72. doi: <https://doi.org/10.1007/s00395-020-00827-7>
- Rebecchi M, Fanisio F, Rizzi F, Politano A, De Ruvo E, Crescenzi C, et al. The autonomic coumel triangle: a new way to define the fascinating relationship between atrial fibrillation and the autonomic nervous system. *Life (Basel)* 2023;13:1139. doi: <https://doi.org/10.3390/life13051139>
- Haisaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Mouroux A.L., Métayer P.L., Clémenty J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N.Engl. J. Med.* 1998;339:659-666. doi: 10.1056/NEJM199809033391003.
- Gao Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, et al. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1523-1534. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.052>
- Haisaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Mouroux A.L., Métayer P.L., Clémenty J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N.Engl. J. Med.* 1998;339:659-666. doi: 10.1056/NEJM199809033391003.
- Andres Enriquez 1, Diego Conde, Wilma Hopman, Ignacio Mondragon,

Pablo A Chiale, Antoni Bayés de Luna, Adrian Baranchuk. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther.* 2014 Apr;32(2):52-6. doi: 10.1111/1755-5922.12063.

- Nakatani Y, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tsujino Y, Kinugawa K. Epicardial adipose tissue affects the efficacy of left atrial posterior wall isolation for persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2020;36:652-659. doi: <https://doi.org/10.1002/joa3.12359>
- Nattel S. Atrial Electrophysiology and Mechanisms of Atrial Fibrillation. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003;8(Suppl. 1):S5-S11. doi: 10.1177/107424840300800102.
- Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E., Guarda E., Zhou G., Sriram K. Myocardial fibrosis: Role of angiotensin II and aldosterone. *Angiotensin Heart.* 1993;88:107-124. doi: 10.1007/978-3-642-72497-8\_8.
- Harada M., Van Wagoner D.R., Nattel S. Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. *Circ. J.* 2015;79:495-502. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0138.
- Khakhbabov R. G., Makhmudova E. R. Antiarrhythmic effect of antioxidants in patients with atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2016 30;8(6):40-44. doi: 10.4022/yajfib.1360.
- Хабчабов Р.Г., Махмудова Э.Р., Джанбулатов М.А. Влияние антиагрегационной терапии на аритмию у больных с острым инфарктом миокарда после чрескожного транслюминального коронарного вмешательства. *Актуальные проблемы медицины.* 2021. – №2(44). – С. 174-182. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-2-174-182.
- Parameswaran R., Voskoboinik A., Gorelik A., Lee G., Kistler P.M., Sanders P., Kalman J.M. Clinical impact of rotor ablation in atrial fibrillation: A systematic review. *Eurpace.* 2018;20:1099-1106. doi: 10.1093/eurpace/eux370.
- Kistler P. M., Chieng D., Sugumar H., Ling L. H., Segan L., Azopardo S., Al-Kaisy A., Parameswaran R., Anderson R. D., Hawson J., et al. Effect of Catheter Ablation Using Pulmonary Vein Isolation With vs Without Posterior Left Atrial Wall Isolation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation The CAPLA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329:127-135. doi: 10.1001/jama.2022.23722.
- Moe G.K., Abildskov J.A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am. Heart J* 1959;58:59. doi: 10.1016/0002-8703(59)90274-1.
- Allessie M.A., de Groot N.M., Houben R.P., Schotten U., Boersma E., Smeets J.L., Crijns H.J. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: Longitudinal dissociation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2010;3:606-615. doi: 10.1161/CIRCEP.109.910125.
- Jalife J., Berenfeld O., Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002;54:204-216. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00223-7.
- Vijesurendra R.S., Casadey V. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart.* 2019;105:1860-1867. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267.
- Tunkhan A.S. Association between oxidative stress and atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14:1849-1855. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.07.028.
- Rahmutula D., Marcus G.M., Wilson E.E., Ding C.H., Xiao Y., Paquet A.C. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor-beta1. *Cardiovasc. Res.* 2013;99:769-779. doi: 10.1093/cvr/cvt074.
- Tan AI, Zeitbaum P. Atrial fibrillation and atrial fibrosis. *Cardiovasc. Pharmacol.* 2011;57:625-629. doi: 10.1097/FZHS.0b013e3182073s78.
- Harada M., Luo X., Qi X.Y., Tadevosyan A., Maguy A., Ordob B., Ledoux J., Kato T., Naud P., Voigt N., et al. Transient Receptor Potential Canonical-3 Channel-Dependent Fibroblast Regulation in Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2012;126:2051-2064. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121830.
- Ho E., Galougahi K.K., Liu C.C., Bhandi R., Figtree G.A. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research practice. *Redox Biol.* 2013;1:483-491. doi: 10.1016/j.redox.2013.07.006.
- Sagris M., Vardas E.P., Theofilis P., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Tousoulis D., Antonopoulos, Evangelos Oikonomou and Dimitris Tousoulis Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:6. doi: 10.3390/ijms23010006.
- Zaidi Y., Aguilar E.G., Troncoso M., Ilatorskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. Immune regulation of cardiac fibrosis post myocardial infarction. *Cell Signal.* 2021;77:109837. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109837.
- Dumitriu I.E., Dimou P., Kaur S., Dinkla S., Kaski J.C., Camm A.J. Increase in inflammatory T cell subsets in atrial fibrillation: The missing link underlying inflammation in AF. *Eur. Heart J.* 2020;41(Suppl. 2):ehaa946.3692. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.3692.
- Murray D.B., McLarty-Williams J., Nagalla K.T., Janicki J.S. Trypsinase actinates isolated adult cardiac fibroblasts via protease actinated receptor-2 (PAR-2). *J. Cell Commun. Signal.* 2012;6:45-51. doi: 10.1007/s12079-011-0146-y.
- Shiota N., Jin D., Takai S., Kawamura T., Koyama M., Nakamura N. Miyazaki Chymase is activated in the hamster heart following ventricular fibrosis during the chronic stage of hypertension. *FEBS Lett.* 1997;406:301-

304. doi: 10.1016/S0014-5793(97)00295-0.

33. Deb B., Ganesan P., Feng R., Narayan S.M. Identifying Atrial Fibrillation Mechanisms for Personalized Medicine. *J. Clin. Med.* 2021;10:5679. doi: 10.3390/jcm10235679.

34. Chaldoupi S.M., Loh P., Hauer R.N., De Bakker J.M., van Ri-jen H.V. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2009;84:15-23. doi: 10.1093/cvr/cvp203.

35. Marrouche N.F., Greene T., Dean J.M., Kholmorski E.G., Boer L.M. D., Mansour M., Calkins H., Marchlinski F., Wilber D., Hindricks G., et al. Efficacy of LGE-MRI-guided ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: The DECAAF II trial: Study design. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2021;32:916-924. doi: 10.1111/jce.14957.

36. Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C., Lin S.F., Nattel S. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy. *Circ. Res.* 2014;114:1500-1515. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.114.303772.

37. Lau D.H., Schotten U., Mahajan R., Antic N.A., Hatem S.N., Pathak R.K., Hendricks J.M.L., Kalman J.M., Sanders P. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: Practical applications. *Eur. Heart J* 2016;37:1573-1581. doi: 10.1093/eurheartj/ehv375.

38. Stephanie N. Hatem and Prashantan Sanders Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2014;102:205-213. doi: 10.1093/cvr/cvu045.

39. Thanassoulis G., Massaro J.M., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Levy D., Ellinor P.T., Wang T.J., Schnabel R.B., Vasan R.S., Fox C.S., et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2010;3:345-350. doi: 10.1161/CIRCEP.109.012055.

40. Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M., Mehta A.B., Mahajan R., Wong C.X. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:2159-2169. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.002.

41. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J.R., Redline S., Brown D.L., El-Sherif N., Mehru R., Bozkurt B., Ndumele C.E., Somers V.K. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144:e56-e67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988.

42. Voskoboinik A., Prabhu S., Ling L.H., Kalman J.M., Kistler P.M. Alcohol and Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2567-2576. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.074.

43. Lubitz S.A., Yin X., Fontes J.D., Magnani J.W., Rienstra M., Pai M. Association Between Familial Atrial Fibrillation and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2010;304:2263-2269. doi: 10.1001/jama.2010.1690.

44. Christoffersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: From families to genomes. *J. Nimb. Genet.* 2016;61:61-70. doi: 10.1038/jhg.2015.44.

45. Nielsen J.B., Graff C., Pietersen A., Lind B., Struijk J.J., Olesen M.S., Haunso S., Gerds T.A., Svendsen J.H., Køber L., et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:2557-2564. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.032.

46. Tucker N.R., Ellinor P.T. Emerging Directions in the Genetics of Atrial Fibrillation. *Circ. Res.* 2014;114:1469-1482. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.114.302225.

47. Li Q., Huang H., Liu G., Lam K., Rutberg J., Green M.S. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009;380:132-137. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.01.052.

48. Yang Y., Wang M., Zhang X., Tan H.W., Shi H.F., Jiang W.F., Wang X.H., Gang W.Y. GATA4 loss-of-function mutations in familial atrial fibrillation. *Clin. Chim. Acta.* 2011;412:1825-1830. doi: 10.1016/j.cca.2011.06.017.

49. Yang Y.Q., Wang J., Wang X.H., Wang Q., Tan H.W., Zhang M., Shen F.F., Jiang J.Q., Fang W.Y., Liu X. Mutational spectrum of the GATA5 gene associated with familial atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2012;157:305-307. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.132.

50. Yang Y., Wang X., Tan H.W., Jiang W.F., Fang W.Y., Liu X. Prevalence and spectrum of GATA6 mutations associated with familial atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2012;155:494-496. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.091.

51. Feghali J, Zakka P, London V, Makrae S.A, Refaat MM. Genetics of Atrial. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009884. doi: 10.1161/JAHA.118.009884.

52. Jabre P., Jouven X., Adnet F., Thabut G., Bielinski S.J., Weston S.A., Roger V.L. Atrial Fibrillation and Death After Myocardial. *Circulation.* 2011;123:2094-2100. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.110.990192.

53. Goldberg R.J., Yarszkycki J., Lessard D., Wu J., Gore J.M. Recent trends in the incidence rates and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *Am. Heart J.* 2002;143:519-527. doi: 10.1067/mhj.2002.120410.

54. Mas J.L., Derumeaux G., Guillon B., Massardier E., Hosseini H.,

Mehtonoff L., Arquizan C., Béjot Y., Vuillier F., Detante O., et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N.Engl. J. Med.* 2017;377:1011-1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915.

55. Søndergaard L., Kasner S.E., Rhodes J.F., Andersen G., Iversen H.K., Nielsen-Kudsk J.E., Settergren M., Sjöstrand C., Roine R.O., Hildick-Smith D., et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N.Engl. J. Med.* 2017;377:1033-1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404.

56. Frenzl G., Sodickson A.C., Chung M.K., Waldo A.L., Gersh B.J., Tisdale J.E., Calkins H., Aranki S., Kaneko T., Cassivi S., et al. AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148:e153-e193. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.036.

57. Philip I., Berroeta C., Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2014;27:344-352. doi: 10.1097/ACO.0000000000000070.

58. Dobrev D., Aguilar M., Heijman J., Guichard J.B., Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: Mechanisms, manifestations and management. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16:417-436. doi: 10.1038/s41569-019-0166-5.

59. Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002;21:232-244. doi: 10.1016/S1010-7940(01)01099-5.

60. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: An update. *Perfusion.* 2001;16:353-360. doi: 10.1177/026765910101600505.

61. Zakekar M., Ascione R., James A.F., Angelini G.D., Suleiman M.S. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol. Ther.* 2015;154:13-20. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.009.

62. Kim Y.M., Kattach H., Ratnatunga C., Pillai R., Channon K.M., Casadei B. Association of Atrial Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase Activity With the Development of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:68-74. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.085.

63. Kramer P. A., Chacko B. K., Ravi S., Johnson M. S., Mitchell T., Barnes S., Arabshahi A., Dell'Italia L. J., George D. J., Steele C., et al. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. *Lab. Invest.* 2015;95:132-141. doi: 10.1038/labinvest.2014.144.

64. Greenberg J.W., Lancaster T.S., Schnuessler R.B., Melby S.J. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: A persistent complication. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2017;52:665-672. doi: 10.1093/ejcts/ezx039.

# Теоретические аспекты оценки клинической эффективности и безопасности лечения валсартан/сакубитрилом при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (обзор литературы)

З.М. Шамилова

## Theoretical aspects of evaluating the clinical efficacy and safety of valsartan/sacubitril treatment in low-ejection fraction chronic heart failure (literature review)

Z.M. Shamilova

**Ключевые слова:** валсартан/сакубитрил, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, ремоделирование, сердце, левый желудочек

### Резюме

Теоретические аспекты оценки клинической эффективности и безопасности лечения валсартан/сакубитрилом при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (обзор литературы)

*З.М. Шамилова*

В статье рассматриваются теоретические аспекты оценки клинической эффективности и безопасности лечения валсартан/сакубитрилом при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса.

Актуальность. Постоянный рост сердечно-сосудистых заболеваний в современном обществе вынуждает медицинское сообщество искать революционные решения в области кардиологии. Угрожающий жизни комплексный синдром сердечной недостаточности, затрагивающий миллионы людей по всему миру, требует нестандартных терапевтических подходов. Особенно остро проблема стоит у пациентов с хроническими формами заболевания.

Сердечная недостаточность, представляя собой многофакторное патологическое состояние, долгое время поддавалась лишь симптоматическому лечению. Однако прорыв в фармакологии позволил создать новые препараты, воздействующие на ключевые патофизиологические механизмы. Одним из таких достижений стала разработка инновационной группы лекарственных средств – АРНИ (ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина). Сакубитрил/валсартан – представитель АРНИ – открыл новую эру в лечении хронической сердечной недостаточности. В отличие от традиционных методов терапии, этот препарат обладает уникальной способностью одновременно воздействовать на несколько нейрогормональных систем организма.

Результаты. Клинические исследования продемонстрировали значительное снижение смертности и частоты госпитализаций у пациентов, получающих терапию. Эти результаты подтверждают, что направленное воздействие на основные патогенетические звенья заболевания является ключом к эффективному лечению такого синдрома, как хроническая сердечная недостаточность. Патология не только снижает функциональные возможности и качество жизни больных, но и требует существенных затрат от системы здравоохранения, а также характеризуется высокими показателями смертности и заболеваемости. Современная наука предоставила обширную доказательную базу в фармакотерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Механизмы обратного ремоделирования миокарда под воздействием сакубитрила в сочетании с валсартаном становятся всё более понятными благодаря недавним научным открытиям. Нормализация биомаркеров, улучшение гемодинамики и более благоприятный прогноз заболевания — вот те многообещающие результаты, которые показывает данное медикаментозное средство в лечении хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: валсартан/сакубитрил, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, ремоделирование, сердце, левый желудочек.

## Abstract

### Theoretical aspects of evaluating the clinical efficacy and safety of valsartan/sacubitril treatment in low-ejection fraction chronic heart failure (literature review)

*Z.M. Shamilova*

The article discusses the theoretical aspects of evaluating the clinical efficacy and safety of valsartan / sacubitril treatment for chronic heart failure with low ejection fraction.

Relevance. The constant growth of cardiovascular diseases in modern society forces the medical community to look for revolutionary solutions in the field of cardiology. The life-threatening complex heart failure syndrome, affecting millions of people worldwide, requires innovative therapeutic approaches. The problem is especially acute in patients with chronic forms of the disease.

Heart failure, which is a multifactorial pathological condition, has long been amenable only to symptomatic treatment. However, a breakthrough in pharmacology has made it possible to create new drugs that affect key pathophysiological mechanisms. One of these achievements was the development of an innovative group of drugs – ARNI (angiotensin-neprilysin receptor inhibitors). Sacubitril/valsartan – a representative of ARNI, has opened a new era in the treatment of chronic heart failure. Unlike traditional therapies, this drug has a unique ability to simultaneously affect several neurohormonal systems of the body.

Results. Clinical studies have demonstrated a significant reduction in mortality and hospitalization rates in patients receiving therapy. These results confirm that targeting the main pathogenetic links of the disease is the key to effective treatment of this syndrome, such as chronic heart failure. Pathology not only reduces the functionality and quality of life of patients, but also requires significant costs from the healthcare system, and is characterized by high mortality and morbidity rates. Modern science has provided an extensive evidence base in the pharmacotherapy of low-ejection fraction heart failure. The mechanisms of reverse myocardial remodeling under the influence of sacubitril in combination with valsartan are becoming more and more understandable due to recent scientific discoveries. Normalization of biomarkers, improvement of hemodynamics and a more favorable prognosis of the disease are the promising results shown by this drug in the treatment of chronic heart failure.

Keywords: valsartan/sacubitril, chronic heart failure, ejection fraction, remodeling, heart, left ventricle

**В** современном мире многие люди сталкиваются с серьезным нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы организма – хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Это состояние возникает как финальный этап развития различных патологий, включая диабет, болезни почек, ожирение и кардиологические проблемы. Среди основных заболеваний, приводящих к ХСН, выделяют ишемическую болезнь сердца, повышенное артериальное давление, метаболический синдром и кардиомиопатию. Каждое из этих состояний по-своему влияет на развитие ХСН. При ХСН нарушается работа левого желудочка (ЛЖ), что существенно ухудшает качество жизни больных: страдает их физическая активность, нарушается

сон, возникают психологические проблемы и снижается социальная адаптация [5].

В развитии ХСН ключевую роль играет активация нейрогормональных систем, особенно симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС). Патопфизиология ХСН многогранна, что затрудняет выявление единого патогенетического механизма. При этом все формы заболевания характеризуются комплексом нарушений: неправильным ответом натрийуретических пептидов на объемную перегрузку, развитием фиброзных изменений и гипертрофии в миокарде, скрытыми нарушениями систолической функции, а также диастолической дисфункцией. В терапии ХСН главную роль играет подавление нейрогормональной активности. Это до-

стигается комплексным применением различных препаратов: бета-блокаторов, блокаторов минералокортикоидных рецепторов, а также средств, воздействующих на РААС – в частности, антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ [3].

Юперо — валсартан/сакубитрил открыл новый класс лекарственных средств – АРНИ, объединяющий в себе ингибитор неприлизина и антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1. Хотя препарат вошел в официальные рекомендации по терапии как острой, так и хронической сердечной недостаточности, его внедрение в повседневную врачебную практику происходило не столь активно, как ожидалось. Одной из причин этого стало то, что масштабное клиническое исследование PARADIGM-HF, охватившее 8442 пациента, проводилось в основном на амбулаторных больных со стабильным течением ХСН. Тем не менее, полученные данные убедительно продемонстрировали превосходство валсартан/сакубитрила над эналаприлом, показав снижение частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и повторных госпитализаций на 20% [12].

Исследование PIONEER-HF, охватившее 887 пациентов с ХСН и пониженной ФВ, продемонстрировало значительные преимущества препарата Юперо. У госпитализированных пациентов после стабилизации гемодинамических показателей применение этого лекарственного средства привело к более существенному уменьшению концентрации NTproBNP по сравнению с использованием эналаприла. Однако статистика регистра GWTG-HF выявила парадоксальную ситуацию: несмотря на то, что 70% пациентов имели показания к применению препарата, его назначали при выписке лишь 2,3% госпитализированных больных. Главной причиной такой низкой частоты назначений считается недостаточность информации о том, насколько безопасно и как переносится валсартан/сакубитрил при его применении на ранних этапах лечения [2].

Показана эффективность применения валсартан/сакубитрила у пациентов с ХСН со сниженной ФВ и артериальной гипертензией (АГ) не только на уровень артериального давления (АД), но и на патологически измененные показатели функционального состояния сердца и сосудов. В исследовании участвовали две группы по 30 человек: контрольная и экспериментальная. Пациенты экспериментальной группы, средний возраст которых составил  $74,37 \pm 3,5$  лет, получали терапию валсартан/сакубитрилом. Контрольной группе, сходной по возрастным и гендерным характеристикам, назначили валсартан в дозировке 80 мг дважды в день. Исследование продемонстрировало, что у больных с АГ и ХСН при сниженной ФВ комбинация валсартан/сакубитрил влияет не только на АД, но и улучшает функциональные параметры сердечно-сосудистой системы. Важно отметить, что перед началом исследования все участники проходили терапию бета-блокаторами и сосудорасширяющими препа-

ратами. Исследование показало превосходство терапии валсартан/сакубитрилом над стандартным лечением. Пациенты начинали прием препарата с дозы 50 мг дважды в день с возможностью повышения до 100 мг при хорошей переносимости. В сравнении с контрольной группой, где эффективность составила 83,3%, терапия данными лекарственными средствами продемонстрировала результативность в 93,3% случаев. Анализ биомаркеров выявил существенные улучшения у пациентов, принимавших комбинированное лечение: наблюдалось повышение концентрации оксида азота и адипонектина, при этом уровни эндотелина-1 и матричной металлопротеиназы-9 снизились. Особенно заметной была разница в снижении NT-proBNP. Также у этих пациентов улучшились показатели ФВ ЛВ и вазодилататорная функция плечевой артерии при проведении теста с реактивной гиперемией [4].

У пациентов с ХСН применение комбинации сакубитрила и валсартана демонстрирует значительные положительные результаты. Существенные изменения всех показателей эхокардиографии свидетельствуют об улучшении диастолической функции ЛЖ при использовании данного препарата. Благодаря существенному снижению объемной нагрузки и уменьшению размеров ЛЖ наблюдается позитивное воздействие на общую систолическую функцию, что в результате способствует повышению ФВ. Пиковое соотношение Е/А является важным показателем, а обратное ремоделирование ЛЖ и положительная динамика как систолической, так и диастолической функций подтверждают эффективность данной терапии. Нарушение диастолической функции влияет на взаимосвязь скоростных показателей кровотока: от начальной фазы расслабления ЛЖ до максимальной скорости в финальной стадии диастолы, обусловленной предсердными сокращениями. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ комбинированная терапия валсартан/сакубитрилом демонстрирует положительное воздействие на показатель Е/А. Эхокардиографические исследования показали, что индекс ТЕI, являющийся комплексным показателем работы миокарда ЛЖ и маркером клеточного метаболизма, существенно возрастает на фоне лечения подобной комбинацией. Применение данного препарата также демонстрирует положительную динамику в отношении показателя Е/Е' у больных с ХСН, что свидетельствует об улучшении как систолической, так и диастолической функций сердца [6].

Эхокардиографические исследования демонстрируют положительное влияние комбинации валсартан/сакубитрил на геометрические параметры сердца. В частности, наблюдается уменьшение массы миокарда ЛЖ, конечно-систолического размера, а также снижение толщины межжелудочковой перегородки и задней диастолической стенки. Лабораторные показатели также свидетельствуют об эффективности препарата – отмечается снижение биомаркеров повреждения миокарда и стресса

желудочковой стенки, включая высокочувствительный тропонин Т и NT-proBNP, у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса. Гистологические и эхокардиографические данные подтверждают способность препарата подавлять гипертрофические процессы в ЛЖ при различных моделях сердечной гипертрофии. Снижение воспалительных процессов и избыточного окислительного стресса достигается благодаря действию валсартан/сакубитрила, что способствует замедлению ремоделирования. Защита миокарда от гипертрофии обусловлена, вероятно, увеличением концентрации ангиотензина 1-7, который препятствует ремоделированию и оказывает протективное действие. Лекарственное средство демонстрирует прямое защитное действие, предотвращая патологические изменения в структуре сердца [10].

Исследователи Родионова Н.Ю. и Габинский Я.Л. провели комплексное изучение эффективности комбинированного лекарственного средства Юпериио (валсартан/сакубитрил) у пациентов, страдающих ХСН со сниженной ФВ. Годовой курс терапии продемонстрировал значительные положительные результаты: существенно повысилась ФВ ЛЖ, заметно улучшилась переносимость физических нагрузок, что подтвердилось шестиминутным тестом ходьбы. Наблюдалось существенное снижение уровня NT pro BNP, а также уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ и объема левого предсердия. По шкале оценки клинического состояния (ШОКС) было зафиксировано значимое уменьшение баллов через 12 месяцев лечения, что свидетельствует об эффективности обратного ремоделирования миокарда на фоне применения препарата. Итоговые наблюдения показали значительные положительные изменения у больных с ХСН с низкой ФВ после годового курса лечения комбинированным препаратом валсартан/сакубитрил. В частности, зафиксировано существенное улучшение структурных параметров ЛЖ, возросла способность пациентов переносить физические нагрузки, а также наблюдалось увеличение показателя ФВ ЛЖ [1].

В ходе исследовательской работы команды WU A-N и соавторов было установлено положительное влияние комбинации валсартан/сакубитрила на процессы обратного ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН. Эффективность данного лечения подтверждалась в условиях оптимизированного мониторинга пациентов. Важно отметить, что уровень нежелательных явлений оставался стабильным, несмотря на изначально повышенные показатели. До этого открытия терапия ХСН вызывала значительные трудности у медицинского сообщества из-за отсутствия научно обоснованных данных об успешности медикаментозного лечения согласно существующим рекомендациям. Данное исследование авторов выявило способность препарата компенсировать снижение АД через оптимизацию работы сердца у больных с сердечной недостаточностью при наличии бессимптомной гипотензии. Это

открытие может способствовать более широкому назначению данного лекарственного средства пациентам, страдающим ХСН в сочетании с пониженным АД, благодаря появлению новой эффективной схемы терапии [11].

Последние исследования продемонстрировали значительную эффективность комбинированного препарата валсартан/сакубитрил в восстановлении структуры ЛЖ при ХСН. Основной задачей при лечении ХСН является достижение регресса патологических изменений в миокарде, то есть обратное ремоделирование [7, 9].

Для пациентов, впервые начинающих лечение, стандартная доза препарата, содержащего комбинацию валсартан/сакубитрила, установлена на уровне 100 мг дважды в день (51,4 мг сакубитрила + 48,6 мг валсартана). Максимальная терапевтическая доза достигает 200 мг два раза в сутки, что соответствует 102,8 мг сакубитрила и 97,2 мг валсартана. Особый режим дозирования требуется для определенных категорий больных. В частности, при серьезных почечных дисфункциях (когда скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренных нарушениях функции печени, а также для лиц, не имеющих опыта приема иАПФ/БРА или использующих их в минимальных дозах, начальная доза снижается до 50 мг (25,7 мг + 25,3 мг) дважды в сутки. Повышение дозировки осуществляется постепенно: удвоение назначенной дозы возможно не ранее чем через 2 недели, при условии хорошей переносимости препарата. Необходимо регулярно отслеживать содержание креатинина и калия в крови: первая проверка через 1-2 недели после старта терапии и при увеличении дозировки, в дальнейшем – один раз в 4 месяца. Важно достичь рекомендованной дозировки лекарственного средства, а при невозможности этого – использовать максимальную дозу, которую пациент способен переносить [8].

При развитии ХСН организм изначально пытается восстановить циркуляцию крови через активацию нейрогормональных систем. Основную роль в этом играют компенсаторные механизмы: работа симпатической нервной системы, высвобождение антидиуретического гормона и функционирование РААС. Однако их длительное действие приводит к негативным последствиям: происходит сужение сосудов, нарушается водный баланс, а миокард подвергается структурным изменениям. В результате истощаются запасы катехоламинов, снижается чувствительность к ним, что в конечном итоге способствует патологическому ремоделированию миокарда и его гипертрофии.

В дополнение к стандартному лечению, включающему бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, при ХСН со низкой ФВ рекомендуется применение в терапии инновационного препарата валсартан/сакубитрила. Он воздействует на симпатoadреналовую систему, РААС и работу ангиотензиновых рецепторов. В результате такого комплексного вли-

яния улучшается кровоток, снижается сосудистый тонус, усиливается выведение натрия, что способствует оптимизации сердечного выброса и наполнения желудочков за счет снижения пред- и постнагрузки на сердце.

Таким образом, клинические исследования последних лет предоставили обширную доказательную базу, подтверждающую положительное влияние комбинации валсартан/сакубитрила на течение ХСН. Препарат демонстрирует многообещающие результаты в улучшении прогноза заболевания, оптимизации гемодинамических показателей и нормализации биомаркеров. Современные научные данные раскрывают механизмы воздействия этого лекарственного средства на процессы обратного ремоделирования миокарда, что открывает новые перспективы в фармакологическом лечении ХСН с низкой ФВ.

### Литература

1. Габинский Я.А., Родионова Н.Ю., Опыт применения сакубитрил/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, Уральский медицинский журнал. – 2020. – №05 (188). – с. 50-55. DOI 10.25694/URMJ.2020.05.13
2. Кобалава Ж.А., Галочкин С.А., Толкачева В.В., Багманова Н.Х. Эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2020. – Т. 24. № 2. – С. 117-134. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-125-134
3. Леонова, М.В. Эффективность применения сакубитрила / валсартана в лечении хронической сердечной недостаточности: обновленный обзор. Медицинский совет. – 2023. – № 17(16). – С. 178-184. <https://doi.org/10.21518/ms2023-330>
4. Ощепкова Е.В. Опыт применения сакубитрил/валсартана в лечении артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22(7). – Р. 3636. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3636>
5. Терещенко С.Н., Галевич А.С., Агеев Ф.Т., Арутонов Г.П., Безрамбекова Ю.А., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. – 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdraz.gov.ru/recomend/156\\_1?ysclid=lmru2xbyum3930512014](https://cr.minzdraz.gov.ru/recomend/156_1?ysclid=lmru2xbyum3930512014) (дата обращения: 19.01.2025).
6. Gokbroo R.K., Anushri K., Tarik M.T., Kailash C., Rajesh N., Ashish K. et al. 1 year follow up results of “ARTIM HF TRIAL” (angiotensin receptor neprilysin inhibitor effect on TEI index & left ventricular mass in heart fail-ure). Indian Heart J. – 2021. – № 73(2). – Р. 205-210. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.01.010>
7. Ibrahim N.E., Piña I.L., Camacho A., et al. Sex-based differences in biomarkers, health status, and reverse cardiac remodelling in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan. Eur J Heart Fail. – 2020. – № 22. – Р. 2018-2025.
8. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. – 2021. – № 42(36). – Р. 3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
9. Murphy S.P., Prescott M.F., Camacho A., et al. Atrial natriuretic peptide and treatment with sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction. JACC Heart Failure. – 2021. – № 9. – Р. 127-136.
10. Mustafa N.H., Jalil J., Zainalabidin S., Saleh M.S.M., Asmadi A.Y., Kamisah Y. Molecular mechanisms of sacubitril/valsartan in cardiac remodeling. Front Pharmacol. – 2022. – № 13. – Р. 892460. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892460>
11. WU A-H, LIN Z-W, YANG Z-H, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan after six months in patients with heart failure with reduced ejection fraction and asymptomatic hypotension. Journal of Geriatric Cardiology. – 2023. – № 20(12). – Р. 855-866. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2023.12.005>
12. EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/004062/WC500197538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf) (date of application: 19.01.2025)

# Многообразии метаболически ассоциированной жировой болезни печени

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

## The variety of metabolically associated fatty liver diseases

I.L. Kliaritskaia, Y.S. Rabotyagova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** метаболически – ассоциированная жировая болезнь печени, вторичный стеатоз, диагностика

### Резюме

#### Многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени

*И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова*

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) по большей части наблюдается у пациентов с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа, однако в 7-20% случаев МАЗБП развивается у пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ). МАЗБП у «худых» диагностируется у пациентов с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> (неазиатская раса) или ИМТ < 23 кг/м<sup>2</sup> (азиатская раса). Потребность в предоставлении четких рекомендаций по оценке МАЗБП у «худых» пациентов обусловлена различием в скорости прогрессирования заболевания и сопутствующими состояниями, а также подходами к диагностике и лечению. У данной категории пациентов следует проводить рутинный поиск коморбидных заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, дислипидемию или артериальную гипертензию, оценивать уровень употребления алкоголя, исключать другие причины поражения печени (ВИЧ, липодистрофию, дефицит лизосомальной кислой липазы, семейную гипобеталипотицемию и лекарственно-индуцированный стеатоз), а также они должны быть стратифицированы по риску развития фиброза печени для предотвращения его прогрессирования. Им рекомендовано изменение образа жизни, включая регулярную физическую активность, сбалансированный рацион, отказ от напитков, содержащих фруктозу и глюкозу с целью умеренного снижения веса на 3-5%. Назначение витамина E может быть рассмотрено у пациентов с гистологически-подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом без сахарного диабета 2 типа или цирроза.

**Ключевые слова:** метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, вторичный стеатоз, диагностика

*Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. klira3@yandex.ru*

*Работягова Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. ylyarabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7*

## Abstract

## The variety of metabolically associated fatty liver diseases

*I.L. Kliaritskaia, Y.S. Rabotyagova*

Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) is mostly observed in patients with obesity and/or type 2 diabetes mellitus, however, in 7-20% of cases, MAFLD develops in patients with normal body mass index (BMI). MAFLD in lean patients is defined as patients with a BMI <25 kg/m<sup>2</sup> (non-Asian) or BMI <23 kg/m<sup>2</sup> (Asian). The need to provide clear guidelines for assessing MAFLD in lean patients is due to differences in the rate of disease progression. In this category of patients, routine search for comorbid diseases including type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia or arterial hypertension, assessment of alcohol consumption, exclusion of other causes of liver injury (HIV, lipodystrophy, lysosomal acid lipase deficiency, familial hypobetalipoproteinemia and drug-induced steatosis) should be performed and they should be stratified by the risk of liver fibrosis development to prevent its progression. They are recommended to change their lifestyle including regular physical activity, balanced diet, and refusing beverages containing fructose and glucose with the aim of modest weight loss by 3-5%. Prescription of vitamin E can be considered in patients with histologically confirmed nonalcoholic steatohepatitis without type 2 diabetes mellitus or cirrhosis.

Key words: metabolic-associated fatty liver disease, secondary steatosis, diagnostics

**М**етаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) занимает первое место по распространенности среди заболеваний печени в мире [11]. В Российской Федерации данные о распространенности МАЖБП получены из исследований DIREG 1 и DIREG 2, согласно результатам которых частота встречаемости МАЖБП в России не только находится на высоком уровне, но и имеет видимую тенденцию к росту [3, 14]. Хотя МАЖБП наблюдается преимущественно у пациентов с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа (СД2), 7-20% пациентов с МАЖБП имеют худощавое телосложение. В настоящее время МАЖБП у “худых” определяется как наличие печеночного стеатоза с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> (или < 23 кг/м<sup>2</sup> у азиатских индивидуумов) в отсутствие значительного употребления алкоголя [5]. Впервые этот фенотип МАЖБП был описан в азиатских популяциях, в которых от 5 до 45% пациентов не имели избыточной массы тела или ожирения [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует более низкое пороговое значение ИМТ для избыточного веса и ожирения (ИМТ 23-27,5 кг/м<sup>2</sup> и ИМТ > 27,5 кг/м<sup>2</sup>, соответственно) для лиц азиатского происхождения, признавая, что различные популяции могут испытывать метаболический риск при более низком ИМТ [13]. Недавние результаты Глобального реестра МАЖБП/НАСГ показали, что примерно 6,8% пациентов с подтвержденным НАСГ имеют худощавое телосложение, и по сравнению с пациентами с избыточным весом/ожирением эта когорта оказалась старше, чаще азиатской расы и имела меньше компонентов метаболического синдрома, сохраняя при этом аналогичный риск развития выраженного фиброза печени [14]. Индивидуальный риск развития кардиометаболического заболевания у худых пациентов с МАЖБП может отличаться по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением. По данным нескольких исследований у “ху-

дых” пациентов с МАЖБП наблюдалась более низкая встречаемость артериальной гипертензии, СД 2 типа и метаболического синдрома и атеросклеротических поражений сосудов по сравнению с пациентами с МАЖБП с избыточной массой тела и ожирением. Другие исследования показали, что у “худых” пациентов с МАЖБП наблюдается схожая высокая распространенность кардиометаболических факторов риска и сердечно-сосудистых событий, как и у людей с избыточным весом и ожирением с МАЖБП. Поэтому у “худых” пациентов с МАЖБП следует проводить рутинный поиск коморбидных заболеваний, включая сахарный СД 2 типа, дислипидемию и артериальную гипертензию [8]. Несколько исследований показали, что худые участники с МАЖБП имеют более низкую распространенность продвинутого фиброза и цирроза печени по сравнению с теми, кто имел избыточный вес или ожирение. В небольшом исследовании “худые” участники с МАЖБП, подтвержденной биопсией, наблюдавшиеся в среднем 8,4 года, имели более высокий риск смерти, связанной с печенью, по сравнению с пациентами с МАЖБП с избыточным весом или ожирением. Это связано с тем, что при включении в исследование худые пациенты с МАЖБП имели более высокую степень фиброза. Более крупное исследование, включавшее более 1300 пациентов с подтвержденной биопсией МАЖБП из Европы и Австралии показало, что у худых пациентов с МАЖБП было менее тяжелое гистологическое проявление заболевания по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением. Несмотря на эти различия, за период наблюдения (около 7,5 лет) у 5% худых пациентов с МАЖБП прогрессировало заболевание печени, хотя подавляющее большинство сохраняло нормальный вес. Эти результаты подчеркивают, что “худые” пациенты с МАЖБП подвержены риску прогрессирующего заболевания печени, независимо от массы тела, и не должны классифицироваться как

имеющие доброкачественный фенотип МАЖБП. Поэтому все пациенты должны быть стратифицированы по риску развития фиброза печени для выявления прогрессирующего фиброза или цирроза [4, 10]. Учитывая ограничение биопсии печени, были разработаны многочисленные неинвазивные диагностические методики, которые показали точность в оценке фиброза, связанного с МАЖБП. Для определения стадии фиброза и последующего наблюдения за пациентом могут использоваться неинвазивные диагностические тесты (шкала фиброза NFS и шкала фиброза FIB-4) и методы визуализации (транзиентная эластография и магнитно-резонансная эластография). Неинвазивные диагностические тесты для определения фиброза и степени его выраженности построены по принципу использования сывороточных маркеров, биометрических параметров и специального оборудования [5]. Часть их находится в свободном доступе для применения, часть — запатентована и находится в ограниченном доступе. К незапатентованным тестам относятся следующие: а) Шкала NFS (NAFLD fibrosis score — шкала оценки фиброза при НАЖБП) основана на комбинации 6 параметров, таких как возраст, ИМТ, отношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, наличие гипергликемии и альбумин; б) Шкала FIB-4 (index for liver fibrosis — индекс для оценки фиброза печени) включает 4 параметра, такие как возраст, АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов; в) BARD включает в себя три параметра: АСТ/АЛТ  $\geq 0,8$ -2 балла; ИМТ  $\geq 28$ -1 балл; наличие СД — 1 балл; г) APRI (отношение АСТ к тромбоцитам); д) AAR (отношение АСТ к АЛТ); е) eLIFT (easy liver fibrosis test) включает в себя такие параметры, как возраст, пол, ГГТП, АСТ, количество тромбоцитов и протромбиновое время [4]. Последовательное тестирование с 2 серологическими тестами или серологическим тестом в сочетании с визуализирующим методом, минимизирует частоту неопределенных случаев и повышает точность диагностики. Исследование, проведенное в клиниках первичной медико-санитарной помощи в Англии, оценило использование FIB-4 с последующим проведением транзиентной эластографии среди пациентов с СД 2 типа. Эта стратегия привела к почти 7-кратному увеличению уровня диагностики для раннего выявления продвинутого фиброза. Также эти данные были подкреплены метаанализом, в котором оценивалось более 5700 пациентов, у которых тестирование с помощью FIB-4 с последующим проведением транзиентной эластографии улучшило чувствительность и специфичность подтверждения или исключения продвинутого фиброза. Для пациентов с МАЖБП без избыточной массы тела и ожирения данные ограниченные, однако, последовательное использование сывороточных маркеров и эластографии может повысить точность при стадировании фиброза в этой популяции [4, 10].

Население без избыточной массы тела и ожирения не должны проходить плановый скрининг на МАЖБП, однако скрининг следует рассматривать

для лиц старше 40 лет с имеющимся СД 2 типа [10]. До сегодняшнего дня нет единого мнения о том, какую популяцию следует скринировать на наличие МАЖБП, независимо от ИМТ. Европейская ассоциация по изучению печени и Европейское общество по диабету и ожирению рекомендуют проводить скрининг МАЖБП у всех пациентов с ожирением или метаболическим синдромом. Американская диабетическая ассоциация рекомендует проводить оценку фиброза печени у лиц с СД 2 типа и повышенными биохимическими показателями или наличием жировой дистрофии печени по данным ультразвукового исследования. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) не одобряет скрининг МАЖБП и ссылается на ограниченную экономическую эффективность скрининга на НАЖБП у пациентов с СД2. Однако новые данные свидетельствуют о том, что методы скрининга и стратификации риска являются экономически эффективными при применении к пациентам с СД 2 типа [5-7]. Поскольку распространенность МАЖБП среди худых людей относительно низкая, общий скрининг среди них не рекомендуется. Однако у худых людей с СД2 следует проводить скрининг на МАЖБП и последующую стратификацию риска развития выраженного фиброза [9]. МАЖБП можно заподозрить у худых людей с СД 2 типа, дислипидемией и гипертонией, повышенными биохимическими тестами печени или случайно выявленным стеатозом печени. У пациентов с множественными факторами кардиометаболического риска, повышенными биохимическими тестами и/или случайно выявленным стеатозом печени, МАЖБП следует рассматривать в дифференциальной диагностике при любом показателе ИМТ. Необходимо, чтобы первоначальный диагностический подход был одинаковым как для худых пациентов, так и для пациентов с избыточной массой тела [7]. В отличие от алкогольной болезни печени, с момента первого описания МАЖБП диагностировалась на основании отсутствия или ограниченного суточного употребления алкоголя (до 30 г для мужчин и 20 г для женщин). Особый интерес вызывает вопрос о влиянии легкого и умеренного употребления алкоголя на прогноз МАЖБП, ассоциированной с метаболическим синдромом [12, 15]. Некоторые исследователи подчеркивают, что даже низкое потребление алкоголя ассоциируется не только с повышенным риском стеатоза, но и с прогрессированием в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак, а также влияет на снижение темпов регресса при МАЖБП [9].

Следует также учитывать причины первичного или вторичного стеатоза у худых пациентов. Причины МАЖБП у пациентов без избыточной массы тела можно разделить на группы: связанные с диетой (например, потребление большого количества фруктозы или большого количества жиров); изменения в распределении жира в организме (наличие висцерального ожирения); изменения в составе тела (например, липодистрофия у ВИЧ и не ВИЧ-

Возможные вторичные причины жировой дистрофии печени у худых людей

Связанные с печенью	Системные
<p>Специфические заболевания печени</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Хронический гепатит С (генотип 3)</li> <li>- Болезнь Вильсона</li> <li>- дефицит антитрипсина А1</li> </ul> <p>Заболевания печени при беременности</p> <p>Острая жировая дистрофия печени при беременности</p> <p>Синдром HELLP (гемолиз, повышенные печеночные ферменты, низкое количество тромбоцитов)</p> <p>Лекарственное поражение печени: метотрексат, амиодарон, кортикостероиды, вальпроевая кислота, тетрациклин и амфетамины, диданозин, ставудин и зидовудин</p>	<p>Эндокринные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Гипотериоз</li> <li>Гипопитуитаризм</li> <li>Синдром поликистозных яичников</li> <li>Недостаточность гормона роста</li> <li>Другие редкие генетические нарушения</li> <li>Дефицит лизосомальной кислой липазы</li> <li>Семейная гипобеталипопротеинемия В</li> <li>Абеталипопротеинемия</li> <li>Нарушения цикла мочевины</li> <li>Наследственная непереносимость фруктозы</li> <li>Болезнь накопления гликогена</li> <li>Нарушение окисления жирных кислот</li> <li>Аутосомно-рецессивный дефицит карбамоилфосфатсинтетазы I</li> </ul> <p>Токсическое поражение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Металлы: мышьяк, кадмий, ртуть, свинец</li> <li>Хлоралканы: (винилхлорид, трихлорэтилен, перхлорэтилен)</li> <li>Гербициды, пестициды</li> </ul> <p>Причины алиментарного генеза:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Полное парентеральное питание</li> <li>Недоедание/квасиоркор</li> <li>Острая потеря веса (например, бариатрическая хирургия, длительное голодание)</li> <li>Синдром короткой кишки</li> <li>Целиакия</li> </ul>

инфицированных); применение лекарственных препаратов (метотрексат, амиодарон, тамоксифен и кортикостероиды) и редкие врожденные аномалии, такие как дефицит лизосомальной кислой липазы, семейная гипобеталипопротеинемия В и абеталипопротеинемия. Другие состояния, которые следует учитывать, – это вирусное поражение (например, 3 генотип ВГС), факторы, связанные с питанием и желудочно-кишечным трактом (например, полное парентеральное питание), эндокринные расстройства (например, гипотиреоз) и воздействие токсинов (например, винилхлорида) (см. Табл. 1).

Лечение МАЖБП должно включать профилактику прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза, а также снижение кардиометаболических факторов риска. Принципиально лечение МАЖБП делится на немедикаментозное (диета и физическая активность) и медикаментозное. Пациентам с МАЖБП без ожирения рекомендована умеренная потеря веса (3-5%). Изменение образа жизни и снижение веса с помощью гипокалорийной диеты и физических упражнений рекомендуется в качестве вмешательства первой линии для лечения МАЖБП. Однако конкретные рекомендации о том, как лучше всего применять рекомендации для тучных и худых людей, в настоящее время ограничены и не учитывают изменчивость клинического фенотипа на основе факторов хозяи-

на и заболевания печени [15]. Рандомизированное контролируемое исследование из Азии исследовало влияние 12-месячного вмешательства в образ жизни в виде снижения веса и фракции жира в печени по данным МР-спектроскопии у пациентов без ожирения и с ожирением. Как и ожидалось, у большего количества пациентов в группе вмешательства наблюдалось улучшение МР-показателей печени, независимо от их статуса ожирения [16]. Интересно, что почти половина людей без ожирения достигла ремиссии МАЖБП с потерей веса на 3-5%, и то же самое было достигнуто у людей с ожирением при потере веса на 7-10%. После 6 лет наблюдения пациенты, не страдающие ожирением, в группе вмешательства в образ жизни с большей вероятностью сохраняли потерю веса и нормализацию аланинаминотрансферазы по сравнению с контрольной группой [12]. Другие исследования показали, что физическая активность, а также аэробные и анаэробные упражнения были связаны с уменьшением жира в печени и другими метаболическими преимуществами независимо от потери веса [17-19]. Наконец, высокое потребление фруктозы является хорошо известным фактором риска МАЖБП и стеатогепатита, особенно у детей и подростков. В исследовании молодых людей без ожирения и без факторов риска метаболизма единственным независимым фактором для выявления МАЖБП было более вы-

сокое потребление сока и газированных напитков, что способствовало 4-кратному повышению риска МАЖБП по сравнению с людьми, потребляющими меньше подслащенных сахаром напитков. Поэтому предлагается ограничить потребление фруктозы, особенно у молодых худых пациентов с МАЖБП [6].

Согласно рекомендациям РГА основные мишени в лечении – это стеатоз, воспаление и фиброз. Для выведения жира из гепатоцита и профилактики прогрессирования поражения печени пациентам с МАЖБП без ожирения и избыточной массы тела рекомендовано назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10-15 мг/кг/день на стадии как стеатоза печени, так и стеатогепатита с целью нормализации печеночных функциональных тестов. Рекомендовано назначение витамина Е в дозе 800 международных единиц (МЕ) в день пациентам с МАЖБП на стадии стеатогепатита с целью уменьшения выраженности стеатоза и воспаления. Роль агониста глюкагон-подобного пептида-1 и ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 в терапии худых пациентов с МАЖБП не до конца изучена [4].

Таким образом, можно сделать следующее заключение, что МАЖБП лидирует по распространенности среди заболеваний печени в мире, в том числе и в Российской Федерации и при определенных условиях может встречаться у пациентов без избыточной массы тела и ожирения. У худых пациентов с МАЖБП следует проводить рутинный поиск коморбидных заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, дислипидемию или артериальную гипертензию, а также других причин, приводящих к стеатозу. Все пациенты, независимо от ИМТ, должны быть скринированы на наличие фиброза и стратифицированы по его степени с целью предотвращения его прогрессии и развитию цирроза печени. При лечении МАЖБП у худых пациентов сохраняются общепринятые принципы терапии МАЖБП с преимущественным применением урсодезоксихолевой кислоты как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита.

### Литература

1. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 54-63.
2. Драккина О.М., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Бакулин П.Г., Ливзан М.А., Маев И.В., Егоров П.В. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты МАЖБП». Терапевтический архив. 2024;96(2):186-193. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202648
3. Пивашкин В.Т., Драккина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31-41.
4. Пивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104-140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>
5. Клиритская И.А., Стилиди Е.И., Максимова Е.В. и соавт. Со-

временные методы определения стеатоза печени Крымский терапевтический журнал. 2023. № 4. С. 15-20.

6. Cruz A.C.D., Bugianesi E., George J. et al. Characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. P. S909.
7. Chen F., Esmaili S., Rogers G.B. et al. Lean NAFLD: a distinct entity shaped by differential metabolic adaptation // Hepatology. 2020. Vol. 71. № 4. P. 1213-1227
8. Das K., Choudhury A. Lean NASH: distinctiveness and clinical implication // Hepatol. Int. 2013. Vol. 7. Suppl. 2. P. 806-813.
9. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Abstract. Diabetologia (2024) 67:2375-2392
10. Lonardo A., Ballestri S., Targher G. Not all forms of NAFLD were created equal. Do metabolic syndrome related NAFLD and PNPLA3-related NAFLD exert a variable impact on the risk of early carotid atherosclerosis? // Atherosclerosis. 2017. Vol. 257. P. 253-255
11. Maksimova E.V., Kharitskaia I.L., Stilidi E.I. et al. Influence of changes in the intestinal microbiome on the course and progression of metabolically associated fatty liver disease New Armenian Medical Journal. 2022. Vol. 16. № 2. P. 38-44.
12. Michelle T. Long, Mazen Nouredin, and Joseph K. Lim AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. Gastroenterology 2022;163:764-774
13. Scorletti E., West A.L., Bhatia L. et al. Treating liver fat and serum triglyceride levels in NAFLD, effects of PNPLA3 and TM6SF2 genotypes: results from the WELCOME trial // J. Hepatology. 2015. Vol. 63. № 6. P. 476-483.
14. Smuglov E.P., Maksimova E.V., Pashkovsky D.G. Features of the management of coronary heart disease in patients with metabolically associated fatty liver disease New Armenian Medical Journal. 2023. Vol. 17. № 2. P. 28-34.
15. Wei J.L., Leung J.C.F., Loong T.C.W. et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy // Am. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 110. № 9. P. 1306-1314.
16. Weston S.R., Leyden W., Murphy R. et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease // Hepatology. 2005. Vol. 41. № 2. P. 372-379.
17. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol. 15. № 1. P. 11-20.
18. Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2018; 69:1349-1356.

# Современные возможности улучшения прогноза пациентов высокого тромбоэмболического риска, профилактика геморрагических осложнений при проведении инвазивных вмешательств

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

## Modern possibilities for improving the prognosis of patients with high thromboembolic risk, prevention of hemorrhagic complications during invasive interventions

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

**Ключевые слова:** тромбоэмболический риск, прямые оральные антикоагулянты, инвазивные вмешательства, геморрагические осложнения, профилактика

### Резюме

Современные возможности улучшения прогноза пациентов высокого тромбоэмболического риска, профилактика геморрагических осложнений при проведении инвазивных вмешательств

*О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей*

В настоящее время с целью улучшения прогноза пациентов высокого тромбоэмболического риска широко используется современное поколение антикоагулянтов – прямые оральные антикоагулянты. Основными категориями высокого тромбоэмболического риска являются пациенты с фибрил-

*Крючкова Ольга Николаевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук. E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, Corprlto@yandex.ru*

*Ицкова Елена Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corprlto@yandex.ru*

*Турна Эльвира Юсуфовна, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь тytrta-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7,*

*Крючков Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского*

*Романенко Инесса Геннадьевна – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, e-mail: Romanenko-inessa@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3678-7290>*

*Джерелей Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 2950051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, e-mail: andru2605@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4427-7904>*

ляцией или трепетанием предсердий, тромбоэмболией легочной артерии, тромбозом глубоких вен, пациенты после плановой операции по замене тазобедренного или коленного сустава. Ривароксабан используется с целью профилактики атеротромботических событий после острого коронарного синдрома и у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или симптомным атеросклерозом периферических артерий.

Необоснованное применение у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий сниженной дозы прямых оральных антикоагулянтов сопровождается увеличением риска ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений. Критерии снижения дозы прямых оральных антикоагулянтов установлены в действующих клинических рекомендациях. Оценка и коррекция потенциально модифицируемых факторов риска кровотечения является основным подходом в профилактике геморрагических осложнений при проведении длительной антикоагулянтной терапии.

Подготовка пациента, получающего оральные антикоагулянты, к проведению инвазивных вмешательств требует оценки объема предстоящего инвазивного вмешательства, наличия сопутствующих факторов геморрагического риска и вероятности тромбоэмболических осложнений на фоне вынужденной отмены антикоагулянтной терапии. Большинство небольших инвазивных вмешательств могут осуществляться без отмены прямых оральных антикоагулянтов. У пациентов, имеющих высокую вероятность кровотечения в периоперационном периоде, рекомендуется временная отмена прямых оральных антикоагулянтов. Длительность отмены препарата определяется риском кровотечения при предстоящем инвазивном вмешательстве и состоянием функции почек. С учетом быстрого начала действия и предсказуемого времени прекращения клинического эффекта прямых оральных антикоагулянтов в большинстве случаев терапия «моста» с временным переводом пациента на парентеральные антикоагулянты не требуется.

Ключевые слова: тромбоэмболический риск, прямые оральные антикоагулянты, инвазивные вмешательства, геморрагические осложнения, профилактика.

#### Abstract

### Modern possibilities for improving the prognosis of patients with high thromboembolic risk, prevention of hemorrhagic complications during invasive interventions

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley*

Currently, the modern generation of anticoagulants, the direct oral anticoagulants, is widely used to improve the prognosis of patients with a high thromboembolic risk. Patients at high thromboembolic risk include those with atrial fibrillation or flutter, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, and patients after elective hip or knee replacement surgery. Rivaroxaban is used to prevent atherothrombotic events after acute coronary syndrome and in patients with stable coronary artery disease or symptomatic atherosclerosis of peripheral arteries.

Unjustified use of a reduced dose of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and flutter is accompanied by an increased risk of ischemic stroke and other thromboembolic complications. The criteria for reducing the dose of direct oral anticoagulants are established in current clinical guidelines. Assessment and correction of potentially modifiable bleeding risk factors are the main approach in the prevention of hemorrhagic complications during long-term anticoagulant therapy.

The preparation of a patient receiving oral anticoagulants for invasive interventions requires an assessment of the volume of the upcoming invasive intervention, the presence of concomitant hemorrhagic risk factors and the likelihood of thromboembolic complications against the background of necessary withdrawal of anticoagulant therapy. Most minor invasive interventions can be performed without the withdrawal of direct oral anticoagulants. Temporary withdrawal of direct oral anticoagulants is recommended for inpatients with a high probability of bleeding in the perioperative period. The duration of drug withdrawal is determined by the risk of bleeding during the upcoming invasive intervention and the state of kidney function. Given the rapid onset of action and the predictable time of cessation of the clinical effect of direct oral anticoagulants, in most cases, bridge therapy with temporary transfer of the patient to parenteral anticoagulants is not required.

Keywords: thromboembolic risk, direct oral anticoagulants, invasive interventions, hemorrhagic complications, prevention.

**В** настоящее время с целью улучшения прогноза пациентов высокого тромбэмболического риска широко используется современное поколение антикоагулянтов – прямые оральные антикоагулянты. Они в силу большей предсказуемости клинического эффекта, отсутствия необходимости регулярного лабораторного контроля и меньшей вероятности геморрагических осложнений вытеснили антагонист витамина К практически во всех направлениях используемой постоянной антикоагулянтной терапии. Показаниями для назначения именно антагониста витамина К сегодня является профилактика тромбэмболических осложнений у пациентов с механическими протезами клапанов сердца или митральным стенозом. Во всех остальных ситуациях с целью профилактики тромбэмболий предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам, которые представлены, прежде всего, ривароксабаном, апиксабаном и дабигатраном [1].

Основными категориями пациентов высокого тромбэмболического риска, которые нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии, являются: большинство пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий, пациенты с тромбэмболией легочной артерии, тромбозом глубоких вен [2, 3, 4]. Показанием для использования этих препаратов является также профилактика венозных тромбэмболических осложнений у пациентов после плановой операции по замене тазобедренного или коленного сустава [5].

Ривароксабан сегодня расширил показания для своего применения. Он звучит в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, с целью снижения риска повторного инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [6, 7]. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по стабильной ишемической болезни сердца 2024 г. также появилась рекомендация по применению длительной терапии ривароксабаном с целью профилактики атеротромботических событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или симптомным атеросклерозом периферических артерий [8].

Самой многочисленной категорией пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, является категория больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий. Антикоагулянтная терапия у этих пациентов, позволяя снизить риск ишемического инсульта и системной эмболии, является единственным направлением лечения, улучшающим прогноз жизни [1, 4].

Согласно действующим клиническим рекомендациям независимо от длительности фибрилляции и трепетания предсердий, клинического течения и других особенностей этих нарушений ритма сердца решение вопроса о необходимости проведения антикоагулянтной терапии определяется только параметрами риска ишемического инсульта и си-

стемной эмболии. Наличие двух баллов и выше по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – абсолютное показание для длительной терапии оральными антикоагулянтами. Если у пациента отмечается один балл по данной шкале, также рекомендуется рассмотреть назначение антикоагулянтной терапии после коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений [1, 4].

Назначение антикоагулянтной терапии сопровождается повышением риска геморрагических осложнений. При этом у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий риск кровотечений наиболее высокий. Это связано с рядом причин. Во-первых, у этих пациентов прямые оральные антикоагулянты используются в высокодозовом режиме: ривароксабан 20 или 15 мг один раз в сутки, апиксабан 2,5-5 мг 2 раза в сутки, дабигатран 150 или 110 мг 2 раза в сутки. Во-вторых, частота фибрилляции и трепетания предсердий наиболее высока в пожилом возрасте. В силу возраста пациента, разнообразной коморбидной патологии, необходимости использования многих групп препаратов, нередко снижения функции печени и почек вероятность неблагоприятных геморрагических событий резко возрастает [1, 4].

При этом современные клинические рекомендации обращают внимание на то, что необоснованное применение у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий сниженной дозы прямых оральных антикоагулянтов сопровождается увеличением риска ишемического инсульта и других тромбэмболических осложнений [9, 10]. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED необходима, прежде всего, для выявления модифицируемых факторов риска кровотечений и их своевременной коррекции, а также отбора пациентов, требующих регулярного динамического наблюдения при проведении антикоагулянтной терапии. Использование этой шкалы не отвечает на вопрос «назначить ли антикоагулянт?». Терапия должна быть назначена при любом количестве баллов риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Однако в ряде случаев показано использование сниженной дозы прямых оральных антикоагулянтов [1, 4].

Так, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества по фибрилляции и трепетанию предсердий использование сниженной дозы ограничено следующими специальными показаниями:

- Дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза в день используется у пациентов 80 лет и старше, в случае сопутствующего приема верапамила, повышенного риска геморрагических осложнений; у пациентов с клиренсом креатина < 50 мл/мин при повышенном риске кровотечений, сопутствующем приеме амиодарона или хинидина;

- Ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки при значении клиренса креатинина 15-49 мл/мин;

- Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с ХБП и величиной клиренса креатинина 15-29 мл/

мин или в случае наличия у пациента 2-х или более из следующих признаков: возраста  $\geq 80$  лет, массы тела  $\leq 60$  кг или величины креатинина крови  $\geq 133$  мкмоль/л [4].

Таким образом, оценка и коррекция потенциально модифицируемых факторов риска кровотечения является основным подходом в профилактике геморрагических осложнений при проведении длительной антикоагулянтной терапии. У пациентов с артериальной гипертензией важно добиться достижения целевого уровня артериального давления. При использовании в сопутствующей терапии нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуется предложить альтернативную обезболивающую терапию или средства, модифицирующие болезнь. В большинстве случаев при лечении пациента с ишемической болезнью сердца использовать комбинированную терапию оральным антикоагулянтом и антитромбоцитарного препарата можно не более 12 месяцев с дополнительным приемом ингибитора протонной помпы. Пролонгированная комбинированная антитромботическая терапия с включением в ее состав ривароксабана в настоящее время рекомендована только пациентам высокого ишемического риска при условии низкого геморрагического риска. Важным подходом в снижении риска геморрагических осложнений является ограничение приема алкоголя менее 3 стандартных доз напитков в неделю [1, 4].

Актуальным практическим вопросом, затрагивающим интересы врачей многих специальностей, является подготовка пациента, получающего оральные антикоагулянты, к проведению инвазивных вмешательств. В данной клинической ситуации важно оценить объем предстоящего инвазивного вмешательства и, соответственно, риск периоперационного кровотечения, наличие сопутствующих факторов геморрагического риска у пациента и вероятность тромбоэмболических осложнений на фоне вынужденной отмены антикоагулянтной терапии.

До недавнего времени любое инвазивное вмешательство предполагало отмену на время его проведения оральным антикоагулянтом с последующим возобновлением антикоагулянтной терапии после достижения гемостаза. В дальнейшем на фоне преимущественного использования варфарина получила распространение терапия «моста», когда после отмены варфарина больной переводился на парентеральный антикоагулянт с коротким периодом полувыведения – гепарин или низкомолекулярные гепарины. В настоящее время оптимальным считается дифференцированный подход на основании соотношения риска геморрагических и тромботических осложнений в каждой конкретной ситуации [1, 4].

В действующих клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по фибрилляции и трепетанию предсердий приведена классификация основных инвазивных вмешательств по риску кровотечения. К инвазивным вме-

шательствам с минимальным риском кровотечения отнесены такие стоматологические процедуры, как удаление 1-3 зубов, вмешательства по поводу пародонтоза, вскрытие абсцесса, установка импланта, а также эндоскопические исследования без биопсии или резекции, поверхностные вмешательства на коже, оперативное лечение глаукомы и катаракты.

К вмешательствам с низким риском кровотечений отнесены эндоскопические исследования с биопсией, биопсия мочевого пузыря и простаты, большинство процедур электрофизиологического исследования и катетерной абляции, ангиография не коронарных артерий, имплантация электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора. При этих вмешательствах в большинстве случаев кровотечения возникают редко и / или имеют малую клиническую значимость.

Вмешательства с высоким риском развития тяжелых кровотечений – это торакальная и абдоминальная хирургия, эндоскопические исследования с дополнительными вмешательствами (например, полипэктомия), большие ортопедические операции, спинальная или эпидуральная анестезия, люмбальная пункция, биопсия печени или почек, трансуретральная резекция простаты, экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия. Катетерная абляция в левых полостях сердца, например изоляция устья впадения легочных вен в левое предсердие при фибрилляции предсердий, является операцией одновременно высокого риска кровотечений и тромбоэмболических осложнений [4].

Как видно в представленной классификации, оперативные вмешательства в области челюстно-лицевой зоны не отнесены ни к одной из категорий геморрагического риска. В то же время, инвазивные вмешательства, кроме вышперечисленных с минимальным риском кровотечения, проводимые в челюстно-лицевой области у пациента, получающего оральные антикоагулянты, могут сопровождаться геморрагическими осложнениями. Это обусловлено богатой васкуляризацией мягких тканей и костных структур, зиянием поврежденных костных сосудов этой анатомической зоны. Нередко оперативные вмешательства в челюстно-лицевой зоне характеризуются высокой травматичностью и продолжительностью, что также может способствовать развитию периоперационного кровотечения [11].

Важно учитывать, что даже вмешательства с минимальным или низким риском кровотечения у пациента, имеющего дополнительные факторы риска кровотечения, также могут привести к серьезным геморрагическим осложнениям. При этом необходимо оценить наличие у пациента неконтролируемой артериальной гипертензии, нарушения функции печени или почек, перенесенного кровотечения в предшествующие 3 месяца, нарушения количества и функции тромбоцитов, сопутствующего приема антитромбоцитарных или нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребления алкоголем. При отсутствии этих дополнительных фак-

торов риска кровотечений большинство небольших инвазивных вмешательств могут осуществляться без отмены прямых оральных антикоагулянтов [1, 4].

У пациентов, имеющих в силу сочетания характера предстоящего инвазивного вмешательства и сопутствующих геморрагических рисков более высокую вероятность кровотечения в периоперационном периоде, рекомендуется временная отмена прямых оральных антикоагулянтов [1, 4].

С учетом быстрого начала действия и предсказуемого времени прекращения клинического эффекта прямых оральных антикоагулянтов в большинстве случаев терапия «моста» с временным переводом пациента на парентеральные антикоагулянты не требуется. Показано, что использование терапии «моста» может повышать риск периоперационных кровотечений [12]. Поэтому этот подход в настоящее время рекомендуется ограничить особыми показаниями, которые определяют очень высокий риск тромбозомболических осложнений – наличие у пациента протезированного механического клапана, перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки менее 3 месяцев назад, количества баллов по шкале CHA2DS2-VASc 7 и более [1, 4].

У пациентов, которым планируют прерывание терапии прямыми оральными антикоагулянтами, длительность отмены препарата определяются риском кровотечения при предстоящем инвазивном вмешательстве и состоянием функции почек [1, 4].

Пациенту, получавшему терапию ривароксабаном или апиксабаном, при клиренсе креатинина более 30 мл/мин и невысоком риске кровотечений рекомендуется отмена препарата за 24 часа. Если клиренс креатинина в диапазоне – 15-30 мл/мин, срок отмены необходимо увеличить до 36 часов. При планируемом инвазивном вмешательстве с высоким геморрагическим риском независимо от функции почек ривароксабан или апиксабан рекомендуется отменить за 48 часов.

Пациентам, которые получали дабигатран, при невысоком геморрагическом риске предстоящей операции, рекомендуется отмена препарата за 24 часа при клиренсе креатинина более 80 мл/мин, за 36 часов – при клиренсе креатинина 50-80 мл/мин и за 48 часов – при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин. Если предстоит обширное хирургическое вмешательство с высоким риском кровотечения, эти сроки рекомендуется увеличить до 48, 72 и 96 часов, соответственно.

После операции прием прямого орального антикоагулянта может быть возобновлен через 12-48 часов, в зависимости от достижения эффективного гемостаза и риска тромбозомболий [1, 4].

## Литература

1. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.

*European Heart Journal*.2024;45(36): 3314-3414.

2. 2.Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции. Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. Доступно по: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_FP\\_TP-unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf)

3. Селиверстов Е.П., Лобастов К.В., Плухин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023; 17(3):152-296

4. Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова, Н.М. Данилов и др. Диагностика и лечение тромбозомболии легочной артерии: клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021; (1):6-43, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>

5. Морозова Т.Е., Миннигулов Р.М., Юдина П.Ю. Особенности применения новых оральных антикоагулянтов у пожилых пациентов после ортопедических операций. *Медицинский научно-практический журнал*. 2017;8(25):14-24

6. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество скорой медицинской помощи, Всероссийское научное общество специалистов по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению. Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. Доступно по: <https://scardio.ru/content/Guidelines/11012025.pdf>

7. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество скорой медицинской помощи, Всероссийское научное общество специалистов по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению. Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. Доступно по: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2024\\_09\\_26.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_09_26.pdf)

8. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российское кардиологическое общество, Национальное общество по изучению атеросклероза, Национальное общество по атеротромбозу, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российское общество рентгенологов и радиологов, Российская ассоциация специалистов по ультразвуковой диагностике в медицине, Всероссийское научное общество специалистов по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению. Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. Доступно по: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2024\\_IBS.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_IBS.pdf)

9. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779-90.

10. Steinberg B.A., Shradler P., Thomas L., et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol*.2016; 68:2597-604.

11. Дубровин К.В., Зайцев А.Ю., Светлов В.А. Тактика кровесбережения в реконструктивно-восстановительной челюстно-лицевой хирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 5:32-35

12. Clark N.P., Witt D.M., Davies L.E. et al. Bleeding, recurrent venous thromboembolism, and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 1163-8.

# Синдром обструктивного апноэ сна: методы диагностики и лечения

М.Г.Шкадова, В.В.Килесса, Н.В.Жукова

## Obstructive sleep apnea syndrome: diagnostic and treatment methods

M.G.Shkadova, V.V. Kilessa, N.V. Zhukova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, диагностика, лечение.

### Резюме

Синдром обструктивного апноэ сна: методы диагностики и лечения.

*М.Г.Шкадова, В.В.Килесса, Н.В.Жукова*

Синдром обструктивного апноэ сна является актуальной проблемой современной медицины из-за большой распространенности этой патологии в популяции, увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений и значительного ухудшения качества жизни пациентов. В настоящее время врач, информированный о данной проблеме, располагает возможностью своевременного выявления больных с этой потенциально летальной патологией. Практический опыт показывает, что даже при наличии минимально необходимого набора диагностической и лечебной аппаратуры можно адекватно выявлять и эффективно лечить значительную часть больных с синдромом обструктивного апноэ сна не только в специализированных сомнологических центрах, но и в лечебных учреждениях терапевтического, хирургического профиля. Этапность диагностики и лечения синдромом обструктивного апноэ сна является ключевым аспектом для достижения успешных результатов. Системный подход позволяет не только эффективно выявлять синдром обструктивного апноэ сна, но и подбирать индивидуализированные методы лечения этого заболевания, что значительно снижает риск осложнений синдрома обструктивного апноэ сна, тем самым улучшая прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, диагностика, лечение.

### Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome: diagnostic and treatment methods.

*M.G.Shkadova, V.V. Kilessa, N.V. Zhukova*

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is a pressing issue in modern medicine due to the high prevalence of this pathology in the population, the increased risk of cardiovascular complications and a significant deterioration in the quality of life of patients. Currently, a physician informed about this

**Шкадова Марина Геннадьевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) E-mail: [Coqr1mto@yandex.ru](mailto:Coqr1mto@yandex.ru)  
**Килесса Владимир Владимирович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: [Coqr1mto@yandex.ru](mailto:Coqr1mto@yandex.ru)  
**Жукова Наталья Валерьевна** — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, терапевт, аллерголог-иммунолог, пульмонолог лечебно-диагностического центра «Праймер». Контактная информация: г. Симферополь, ул. 51-й Армии, 13, лечебно-диагностический центр «Праймер», эл.почта: [knto2015@mail.ru](mailto:knto2015@mail.ru)

problem has the opportunity to timely identify patients with this potentially fatal pathology. Practical experience shows that even with the minimum necessary set of diagnostic and therapeutic equipment, it is possible to adequately identify and effectively treat a significant proportion of patients with OSA not only in specialized somnological centers, but also in medical institutions of therapeutic and surgical profile. The stage-by-stage diagnosis and treatment of OSA is a key aspect for achieving successful results. A systematic approach allows not only to effectively identify the disease, but also to select individualized treatment methods, which significantly reduces the risk of complications of OSA, thereby improving the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, diagnostics, treatment.

**С**овременный образ жизни людей привел к тому, что количество пациентов с нарушениями сна существенно увеличилось. Наиболее значимым состоянием из всех нарушений сна в практике врача является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Речь идет о распространенной патологии, но, к сожалению, до сих пор недостаточно известной, как медицинской общественности, так и населению в целом. В результате пациенты годами наблюдаются у специалистов разного профиля, не получая адекватной помощи и приобретая тяжёлые осложнения, сокращающие продолжительность жизни [1].

В международной классификации болезней сна приведено около 80 патологических состояний, а в МКБ-10 есть отдельная графа – апноэ сна (G47.3).

## Коды по МКБ-10

G47.3 Апноэ во сне: центральное, обструктивное

E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией

G47.8 Другие нарушения сна

R06.5 Дыхание через рот

Определение СОАС, наиболее точно сформулировал С. Guilleminault (1976 г.): «Синдром обструктивного апноэ во сне – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна (достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови), грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью» [2].

## Основные понятия:

- Апноэ – полная остановка дыхания длительно –  $\geq 10$  секунд во время сна (снижение пиковой амплитуды дыхательного потока  $\geq 90\%$  от базового уровня амплитуды дыхательного потока перед дыхательным событием, зарегистрированного ороназальным термодатчиком или альтернативным датчиком при исследовании сна).

Обструктивное апноэ возникает вследствие спадения мягких тканей верхних дыхательных путей, тогда как центральное апноэ вызвано нарушением работы дыхательного центра головного мозга.

- Гипопноэ – снижение амплитуды дыхательного потока (снижение пиковой амплитуды  $\geq 30\%$  от ис-

ходного уровня до дыхательного события) длительно –  $\geq 10$  секунд, сопровождающееся снижением сатурации  $\geq 3\%$  или реакцией микропробуждения (по данным ЭЭГ).

- Десатурация – эпизоды снижения уровня кислорода на  $3\%$  и более.

- Индекс десатурации (ИД) – число эпизодов десатурации в час.

- Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – суммарное количество эпизодов апноэ и гипопноэ, разделенное на количество часов сна, зафиксированное в ходе полисомнографического исследования. В обычной клинической практике нет необходимости различать апноэ и отдельно гипопноэ, так как они имеют сходную патофизиологию.

- Индекс дыхательных расстройств (ИДР) – суммарное количество эпизодов апноэ, гипопноэ и пробуждений, связанных с дыхательными усилиями, разделенное на количество часов сна, зафиксированное в ходе полисомнографии (ПСГ).

- Индекс респираторных событий (ИРС) (при домашнем мониторинге) – общее количество респираторных событий, разделенное на время мониторинга.

В настоящий момент нет устоявшихся аббревиатур, описывающих нарушения дыхания во время сна, в русскоязычной литературе. Наиболее часто в заключении применяется термин «ИАГ» при любом типе исследования. В данных рекомендациях термины: ИДР, ИРС используются как суррогаты термина ИАГ [3].

Эпидемиология. Систематический обзор исследований оценивает распространенность СОАС во всем мире в широком диапазоне от 13 до 33% у мужчин и от 6 до 19% у женщин [3, 4]. При этом, легкой степенью тяжести СОАС в возрасте от 30 до 70 лет страдают около 14% мужчин и 5% женщин, а средней и тяжелой степенью СОАС – 13% мужчин и 6% женщин [5, 6].

## Частота встречаемости [7]:

1. Обструктивное апноэ сна: общая популяция: от 15 до 30% у мужчин и от 10 до 15% у женщин; пациенты с ССЗ: 70-80%.

2. Центральное апноэ сна: общая популяция: 0,9%.

3. Центральное апноэ сна и дыхание Чейна-Стокса: пациенты с ХСН: 25-50%.

4. Ожирение-гиповентиляция: общая популяция:

0,4%; пациенты ОАС: 9-11%.

## Патогенез

В зависимости от патогенетических механизмов выделяют три основных типа сонного апноэ: центральный, обструктивный и смешанный.

Центральным апноэ принято считать прекращение легочной вентиляции в связи с временным отсутствием импульса из центральной нервной системы для активации дыхательных усилий.

Обструктивное апноэ – прекращение легочной вентиляции длительностью более 10 секунд с частотой развития более 15 в час в результате обструкции верхних дыхательных путей на уровне глотки при сохраняющихся дыхательных движениях.

Смешанное апноэ – сочетание центрального и обструктивного апноэ.

Основной причиной патогенетических механизмов СОАС является снижение или утрата мышечного тонуса глотки, что приводит к частичному (гипопноэ) или полному (апноэ) спадению мягких тканей на уровне носо-, рото-, и гортаноглотки.

Апноэ на протяжении 15-45 секунд приводит к гипоксии, гиперкапнии и метаболическому ацидозу. При крайней степени гипоксии, возникает пробуждение, сопровождающееся серией нормальных вдохов, человек просыпается, повышается тонус мышц глотки, кровь насыщается кислородом, и человек вновь засыпает. За ночь может отмечаться до 400-500 остановок дыхания общей продолжительностью до 3-4 часов. Продолжительность и качество сна существенно страдают.

Другая проблема это гормональные расстройства на фоне тяжелых форм СОАС. Известно, что пик синтеза соматотропного гормона и тестостерона происходит в глубоких стадиях сна. Так как эта стадия сна у больных СОАС практически отсутствуют, то и продукция указанных гормонов будет недостаточной. В результате при недостаточности соматотропина нарушается жировой обмен. Человек начинает полнеть. Увеличиваются жировые отложения на шеи, что приводит к прогрессированию СОАС. Недостаток тестостерона приводит к снижению либидо и импотенции у мужчин [8].

Во время сна в нормальных условиях повышается тонус парасимпатического звена вегетативной нервной системы, а во время апноэ активизируется ее симпатический отдел, что сопровождается повышением уровня катехоламинов в плазме крови и выраженной периферической вазоконстрикцией. Эти факторы увеличивают тонус сосудов и приводят к повышению АД и постнагрузки на левый желудочек, а также к его гипертрофии. За приступом апноэ следует период гипервентиляции с характерным для него нарастанием отрицательного давления в грудной клетке, что усиливает венозный приток крови к правому предсердию [9]. Растяжение правого предсердия повышает активность предсердного

натрийуретического гормона и, в итоге, – ночного диуреза. Нарушения вегетативных функций в сочетании с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижением чувствительности почек к натрийуретическому гормону способны вызвать стабильную АГ, легочную гипертензию, гипертрофию левого желудочка, застойную сердечную недостаточность, повышать риск развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения и внезапной смерти [9, 10].

Очень часто сердечно-сосудистые катастрофы случаются ночью и под утро, поэтому мы не можем исключить влияние на них СОАС. Храп и СОАС имеют большую социальную, экономическую, юридическую значимость (пациент с нелеченной тяжелой формой СОАС должен отстраняться от некоторых видов деятельности, связанных с управлением механизмов, в частности от вождения автомобиля) [11].

## Диагностика

Диагностика СОАС основана на сборе анамнеза, оценке жалоб, физикальном осмотре, оценке коморбидных нозологий и состояний, ассоциированных с СОАС. В качестве скрининговых методов возможно применения анкет, шкал и компьютерной пульсоксиметрии. Для верификации диагноза необходимо проведение исследования во время сна (полисомнография, кардио-респираторное мониторирование, респираторное мониторирование, компьютерная сомнография).

## Жалобы при обструктивном апноэ сна

### Ночные симптомы:

- Громкий прерывистый храп
- Указания на остановки дыхания во сне
- Ощущения удушья во время сна, которые могут приводить к пробуждению
- Беспокойный сон с частыми пробуждениями
- Никтурия
- Ночная потливость

### Дневные симптомы:

- Избыточная дневная сонливость при спокойной деятельности
- По мере возрастания тяжести ОАС – избыточная сонливость во время активных действий (разговор, вождение автомобиля)
- Неосвежающий сон
- Дневная разбитость/усталость
- Утренняя головная боль
- Сухость или боль в горле по утрам
- Когнитивный дефицит: ухудшение памяти, снижение концентрации внимания
- Изменения личности и настроения (депрессия и тревога)
- Сексуальная дисфункция

- Гастроэзофагеальный рефлюкс (особенно в ночное время)

## Осмотр

Физикальное обследование является важным аспектом и может существенно помочь в первичной клинической диагностике как СОАС, так и коморбидной патологии [12].

Факторы риска СОАС:

- ИМТ (индекс массы тела) > 30 кг/м<sup>2</sup>
- Окружность шеи более 43 см у мужчин и более 38 см – у женщин.
- Мужской пол
- Возраст > 50 лет
- Курение и употребление алкоголя
- Выраженная дневная сонливость
- Обязательны консультации оториноларинголога, невропатолога, кардиолога.

При объективном обследовании больных СОАС можно выявить не только патологию верхних дыхательных путей, но и другие состояния, ассоциированные с СОАС:

- неврологические – головная боль, ночная эпилепсия, инсульт; болезнь Паркинсона, нейропатии или миопатии верхних дыхательных путей; ОНМК и ТИА;
- психологические и/или психиатрические – снижение концентрации внимания, памяти, беспокорство, проблемы поведения, депрессия;
- сердечно-сосудистые – АГ и ИБС (стенокардия и инфаркт миокарда), аритмия, особенно брадикардия, хроническая сердечная недостаточность;
- дыхательные – легочная гипертензия, легочное сердце, ХОБЛ, астма, идиопатический легочный фиброз;
- метаболические – метаболический синдром; синдром ожирения-гиповентиляции;
- эндокринные – гипотиреоз, акромегалия, болезнь Иценко-Кушинга, гипотиреоз, постменопауза, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 2 типа;
- мочеполовые – никтурия, энурез, импотенция; терминальная стадия хронической болезни почек
- гематологические – вторичный эритроцитоз;
- гастроэнтерологические – ГЭРБ;
- оториноларингологические – храп, боль в горле, хриплый голос; анатомические (костные аномалии: микрогнатия, ретрогнатия, неправильное расположение подъязычной кости, травма костей носа и челюстей, перифарингеальная жировая инфильтрация, увеличение размеров мягкого неба и языка, аденоиды и гипертрофия небных миндалин, опухоли и кисты в области глотки, эктопия щитовидной железы, воспалительные изменения мягких тканей, акромегалия и макроглоссия);
- анестезиологические – проблемы при интубации, повышенная чувствительность к опиоидным анальгетикам и седативным средствам [13].

Отдельного внимания заслуживают лица, чьи

профессии связаны с необходимостью высокой концентрации внимания с нарушениями сна и нарушениями дыхания во время сна, в т.ч. при выполнении монотонной работы (например, водители грузовиков) [9].

## Опрос, анкетирование

Опросник STOP-BANG, модифицированный опросник Страдлинга, Эпфортская шкала сонливости, Берлинский опросник, другие опросные шкалы.

В клинической практике широко используются анкеты для субъективной оценки степени сонливости, качества сна и вероятности наличия СОАС. Однако у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями использование только клинических инструментов, опросников и алгоритмов прогнозирования для диагностики СОАС имеет лимитированное значение [14, 15].

## Инструментальные методы диагностики

Для достоверной диагностики синдрома СОАС можно получить прямые доказательства наличия данного заболевания с помощью ночной пульсоксиметрии, кардиореспираторного мониторинга или полисомнографии – «золотого стандарта» в диагностике СОАС. Существует целый ряд значительно отличающихся друг от друга по своим техническим характеристикам диагностических устройств, позволяющих объективно измерять различные параметры дыхания во время сна и с той или иной точностью выявлять имеющиеся респираторные нарушения. Американская ассоциация расстройств сна классифицировала системы для диагностики нарушений сна на четыре основных типа [16], подробно описанных в таблице 1.

### 1. Компьютерная пульсоксиметрия в период сна

Неинвазивный метод измерения процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови (SaO<sub>2</sub>). Количественная оценка частоты десатураций в час (индекс десатураций) позволяет косвенно судить о частоте эпизодов апноэ/гипопноэ в час (индекс апноэ/гипопноэ). Применение пульсоксиметрии для диагностики расстройств дыхания во сне, с одной стороны, обладает высокой эффективностью, а с другой — экономической целесообразностью. Учитывая простоту использования и легкость применения, пульсоксиметрия может быть рекомендована к применению как в профильных диспансерах в амбулаторной практике, так и в стационарах в качестве скринингового метода.

## 2. Кардиореспираторное мониторирование

Кардиореспираторное мониторирование проводится в течение всего периода сна, включает регистрацию следующих параметров:

- электрокардиограмма;
- движения нижних конечностей;
- храп;
- носоротовой поток воздуха;
- дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки;
- положение тела;
- степень насыщения крови кислородом;
- электромиограммы передних большеберцовых мышц.

Для уточнения времени сна и бодрствования может помочь видеонаблюдение.

Недостаток кардиореспираторного мониторирования в том, что этот метод не позволяет оценить структуру сна.

Наиболее достоверным и полифункциональным методом исследования СОАС является полисомнография (17).

## 3. Полисомнографическое исследование (ПСГ)

Полисомнография представляет собой длительную регистрацию во время сна следующих показателей:

- Электроэнцефалограмма (ЭЭГ), регистрируется от 1-го до 4-х каналов (в стандартном случае);
- Электроокулограмма (ЭОГ), регистрируется 2 канала (левый и правый глаз);
- Электромиограмма (ЭМГ), регистрируется 1 или 2 канала;
- Электрокардиограмма (ЭКГ) или частота пульса;
- Назофарингеальный поток (движение воздуха через носовую и ротовую полости);
- Торакоабдоминальные движения (движения грудной и брюшной стенки);
- Насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация, SaO<sub>2</sub>);
- Звук храпа, посредством микрофона, ларингофона (пьезодатчика, прикрепляемого к боковой поверхности трахеи) или носовых канюль для регистрации давления воздушного потока;
- Положение тела во сне (актография);
- Движение нижних и/или верхних конечностей.

Полное ПСГ с видеоконтролем считается «золотым стандартом» для оценки всего сна в целом и связанных с ним нарушений дыхания, движений и других параметров. Однако применение данного метода ограничено в связи с его дороговизной, сложностью и низкой доступностью. В настоящее время исследование без записи ЭЭГ считаются приемлемыми инструментами скрининга и диагностики СОАС, особенно в амбулаторных условиях у взрослых пациентов с высокой предтестовой веро-

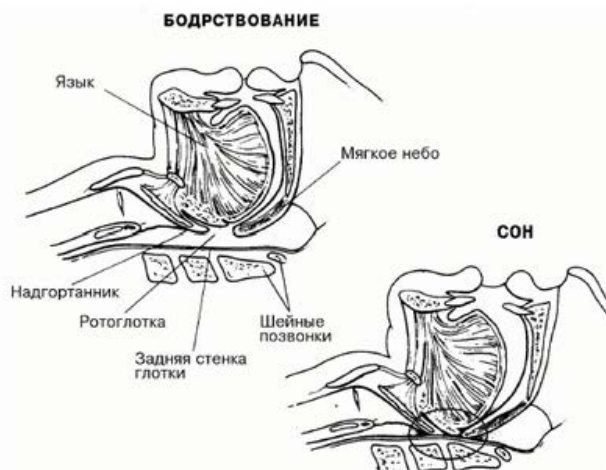


Рис. 1. Локализация обструкции верхних дыхательных путей во сне

ятностью СОАС средней и тяжелой степени [14, 18].

При необходимости могут использоваться дополнительные методы: капнография, посредством анализа выдыхаемого воздуха или чрезкожного мониторирования CO<sub>2</sub>, мониторирование АД, эзофагальная pH-метрия, видеомониторирование, регистрация напряжения полового члена и т.д.

### Диагностические критерии обструктивного апноэ сна

СОАС может быть диагностирован, если соблюдаются критерии А и Б, или соблюдается единственный критерий В.

#### А. Наличие одного и более признака:

1. Больной жалуется на дневную сонливость, несвежающий ночной сон, утомляемость или бессонницу.
2. Больной просыпается вследствие остановки дыхания, затрудненного дыхания или удушья.
3. Родственник или другой наблюдатель сообщает о привычном храпе, прерывистом дыхании во время сна пациента.
4. У пациента диагностирована артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инсульт, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа.
5. У пациента диагностировано аффективное расстройство или когнитивная дисфункция.

#### Б. При ПСГ или амбулаторном обследовании сна выявлено:

5 и более, преимущественно обструктивных респираторных событий (обструктивное и смешанное апноэ, гипопноэ или пробуждения, связанные с дыхательными усилиями) за час сна во время ПСГ или за час амбулаторного мониторинга.

*В. При PSG или амбулаторном обследовании сна выявлено:*

15 и более преимущественно обструктивных респираторных событий (обструктивное и смешанное апноэ, гипопноэ или пробуждения, связанные с дыхательными усилиями) за час сна при PSG, или за час амбулаторного мониторинга [19].

### Классификация обструктивного апноэ сна

Классификация СОАС строится на оценке индекса апноэ/гипопноэ сна (ИАГ):

- 5<ИАГ>14 – легкая степень
- 15<ИАГ>29 – средняя степень
- ИАГ>30 – тяжелая степень

Наличие храпа во время сна и ИАГ <5 расценивается как неосложненный храп.

### Формулировка клинического диагноза

Формулировка развернутого клинического диагноза возможна только на основании результатов полисомнографии и дополнительных обследований, направленных на выявление причин заболевания.

В медицинской литературе термины СОАС и ОАС часто используются как синонимы. В общепринятом контексте отечественной медицинской литературы – корректнее применять термин ОАС (обструк-

тивное апноэ сна), как обозначение болезни [19].

В формулировке диагноза следует указать:

- Нозология: Обструктивное апноэ сна
- Степень тяжести: легкая форма, средней тяжести, тяжелая
- частоты нарушений дыхания (ИАГ, ИДР);
- тяжести сопутствующей гипоксии (SaO<sub>2</sub>);
- наличие патологических изменений на ЭКГ и их связи с нарушениями дыхания;
- нарушения макро- и микроструктуры сна, обусловленных нарушениями дыхания;
- Причины заболевания: ожирение, патология и аномалия носоглотки, гипотиреоз и др.
- Осложнения: преходящие блокады сердца, аритмии, артериальная гипертензия.

Пример диагноза: Обструктивное апноэ сна, средней тяжести (ИАГ-15, ИДР-25, SaO<sub>2</sub> -88%), ожирение II ст., артериальная гипертензия I ст.

### Основные принципы лечения СОАС

Методы лечения храпа и СОАС разнообразны и зависят от сочетания причин и тяжести указанных расстройств. Их можно условно разделить на три следующие направления: поведенческие, терапевтические и хирургические методы.

Основные методы лечения СОАС:

1. Общепрофилактические мероприятия:

- снижение массы тела,
- прекращение или ограничение курения,
- исключение приема алкоголя и снотворных

Табл. 1

**Классификация диагностического оборудования, которое потенциально может быть использовано для диагностики дыхательных нарушений во время сна**

Тип	Наименование	Регистрируемые показатели	Характеристика	Решаемые задачи
1	Стационарная полисомнография под контролем персонала	Объективизация сна, параметров дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, движений конечностей, положения тела	Проводится в условиях сомнологического центра под постоянным контролем медицинского персонала и с синхронизированной видеозаписью.	Диагностика СОАС у любых больных. Определяется ИАГ или ИДР
2	Автономная полисомнография	Объективизация сна, параметров дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, движений конечностей, положения тела	Может проводиться как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно. Контроль медицинского персонала во время исследования не проводится, видеозапись может отсутствовать	Диагностика СОАС у большинства больных. Определяется ИАГ или ИДР
3	Респираторная полиграфия с оценкой дыхательных усилий (кардиореспираторное и респираторное мониторирование)	Параметры дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, иногда движений конечностей, положения тела	Может проводиться как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно. Контроль медицинского персонала во время исследования не проводится, видеозапись обычно отсутствует	Диагностика СОАС у пациентов с высокой претестовой вероятностью. Определяется ИАГ
4	Респираторная полиграфия без оценки дыхательных усилий и компьютерная пульсоксиметрия	Воздушный назальный поток и сатурация крови кислородом или только сатурация крови кислородом	Обычно применяются за пределами сомнологического центра	Скрининг СОАС. В отдельных случаях позволяют поставить достоверный диагноз. Определяется ИАГ или индекс десатураций

препаратов.

2. Позиционное лечение.
3. Применение фармакологических средств, облегчающих храп.
4. Обеспечение свободного носового дыхания.
5. Применение интраназальных приспособлений.
6. Тренировка мышц языка и нижней челюсти.
7. Лазерная пластика и криопластика.
8. Воздействие ультразвуком на мягкое небо через мягкие ткани шеи, электростимуляция языка, мышц глотки и гортани
9. Хирургическое лечение явных анатомических дефектов на уровне носа (септопластика, конхотомия, полипэктомия) и глотки (тонзилэктомия, увулотомия, увулопалатофарингопластика).
10. Лечение методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) и двухфазным положительным давлением в дыхательных путях (BiPAP-терапия). Высокоэффективным методом лечения СОАС является создание постоянного положительного давления в дыхательных путях, которое препятствует спадению дыхательных путей (Continuous Positive Airway Pressure) – CPAP-терапия.

Для создания положительного давления используется небольшой компрессор, который подает постоянный поток воздуха под определенным давлением в дыхательные пути через гибкую трубку и носовую маску. Целесообразно также использовать нагреваемый увлажнитель, который обеспечивает нагрев и увлажнение поступающего в дыхательные пути воздуха.

### **В настоящее время показаниями для проведения CPAP-терапии являются следующие рекомендации:**

1. Индекс апноэ (ИА) > 20 или индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) > 30 в час вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов. Данное положение основывается на увеличении риска артериальной гипертонии у данной категории пациентов.
2. ИАГ от > 5 до < 30 в час, если заболевание сопровождается хотя бы одним из ниже перечисленного:
  - дневная сонливость;
  - нарушение памяти;
  - психоэмоциональные расстройства;
  - бессонница;
  - документированные сердечно-сосудистые поражения (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца или инсульт);
  - нарушения сердечного ритма и проводимости, связанные с нарушениями дыхания во сне.
3. CPAP-терапия не показана пациентам с легкой формой СОАС (ИАГ<20) без клинических проявлений и без сопутствующих сердечно-сосудистых

поражений. На основании нескольких исследований приемлемым считается соблюдение режима лечения в течение  $\geq 4$  часов в сутки, но, в идеале, соблюдение режима CPAP-терапии должно сохраняться до тех пор, пока пациент спит. В исследованиях был выявлен дозозависимый эффект, разная длительность использования приводят к различным вариантам клинического улучшения [20]. Использование аппарата в течение более 6 часов снижает сонливость, улучшает повседневное функционирование и восстанавливает память до нормального уровня [21-25]. В рандомизированных клинических исследованиях снижение артериального давления у пациентов с ОАС и гипертонией требовало 5,6 ч/ночь [26], а соблюдение режима – 5,96 ч/ночь было ассоциировано со снижением частоты сердечно-сосудистых событий (включая гипертонию) [27].

### **Критерии эффективности лечения**

Основным критерием успешной CPAP-терапии, является снижение индекса апноэ по данным ПСГ на 50% от исходного через 6 недель после начала лечения. Продолжительность CPAP-терапии не ограничена. При тяжелых СОАС аппараты необходимо использовать каждую ночь [28, 29].

### *В настоящее время разработаны расширенные функции CPAP-терапии, которые включают:*

- автоматическое титрование давления (АПАП) – аппарат с автоматической регулировкой положительного давления в дыхательных путях увеличивает или уменьшает уровень положительного давления в дыхательных путях в зависимости от изменений воздушного потока.
- двухуровневая ПАП-терапия BiPAP – двухуровневое положительное давление в дыхательных путях позволяет независимо регулировать давление для вдоха и для выдоха.
- адаптивная серво-вентиляция (АСВ) – аппаратный метод лечения сложных нарушений дыхания во сне, в частности, центрального апноэ посредством плавного изменения разницы между давлением на вдохе и на выдохе в зависимости от дыхательного потока в каждом дыхательном цикле, и тем самым, выравнивая дыхание пациента.
- снижение давления на выдохе и другие [30, 31].

Определение оптимального режима респираторной поддержки определяется клинической ситуацией.

Таким образом, СОАС является актуальной проблемой современной медицины из-за большой распространенности этой патологии в популяции, увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений и значительного ухудшения качества жизни пациентов. В настоящее время врач, информированный о данной проблеме, располагает возможностью своевременного выявления больных с этой потенциально летальной патологией. Вовремя назначенное

лечение позволяет в подавляющем большинстве случаев предотвратить нежелательные последствия и значительно улучшить качество жизни больного.

### Литература

1. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС) Утверждено конференцией Российского общества сомнологов 16.02.2018 г. 26 с.
2. Guilleminault C, Tilkian A, Dement W.C. The sleep apnea syndromes // *Annu Rev Med.* 1976. V.27. P.465-484.
3. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1217-39. PMID: 11991871. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>
4. American Academy of Sleep Medicine (AASM), International Classification of Sleep Disorders, Revised. *Diagnostic and Coding Manual.* Westchester, 2005.
5. Senarathna CV, Perret JL, Lodge CJ et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017 Aug;34:70-81. PMID: 27568340. Epub 2016 Jul 18. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
6. Peppard PE, Young T, Barnett JH et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013 May 1;177(9):1006-14. Epub 2013 Apr 14. PMID: 23589584; PMCID: PMC3639722. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
7. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1217-39. PMID: 11991871. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>
8. Бузунов Р.В. Ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне: как разорвать порочный круг? // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16, № 2. С. 30-33.
9. Евлампиева А.Г., Ярославская Е.П., Жарац В.Е. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ сна и факторов сердечно-сосудистого риска // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021. Т. 36, № 1. С. 58-65. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-58-65
10. Пальман А.Д., Аксельрод А.С. Желудочковые нарушения ритма сердца у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна и их эффективное немедикаментозное лечение // *Альманах клинической медицины.* 2021. Т. 49, № 2. С. 165-170. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-031
11. Grimm W, Hoffmann J, Menz V et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 1996 Jun 15;77(15):1310-4. PMID: 8677871. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00197-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00197-x)
12. Koehler U, Fus E, Grimm W et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J.* 1998 Feb;11(2):434-9. PMID: 9551750. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11020434>
13. Горбунова М.В., Бабак С.А., Малавин А.Г. Современный алгоритм диагностики и лечения кардиоваскулярных и метаболических нарушений у пациентов с обструктивным апноэ сна // *Лечебное дело.* 2019. № 1. С. 20-29. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12086
14. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017 Mar 15;13(3):479-504. PMID: 28162150; PMCID: PMC5337595. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
15. Bernhardt L, Brady EM, Freeman SC et al. Diagnostic accuracy of screening questionnaires for obstructive sleep apnoea in adults in different clinical cohorts: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2022 Sep;26(3):1053-1078. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34406554; PMCID: PMC8370860. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02450-9>
16. Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю., и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов // *Эффективная фармакоterapia.* Неврология. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». 2018. № 35. С. 34-45.
17. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep.* 1994 Jun;17(4):372-7. PMID: 7973322.
18. Калинин А.А. Полисомнографическое исследование // *Функциональная диагностика.* 2004. № 2. С. 61-65.
19. Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev.* 2017 Oct;35:113-123. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27815038; PMCID: PMC5389934. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.10.002>
20. Ефимова Е.М., Михайлова О.О., Хачатрян Н.Т. и соавт. Приверженность и эффективность длительной ПАП-терапии у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, ассоциированными с нарушениями проводимости сердца. *Терапевтический архив.* 2020;92(9):39-43. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000730>
21. Stradling JR, Davies RJ. Is more NCPAP better? *Sleep.* 2000 Jun;23 Suppl 4:S150-3. PMID: 10893091
22. Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M et al. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006 Dec;130(6):1772-8. PMID: 17166995. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1772>
23. Samyot AM, Gooneratne NS, Marcus CL et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev.* 2011 Dec;15(6):343-56. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21652236; PMCID: PMC3202028. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.01.003>
24. Antic NA, Catcheside P, Buchan C et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep.* 2011 Jan 1;34(1):111-9. PMID: 21203366; PMCID: PMC3001789. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.1.111>
25. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* 2007 Jun;30(6):711-9. PMID: 17580592; PMCID: PMC1978355. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.6.711>
26. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F et al. Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Apr 1;181(7):718-26. Epub 2009 Dec 10. PMID: <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0050OC>
27. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M et al. Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 May 23;307(20):2161-8. PMID: 22618923. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.4366>
28. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18;1(8225):862-5. PMID: 6112294. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)92140-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)92140-1)
29. Jacobowitz O, Afifi L, Penzel T et al. Governing Council of the World Sleep Society. Endorsement of «treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline» by World Sleep Society. *Sleep Med.* 2022 Jan;89:19-22. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34864508
30. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.10.007>
31. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ et al. ATS Subcommittee on CPAP Adherence Tracking Systems. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep 1;188(5):613-20. PMID: 23992588; PMCID: PMC5447296. <https://doi.org/10.1164/rccm.201307-1282ST>
32. Woźniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 8;(1):CD007736. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 7;4:CD007736. PMID: 24399660. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007736.pub2>

## Успехи робототехники в гибкой эндоскопии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди

## Advances in robotics in flexible endoscopy

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvuy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова** роботизированные эндоскопы, интервенционная эндоскопия, навигация, хирургические роботы, телеманипуляции

### Резюме

### Успехи робототехники в гибкой эндоскопии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди

Последние достижения эндоскопии позволяют не только рано диагностировать заболевания органов пищеварения, но и проводить соответствующее лечение. Развитие интервенционных эндоскопических технологий изменило подходы к лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта, способствуя значительному улучшению качества лечения. Процедуры интервенционной эндоскопии технически сложны и требуют обширной подготовки. Последние достижения в области робототехники могут повысить эффективность сложных внутрипросветных и транслюминальных вмешательств и способны улучшить их точность и безопасность. В нашем обзоре мы рассматриваем устройство, используемые для роботизированных вмешательств на желудочно-кишечном тракте, в особенности гибкие эндоскопические системы. В условиях сложной анатомии желудочно-кишечного тракта роботизированные эндоскопы усовершенствуют технику проведения гибкой эндоскопии, повысят её эффективность, безопасность и лечебные возможности, особенно при сложных внутрипросветных и транслюминальных вмешательствах. Увеличенные углы обзора, повышенная степень свободы инструментов, оптимизированная навигация и передвижение инструмента, приведут к сокращению продолжительности обучения и нагрузки врача-эндоскописта, и в конечном итоге позволят заменить традиционные эндоскопические методы скрининговой и операционной эндоскопии.

**Ключевые слова** роботизированные эндоскопы, интервенционная эндоскопия, навигация, хирургические роботы, телеманипуляции.

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Мошко Юрий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crim1j@mail.ru

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-krvuy@mail.ru

**Иськова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Iripasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Максимова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Стилиди Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

## Abstract

## Advances in robotics in flexible endoscopy

*I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi*

Recent advances in endoscopy make it possible not only to diagnose diseases of the digestive system early, but also to carry out appropriate treatment. The development of interventional endoscopic technologies has changed approaches to the treatment of diseases of the gastrointestinal tract, contributing to significant improvements in the quality of treatment. Interventional endoscopy procedures are technically complex and require extensive training. Recent advances in robotics can improve the effectiveness of complex intraluminal and transluminal interventions and have the potential to improve their accuracy and safety. In our review, we consider devices used for robotic interventions in the gastrointestinal tract, especially flexible endoscopic systems. In conditions of complex anatomy of the gastrointestinal tract, robotic endoscopes will improve the technique of flexible endoscopy; increase its effectiveness, safety and therapeutic capabilities, especially in complex intraluminal and transluminal interventions. Increased viewing angles, an increased degree of freedom of instruments, optimized navigation and movement of the instrument will lead to a reduction in training time and workload for the endoscopist, and will ultimately replace traditional endoscopic methods for screening and operative endoscopy.

Keywords: robotic endoscopes, interventional endoscopy, navigation, surgical robots, telemanipulation.

Последние достижения в области эндоскопических технологий позволяют клиницистам не только рано выявлять заболевания органов пищеварения, но и проводить соответствующее лечение. Развитие различных интервенционных эндоскопических технологий изменило парадигму лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, способствуя значительному улучшению качества жизни пациентов. Применение робототехники для желудочно-кишечной эндоскопии улучшает маневренность и лечебные возможности эндоскопии желудочно-кишечного тракта. С развитием минимально инвазивного эндоскопического лечения клиницистам требуются более сложные и точные эндоскопические инструменты. Новые роботизированные системы разрабатываются для применения в различных клинических областях, чтобы в конечном итоге превратиться в минимально инвазивную роботизированную хирургию, позволяющую снизить риск для пациентов. В настоящее время разрабатываются роботы для эндоскопической диссекции подслизистой оболочки, автономные роботы-колоноскопы и роботизированные капсульные эндоскопы. Роботизированная эндоскопия — это инновационная лечебная платформа для будущей пищеварительной эндоскопии [1].

Концепция транслюминальной эндоскопической хирургии через естественные отверстия расширила границы традиционной внутрипросветной эндоскопии желудочно-кишечного тракта. Эндоскопические транслюминальные вмешательства через естественные отверстия (NOTES — Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) — это оперативные вмешательства, выполняемые по новейшей технологии с использованием гибких эндоскопов, которые проводятся через естественные отверстия организма (влагалище, рот, задний проход, мочеиспускательный канал). Технология NOTES не вызывает образования рубцов и, соответственно, образования послеоперационных грыж

и связанных с ними раневых инфекций. Другие потенциальные преимущества NOTES включают снижение тяжести хирургической травмы, что приводит к уменьшению послеоперационных болей и образованию спаек по сравнению с традиционной лапароскопической хирургией. [2].

Многие процедуры, которые традиционно были прерогативой хирургии, теперь выполняются с использованием интервенционной эндоскопии. К ним можно отнести наложение анастомозов, миотомии, бариатрические и антирефлюксные процедуры. Эти технически сложные эндоскопические процедуры требуют значительной подготовки и навыков врача, как в освоении управления гибким эндоскопом, так и в применении хирургических инструментов, что влечёт за собой длительный период обучения. Эта ситуация предоставляет широкие перспективы для применения робототехники в эндоскопии. Роботизация процедур гибкой эндоскопии может позволить расширить спектр манипуляций, выполняемых эндоскопически и повысить производительность минимально инвазивных вмешательств.

Более 10 лет назад рабочая группа Консорциума по оценке и исследованиям хирургии естественных отверстий (Natural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research), созданная для изучения сочетания хирургии и интервенционной эндоскопии, определила разработку многозадачной платформы со стабильностью платформы и компьютерной пространственной ориентацией, как решение для преодоления препятствий для безопасных процедур. В этих случаях потребуются применение робототехники.

Робототехника — это область, которая динамично развивается и находит всё новые применения для оптимизации лечения желудочно-кишечных заболеваний. Использование робототехнической аппаратуры позволит применять такие инновационные подходы, как эндоскопическая навигация, дополненная реальность, позволит существенно

улучшить стабилизацию рабочих инструментов и манипулирование ими [3]. На стыке желудочно-кишечной хирургии и эндоскопии трансоральные и трансанальные процедуры сегодня являются наиболее важным аспектом применения роботизированных технологий. Роботизированные инструменты позволят эндоскописту обеспечить подход к зонам, доступ к которым анатомически затруднен.

Роботизированная эндоскопическая многозадачная платформа предназначена оптимального преодоления препятствий при выполнении сложных процедур с помощью обычного эндоскопа [1]. Большинство роботизированных эндоскопических платформ оснащены консолью оператора и гибким эндоскопом как минимум с двумя многосуставными приводными рычагами для выполнения точных манипуляций с тканями [4]. Эти устройства соответствуют концепции роботов «главный-подчиненный» и предназначены для телеманипуляций (табл. 1). Основная концепция такой роботизированной платформы состоит в том, чтобы при эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД) удерживать лоскут ткани шарнирным концевым эффектором и рассекать ткани другим концевым эффектором. Роботизированная ЭПД увеличивает степень свободы руки робота, тем самым улучшая его маневренность [5]. С помощью роботизированной платформы внешнее движение эндоскописта уменьшается и преобразуется в точное внутреннее движение, что позволяет провести точную и безопасную процедуру электрокоагуляции [4]. Одним из лидеров роботизированной эндоскопической многозадачной платформы, способной выполнять точные процедуры на данный момент являются система Endomaster EASE (рис. 6) и эндолюминальный помощник для хирургической эндоскопии [6].

К роботизированным системам в эндоскопии выдвигается ряд технических требований. Например, в идеале, роботизированный колоноскоп должны отвечать следующим требованиям [7]:

- Доступность аппаратуры
- Удобство как для пациентов, так и для врачей-эндоскопистов
- Процедура должна быть более комфортной,



**Рис. 1. Гибкая эндолюминальная роботизированная система Ion Endoluminal System.**

чем обычная колоноскопия

- Более низкий риск осложнений, чем при обычной колоноскопии
- Повышенная частота интубации слепой кишки по сравнению с ручной колоноскопией.
- Хорошая видимость слизистой оболочки с возможностью улучшения изображения (виртуальная хромоэндоскопия).
- Возможность брать биопсию и применять такие методы лечения, как полипэктомия.
- Иметь интеграцию с искусственным интеллектом для обнаружения и определения характеристик полипов.
- Иметь некоторые автономные функции, такие как самонавигация.
- Сокращать время обучения медицинского персонала по сравнению с обычной колоноскопией
- Время процедуры должно быть короче, чем при обычной колоноскопии.
- Эффективно осуществлять производство, переработку и утилизацию устройств.

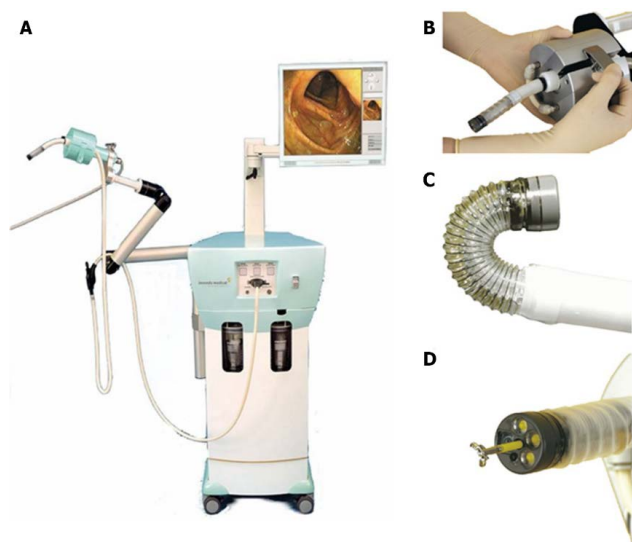
### Клиническая доступность и платформы

Для лапароскопических хирургических вмешательств всё большую популярность набирают робо-

Табл. 1.

**Роботизированные многозадачные системы [1].**

Название	Изготовитель	Область применения	Технические особенности
Endomaster EASE System	EndoMASTER Pte., Сингапур	Желудок ESD Толстая кишка ESD	Консоль дистанционного управления роботизированными руками, Независимая эндоскопическая платформа
Endoluminal Assistant for Surgical Endoscopy	ICube Laboratory, Страсбург, Франция	Толстая кишка ESD	Мастер-консоль и съемный гибкий эндоскоп с тремя рабочими каналами
Flex Robotic System	Medrobotics, Raynham, MA, США	Толстая кишка ESD	Роботизированный эндоскоп, механические одноразовые гибкие инструменты и главная консоль с сенсорным экраном, HD-дисплеем и джойстиком.
K-FLEX	EasyEndo Surgical, Daejeon, Корея	Толстая кишка ESD	Гибкая внешняя трубка, два сменных модуля хирургических инструментов, приводная рука робота и главная консоль



**Рис. 2. Invendoscope SC20 (Invendo Medical GmbH, Weinheim, Germany). А: Рабочая станция; Б: Приводной блок; С: Отклоняемый наконечник; Д: Рабочий канал [12].**

тизированные технологии. Он обеспечивает улучшенный обзор и улучшенную маневренность для точного управления приборами и навигации. В промышленно развитых странах от 2 до 15% операций в настоящее время выполняются с помощью роботов. За последние 20 лет хирурги во всём мире выполнили более 6 миллионов операций с использованием хирургической системы да Винчи (Intuitive Surgical Inc., Саннивейл, Калифорния, США) [8].

Гибкая эндолюминальная система Ion Endoluminal System (рис. 1) для роботизированной бронхоскопии и биопсии из периферических отделов лёгких была одобрена FDA в 2019 году. Первый клинический опыт использования этой платформы продемонстрировал безопасную навигацию при непрерывной визуализации даже мелких периферических дыхательных путей и поддержание стабильного положения при биопсии узлов лёгкого [9]. Навигация устройства в организме основана на 3D-реконструкции анатомии дыхательных путей на основании данных, предварительно полученных при КТ пациента. В отличие от электромагнитной навигации, традиционно используемой в системах управляемой бронхоскопии [10], навигация системы Ion базируется на интраоперационной оптоволоконной технологии определения формы в режиме реального времени, предоставляющей информацию о форме органа и текущем местоположении устройства. Эта технология в сочетании с алгоритмами роботизированного управления позволяет стабилизировать катетер в положении биопсии [11].

Invendoscope (Invendo Medical GmbH, Weinheim, Germany) — одноразовое компьютеризированное устройство продвигается через толстую кишку с помощью перевернутой втулки, приводимой в движение 8 роликами (рис. 2). Ролики захватывают внутреннюю часть перевернутой втулки для перемещения вперед и назад. Управление осуществляет-

ся с помощью ручного джойстика. Наконечник колоноскопа роботизирован и может поворачиваться под углом до 180°, оснащен тремя светодиодами и видеочипом CMOS с полем зрения 114°. Аппарату доступны все стандартные функции колоноскопа, такие как инсуффляция, аспирация и ирригация, а также рабочий канал диаметром 3,2 мм.

Также для бронхоскопии была одобрена и доступна на рынке платформа Monarch (Auris Health Inc., Редвуд-Сити, Калифорния, США) (рис. 4), а недавно сообщалось о её первом клиническом испытании [14]. Как и в случае с системой Ion, роботизированная платформа Monarch помогает «припарковать» эндоскоп в положении для биопсии, обеспечивая стабилизацию инструмента и освобождая руки врача для проведения биопсии.

Фирма Auris в настоящее время разрабатывает также гибкий роботизированный эндоскоп для желудочно-кишечных манипуляций.

Роботизированная система Flex (Medrobotics Corp., Рейнхэм, Массачусетс, США) состоит из роботизированной консоли управления и мобильной тележки с эндоскопом и хирургическими инструментами. Роботизированная мног шарнирная гибкая эндоскопическая система оснащена 3D-камерой, управляемой хирургом с помощью консольного контроллера, расположенного у постели пациента. Врач имеет прямое бимануальное управление двумя шарнирными инструментами [16,17]. Первоначально система Flex была разработана для хирургии головы и шеи, и на сегодняшний день есть достаточно данных о применении этой системы множественных трансоральных резекциях поражений в полости рта, глотки и гортани [18-24].

Для лечения желудочно-кишечных заболеваний система Flex претерпела модификации, обеспечивающие поддержание инсуффляции и расширенный диапазон действия. Благодаря этой разработке фирма Medrobotics Corp. в 2017 году получила разрешение FDA на использование своей разработки в колоректальной хирургии. В настоящее время система Flex Colorectal Drive обеспечивает трансанальный доступ на расстоянии до 25 см от аналь-



**Рис.3. Роботизированная система для интервенционной эндоскопии [13].**

DOI: 10.4253/wjg.v15.i6.434 Copyright ©The Author(s) 2023.



**Рис. 4. Платформа MonaSCh. Для управления системой электромагнитной навигации используется ручной контроллер. Телескопическая конструкция, включает прицел, который состоит из роботизированного внешнего тубуса (наружный диаметр 5,7 мм) и внутреннего бронхоскопа (диаметр 4,4 мм) со встроенной камерой, аспирацией и ирригацией на его гибком наконечнике, изгибающемся до 180° [10,15].**

ного края. Сообщалось об использовании этой роботизированной платформы для трансанального выполнения полнослойной резекции и шовного закрытия пострезекционного дефекта подслизистой стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, расположенной в 13 см от анального края [25].

В ретроспективной серии случаев сравнивались роботизированная платформа da Vinci Si и Flex Colorectal Drive для трансанального иссечения доброкачественных образований прямой кишки и ранних стадий злокачественных новообразований (T0-1, N0). Полнослойные трансанальные резекции были успешно выполнены с использованием обеих систем без рецидива рака. Многозвенная шарнирная система Flex была признана эргономически более удобной по сравнению с линейными и жесткими рычагами платформы да Винчи, особенно в условиях сложной анатомии проксимального отдела прямой и сигмовидной кишки [26]. Для достижения вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта и проксимального отдела толстой кишки в настоящее время разрабатывается система, включающая более длинную вставную трубку, что расширит её возможности [17].

Новая эндолуминая роботизированная хирургическая система производства ColubrisMX проходит клинические испытания при проведении трансанальных процедур, в частности при эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД) [28].

Две другие одноразовые системы для колоноскопии используют компьютерную технологию для увеличения частоты интубации слепой кишки и выявления аденом при диагностической колоноскопии.

Прибор Aer-O-Scope (GI View Ltd., Израиль) (рис. 7) одобрен FDA для скрининга колоректального рака. Его первое клиническое испытание продемонстрировало высокую частоту интубации слепой кишки 98,2% (56 пациентов) и частоту обнаружения 87,5% полипов, впоследствии выявленных с помощью

традиционной эндоскопии второго прохода (n = 40), без каких-либо побочных эффектов [29].

Роботизированный одноразовый колоноскоп Endotics (Era Endoscopy srl, Италия) состоит из рабочей станции, ручного контроллера и стерильного одноразового эндоскопа с рабочим каналом 3 мм. Самодвижение достигается за счёт механизма, имитирующего движения червя [7]. Первое клиническое исследование показало отсутствие необходимости в седации больного по сравнению со стандартной колоноскопией (степень седации 19,7%) [31]. Впоследствии частота интубации слепой кишки составила 93,1% у 102 пациентов, у которых традиционная колоноскопия была неполной [32]. Серия с участием одного оператора продемонстрировала многообещающие предварительные диагностические результаты по скорости и времени интубации слепой кишки, а также частоте выявления полипов или аденом [33].

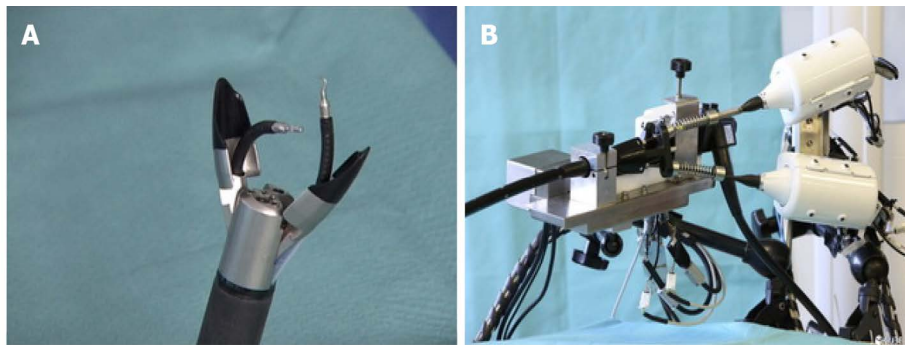
### **Активные гибкие колоноскопические платформы, разрабатываемые в настоящее время, и их производители [7]**

- Aer-O-Scope — GI View Ltd., Памат-Ган, Израиль
- ColonoSight — Stryter GI Ltd., Хайфа, Израиль
- Consis medical — Беэр-Шева, Израиль
- Endoculus — Департамент машиностроения и гастроэнтерологии, Университет Колорадо, США
- Роботизированный колоноскоп ENDOO — проект Endoo, Пиза, Италия
- Endotics — ERA Endoscopy SRL, Печчоли, Италия
- Invendscope-Invendo Medical Ambu A/S, Копенгаген, Дания
- Магнитный гибкий эндоскоп (Magnetic Flexible Endoscope) — лаборатория STORM, Лидс, Великобритания и Нэшвилл, Теннесси, США

Существенный прогресс был достигнут в разработке множества микроботов, немногие из которых пока ещё достигли уровня технологической готовности, но они остаются потенциальными кандидатами на замену скрининговой колоноскопии в будущем [34].

### **Гибкая робототехника, проходящая доклинические испытания**

В настоящее время нет коммерчески доступной платформы, объединяющей как роботизированную эндоскопическую навигацию, так и роботизированные инструменты для полной роботизированной внутрипросветной хирургии [35]. Kume и соавторы разработали эндоскопическую лечебную роботизированную систему (ETRS) для полного дистанционного управления движениями эндоскопа и инструментов. Это новая система типа «главный-подчинённый» для одного оператора, которая обеспечивает как навигацию по эндоскопу, так и управление инструментами с консоли хирурга. Наконечник



**Рис. 5. Эндолуминальный ассистент для роботизированной эндоскопии (EASE; KARL STORZ/IRCAD, Страсбург, Франция). А: Гибкий наконечник с тягами-антагонистами с прикрепленными инструментами; В: Подчинённый блок [7].**

эндоскопа оснащён захватывающими щипцами, ножевыми щипцами, пункционным катетером и трубкой подачи воды, а 1,5-метровые переключатели позволяют управлять инсуффляцией воздуха и промыванием линзы, разрезанием, коагуляцией, отсасыванием и подачей воды. Эта система была опробована на желудке свиней и показала полную резекцию образца желудка с ЭПД без каких-либо осложнений [36].

Другие разрабатываемые системы позволяют либо навигацию с помощью роботизированного эндоскопа, либо манипулирование роботизированными инструментами.

### Роботизированная эндоскопическая навигация

В Университете Twente в Нидерландах в качестве дополнения к обычному эндоскопу был разработан роботизированный рулевой модуль, состоящий из пульта дистанционного управления для приведения в действие моторного привода и клапанов для инсуффляции, аспирации и ирригации. Его задача — обеспечить возможность проведения колоноскопии одним оператором, управляя эндоскопом одной рукой и позволяя манипулировать инструментами другой рукой [37,38]. В клиническом исследовании у 22 пациентов колоноскопия выполнялась вплоть до интубации слепой кишки с использованием дополнительного дистанционного роботизированного управления с джойстиком. Полученные данные показали осуществимость и безопасность применения этого устройства: слепая кишка была успешно достигнута у 68% пациентов, а переход к обычному использованию эндоскопа был успешным ещё у 27% пациентов (у трёх пациентов из-за сложных изгибов толстой кишки, и ещё у трёх пациентов из-за других технических трудностей). В одном случае тяжёлого дивертикулеза после конверсии не удалось достичь слепой кишки, однако серьёзных нежелательных явлений не произошло [39]. В той же системе интеграция автоматизированной навигации для централизации просвета была протестирована на доклинической модели [40], где она облегчила маневрирование и обнаружение полипов врачам с

недостаточным опытом [41]. Для решения сложных проблем проведения NOTES, требующих от эндоскописта повышенной подвижности, разрабатывается технология, которая облегчает обращение с эндоскопом и его инструментами. Ожидается, что в будущем эта проблема также будет решена с помощью роботизации [37].

В Университете Кюсю в г. Фукуока, Япония, был разработан прототип гибкого роботизированного эндоскопа (RAFE). Он позволяет одной рукой манипулировать как рычагами эндоскопа, так и продольной осью эндоскопа. На данный момент RAFE был опробован в желудке *ex vivo*, и была успешно осуществлена процедура эндоскопической подслизистой диссекции [42].

Роботизированная система Flex сейчас проходит доклинические испытания, чтобы проложить путь к расширенным трансоральным и трансанальным применениям. Например, миотомия для лечения дивертикула Ценкера была выполнена *ex vivo* на животной модели [17] и на пяти человеческих трупах [43].

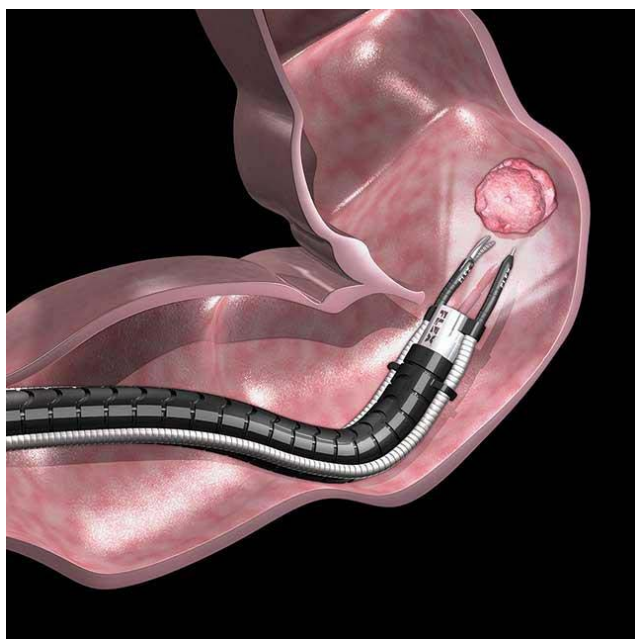
При переходе от эндолуминальных к транслуминальным процедурам NOTES оценивалась возможность роботизированной трансанальной тотальной мезоректальной эксцизии (таТМЭ) на трупах человека с использованием роботизированной системы Flex стала новой целью. Эта гибкая система позволяет работать на увеличенном расстоянии от анального края и обходить анатомические барьеры, такие как крестцовый мыс. Шарнирно-сочленённые инструменты сводят к минимуму ограничения поля зрения и улучшают триангуляцию, предотвращая при этом столкновение инструментов [16]. В технико-экономическом обосновании оценки роботизированной таТМЭ на трупах человека были отмечены преимущества роботизированной системы Flex при рассечении средней части прямой кишки. К таким преимуществам относился, в частности, больший радиус действия инструментов по сравнению с традиционной линейной многорукой роботизированной техникой таТМЭ. [44].

Возможность трансанального выполнения эндоскопической резекции слизистой, полнослойной резекции и наложения швов с использованием ро-

ботизированной системы Flex была продемонстрирована на модели животных ex-vivo [17]. При сравнении роботизированной эндоскопической подслизистой диссекции (RESD) с традиционным ЭПД в толстой кишке крупного рогатого скота ex-vivo, RESD показал превосходные результаты с точки зрения полной резекции единым блоком, более короткой продолжительности процедуры, более низкой частоты перфораций и более низких физических или психических затрат, особенно при работе врачей с малым опытом [45].

## Робототехническое оборудование

Результаты RESD, которые показали превосходные результаты с точки зрения полной резекции единым блоком, более короткой продолжительности процедуры и более низкой частоты перфораций, наблюдаемых при использовании роботизированной системы Flex, согласуются с опытом Института исследований рака пищеварительной системы (Institute for Research against Digestive Cancer, France) с использованием робота, разработанного в сотрудничестве с лабораторией iCube и компанией Karl Storz [46&]. Эндолюминальный помощник для хирургической эндоскопии (EASE) — это новейшая версия роботизированной терапевтической эндоскопической платформы, ранее описанной как транслюминальный робот-ассистент для хирургов с одним доступом (STRAS), предназначенный для облегчения подслизистой диссекции толстой кишки [35,47,48]. Съёмный гибкий эндоскоп вручну вводится в целевую область, а затем соединяется с мобильной тележкой, образуя подчинённый блок.



**Рис. 6. Система Endomaster EASE — первая роботизированная система, которая позволяет эффективно удалять опухоли желудочно-кишечного тракта эндоскопически, без необходимости хирургических разрезов [27].**

Два рабочих канала вмещают гибкие телеуправляемые инструменты, а третий рабочий канал совместим со стандартными эндоскопическими инструментами [47,48]. После модернизации для клинической практики и коммерциализации, EASE в настоящее время включает в себя съёмный эндоскоп длиной 53,5 см. Эта роботизированная система типа «главный-подчинённый» позволяет дистанционно манипулировать эндоскопом и двумя рабочими инструментами одному оператору, работающему на удалённой рабочей станции. В проспективном нерандомизированном сравнительном исследовании с использованием модели in vivo на свиньях показатели использования аппарата RESD опытным хирургом-лапароскопистом, но не имеющим опыта в проведении процедур ЭПД, с использованием EASE сравнивались с обычными показателями ЭПД опытного эндоскописта на более, чем 1000 случаях ЭПД. В 20 процедурах RESD и 10 обычных процедурах ЭПД при псевдоопухолях, локализованных на расстоянии от 15 до 35 см от анального края, RESD показал значительно лучшие результаты с точки зрения полной резекции единым блоком, увеличенной скорости диссекции, более короткой продолжительности процедуры и более низкую частоту перфорации. Роботизированная помощь позволила новичку в проведении ЭПД работать более безопасно и быстро, чем опытному эндоскописту, использующему традиционные методы ЭПД [46].

Транслюминальный эндоскопический робот типа «главный и подчинённый» (MASTER) был разработан в Наньянском технологическом университете и Национальной системе здравоохранения университета в Сингапуре. Он был создан для работы с обычным двухканальным терапевтическим эндоскопом прямого обзора, которым управляет врач-эндоскопист. Второй оператор сидит за главной консолью, подключённой к подчинённым манипуляторам, которые механически приводят в движение роботизированные руки [49,50]. MASTER — первая система, основанная на роботизированных инструментах для стандартного гибкого эндоскопа, которая прошла клинические испытания. Ранее двухнедельное исследование выживаемости на пяти свиньях продемонстрировало осуществимость и безопасность ЭПД желудка [51]. Пять пациентов прошли ЭПД желудка по поводу ранней неоплазии желудка в бицентрическом проспективном исследовании, в результате которого была достигнута полная резекция без каких-либо осложнений. Однако функциональность системы MASTER ограничена несъёмными рабочими органами. Помимо отсутствия возможности смены инструментов, система требует использования дополнительной трубки для безопасного введения эндоскопа с выступающими кончиками инструментов [49]. В последнем исследовании сообщалось, что система включала рабочие каналы для прохождения роботизированных инструментов, и ЭПД толстой кишки была успешно выполнена на модели свиньи [52].



**Рис. 7. Роботизированная одноразовая колоноскопическая система Aer-O-Scope имеет пневматический самодвижущийся механизм, управляемый с помощью рабочей станции на базе персонального компьютера и джойстикового управления [30].**

Ожидается, что система MASTER вскоре станет коммерчески доступной для дальнейшего клинического использования [53]. Эта роботизированная помощь не только потенциально может облегчить внутрипросветные процедуры, такие как ЭПД, но также может способствовать более сложным процедурам NOTES [50]. С помощью устройства MASTER также были успешно выполнены чресжелудочные клиновидные резекции левых сегментов печени на модели живой свиньи без использования лапароскопической помощи [54].

## Перспективы

Сегодня существуют десятки проектов развития гибкой робототехники, о которых не сообщается или даже скрываются от общественности. Это не говоря уже об интересных прошлых разработках в области гибкой робототехники, таких как i-Snake, EndoVia, Invendscope и Neoguide, которые опередили своё время.

В нашей статье мы не коснулись темы дистанционно управляемых капсульных эндоскопов, которые с нашей точки зрения, представляют собой отдельную тему для обсуждения. Они были описаны в литературе [55,56], и через несколько лет могут стать повседневной реальностью. Например, привязной роботизированный капсульный эндоскоп со встроенным ультразвуком высокого разрешения, безусловно, станет новой технологией. Магнитное управление может заменить жёсткий зонд, а дистанционная или автономная навигация с помощью этой технологии может значительно превышать расстояние в 20 см от анального края (это безопасно исследовалось на модели живой свиньи) [57]. Роботизированная технология в сочетании с гибкими и длинными устройствами может также расширить границы применения эндоскопического УЗИ. Несомненно, в ближайшие годы на рынке будет увеличиваться количество коммерчески доступных гибких роботизированных платформ с различными преимуществами, затратами и приложениями.

## Заключение

За последние два десятилетия произошёл сдвиг в целях использования роботизированных технологий в хирургических процедурах [16]. Первоначально эти устройства были задуманы для доступа к анатомически удалённым регионам посредством телехирургии [58] и в настоящее время используются для оптимизации доступа в труднодоступных с анатомической точки зрения областях или для облегчения ручных манипуляций для менее опытных хирургов. Сейчас выходят на рынок нелинейные роботизированные гибкие системы, и будущее обещает расширение их применения в условиях криволинейной анатомии желудочно-кишечного тракта.

Созданные в настоящее время системы чаще всего допускают перемещение роботизированного эндоскопа с необходимостью ручного управления инструментом. В идеале, как роботизированная навигация, так и инструментарий могут быть объединены для повышения интервенционных возможностей врачей и расширения области возможных процедур [17]. Подобно тому, как роботизированные системы бронхоскопии уже обеспечивают лучший доступ к поражениям лёгких, чем обычные бронхоскопы [10], следующий шаг – это применение робототехники в гастроэнтерологической эндоскопии и хирургии. На данный момент преимущества роботизированной технологии включают сокращение числа необходимых операторов, возможность управления эндоскопом и инструментами одной рукой, автоматическую стабилизацию эндоскопа и компьютерное увеличение. Основываясь на текущем опыте гибких роботизированных трансанальных и трансанальных процедур, стабилизация кончика эндоскопа в целевом «парковочном положении» и увеличенная глубина введения эндоскопа благодаря роботизированной технологии позволят упростить эндоскопические методы лечения и будут способствовать их более широкому внедрению. Роботизированные помощники дадут возможность сократить продолжительность обучения врачей и позволят даже новичкам выполнять такие слож-



**Рис. 8. Роботизированный одноразовый колоноскоп Endotics (Era Endoscopy srl, Италия)**

ные процедуры, как ЭПД [45,46,59]. Дальнейшие технические достижения позволят сделать весь желудочно-кишечный тракт доступным для интервенционной эндоскопии.

Компьютерная помощь расширит возможности хирургов или эндоскопистов в области телеманипуляции, навигации на основе визуализации конкретного пациента, автоматизированного анализа изображений и диагностики. Интервенционная эндоскопия — интересная и постоянно развивающаяся область. Гибкая робототехника может стать прорывной технологией, если позволит специалистам с минимальным эндоскопическим опытом, например хирургам, выполнять сложные эндоскопические процедуры. Аналогичным образом, робототехника предоставит медицинским эндоскопистам инструменты, позволяющие выполнять хирургические процедуры за пределами операционной. Роботизированная технология, несомненно, продвинет область эндохирургических вмешательств, возможно, объединив хирургию с современной эндоскопией.

### Литература

- Kim, S.-H.; Choi, H.-S.; Keum, B.; Chun, H.-J. Robotics in Gastrointestinal Endoscopy. *Appl. Sci.* 2021, 11, 11351. <https://doi.org/10.3390/app112311351>
- Seeliger, Barbara, a; Swanström, Lee L. Robotics in flexible endoscopy: current status and future prospects. *Current Opinion in Gastroenterology* 36(5):p 370-378, September 2020. | DOI: 10.1097/MOG.0000000000000670
- Rattner D, Kalloo A. ASGE/SAGES Working Group on natural orifice trans-luminal endoscopic surgery. *Surg Endosc* 2006; 20:329-333.
- Wong, J.Y.Y.; Ho, K.Y. Robotics for Advanced Therapeutic Colonoscopy. *Clin. Endosc.* 2018, 51, 552-557.
- Yeung, B.P.; Chiu, P.W. Application of robotics in gastrointestinal endoscopy: A review. *World J. Gastroenterol.* 2016, 22, 1811-1825.
- Seeliger, B.; Swanstrom, L.L. Robotics in flexible endoscopy: Current status and future prospects. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2020, 36, 370-378.
- Winters C, Subramanian V, Valdastri P. Robotic, self-propelled, self-steerable, and disposable colonoscopes: Reality or pipe dream? A state of the art review. *World J Gastroenterol* 2022; 28(35): 5093-5110 (PMID: 36188716 DOI: 10.3748/wjg.v28.i35.5093)
- Svoboda E. Your robot surgeon will see you now. *Nature* 2019; 573:S110.
- Fielding DI, Bashirzadeh F, Son JH, et al. First human use of a new robotic-assisted fiber optic sensing navigation system for small peripheral pulmonary nodules. *Respiration* 2019; 98:142-150.
- Krinsky WS, Pritchett MA, Lau KK. Towards an optimization of bronchoscopic approaches to the diagnosis and treatment of the pulmonary nodules: a review. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 14):S1637 – S1644.
- Ion Intuitive. Ion by Intuitive 2020. Available from: <https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/ion>.
- Groth S, Rex DK, Rösch T, Hoepffner N. High cecal intubation rates with a new computer-assisted colonoscope: a feasibility study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1075-1080.
- Kume K. Flexible robotic endoscopy for treating gastrointestinal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc.* 2023 Jun 16;15(6):434-439. doi: 10.4253/wjge.v15.i6.434. PMID: 37397973; PMCID: PMC10308274.
- Murgu SD. Robotic assisted-bronchoscopy: technical tips and lessons learned from the initial experience with sampling peripheral lung lesions. *BMC Pulm Med* 2019; 19:89.
- Auris. Monarch™ platform for bronchoscopy. Available from: <https://www.aurishealth.com/procedure/bronchoscopy/features>.
- Atallah S. Assessment of a flexible robotic system for endoluminal applications and transanal total mesorectal excision (taTME): Could this be the solution we have been searching for *Tech Coloproctol* 2017; 21:809-814.
- Moura DT, Aihara H, Thompson CC. Robotic-assisted surgical endoscopy: a new era for endoluminal therapies. *VideoGIE* 2019; 4:399-402.
- Mattheis S, Hasskamp P, Holtmann L, et al. Flex Robotic System in transoral robotic surgery: the first 40 patients. *Head Neck* 2017; 39:471-475.
- Persky MJ, Issa M, Bonfili JR, et al. Transoral surgery using the Flex Robotic System: initial experience in the United States. *Head Neck* 2018; 40:2482-2486.
- Hussain T, Lang S, Hasskamp P, et al. The Flex Robotic System compared to transoral laser microsurgery for the resection of supraglottic carcinomas: first results and preliminary oncologic outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277:917-924.
- Setbi N, Gouzos M, Padhye V, et al. Transoral robotic surgery using the Medrobotic Flex(R) system: the Adelaide experience. *J Robot Surg* 2020; 14:109-113.
- Lang S, Mattheis S, Hasskamp P, et al. A European multicenter study evaluating the Flex Robotic System in transoral robotic surgery. *Laryngoscope* 2017; 127:391-395.
- Remacle M, Prasad VM, Lawson G, et al. Transoral robotic surgery (TORS) with the Medrobotics Flex System: first surgical application on humans. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272:1451-1455.
- Schuler PJ, Duvvuri U, Friedrich DT, et al. First use of a computer-assisted operator-controlled flexible endoscope for transoral surgery. *Laryngoscope* 2015; 125:645-648.
- Paull JO, Pudalov N, Obias V. Medrobotics Flex: transanal excision of a rectal gastrointestinal stromal tumour: first video of the transanal Flex robot used in a human: a video vignette. *Colorectal Dis* 2018; 20:1048-1049.
- Paull JO, Graham A, Parascandola SA, et al. The outcomes of two robotic platforms performing transanal minimally invasive surgery for rectal neoplasia: a case series of 21 patients. *J Robot Surg* 2019; doi: 10.1007/s11701-019-01021-1. (E-pub ahead of print)
- <http://www.endomastermedical.com/>
- ColubrisMX. A prospective investigation of the ColubrisMX ELS system; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04192565>.
- Gluck N, Melhem A, Halpern Z, et al. A novel self-propelled disposable colonoscope is effective for colonoscopy in humans (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83:998-1004.e1.
- <https://www.giview.com/>
- Tumino E, Sacco R, Bertini M, et al. Endotics system vs colonoscopy for the detection of polyps. *World J Gastroenterol* 2010; 16:5452-5456.
- Tumino E, Parisi G, Bertoni M, et al. Use of robotic colonoscopy in patients with previous incomplete colonoscopy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21:819-826.
- Trecca A, Catalano F, Bella A, Borghini R. Robotic colonoscopy: efficacy, tolerability and safety: preliminary clinical results from a pilot study. *Surg Endosc* 2020; 34:1442-1450.
- Tapia-Siles SC, Coleman S, Cuschieri A. Current state of micro-robots/devices as substitutes for screening colonoscopy: assessment based on technology readiness levels. *Surg Endosc* 2016; 30:404-413.
- Nageotte F, Zorn L, Zanne P, De Matbelin M. STRAS: a modular and flexible telemanipulated robotic device for intraluminal surgery. *Handbook of Robotic and Image-Guided Surgery*. Elsevier; 2020; 123-146.
- Kume K, Sakai N, Ueda T. Development of a novel gastrointestinal endoscopic robot enabling complete remote control of all operations: endoscopic therapeutic robot system (ETRS). *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019:6909547.
- Ruiter JG, Bonnema GM, van der Voort MC, Broeders LA. Robotic control of a traditional flexible endoscope for therapy. *J Robot Surg* 2013; 7: 227-234.
- Rozeboom ED, Broeders LA, Fockens P. Feasibility of joystick guided colonoscopy. *J Robot Surg* 2015; 9:173-178.
- Rozeboom ED, Bastiaansen BA, de Vries ES, et al. Robotic-assisted flexible colonoscopy: preliminary safety and efficiency in humans. *Gastrointest Endosc* 2016; 83:1267-1271.
- van der Stap N, Rozeboom ED, Pullens HJ, et al. Feasibility of automated target centralization in colonoscopy. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016; 11:457-465.
- Pullens HJ, van der Stap N, Rozeboom ED, et al. Colonoscopy with robotic steering and automated lumen centralization: a feasibility study in a colon model. *Endoscopy* 2016; 48:286-290.
- Inasa T, Nakadate R, Onogi S, et al. A new robotic-assisted flexible endoscope with single-hand control: endoscopic submucosal dissection in the ex vivo porcine stomach. *Surg Endosc* 2018; 32:3386-3392.
- Friedrich DT, Scheithauer MO, Greve J, et al. Application of a computer-assisted flexible endoscope system for transoral surgery of the hypopharynx and upper esophagus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274:2287-2293.
- Carmichael H, D'Andrea AP, Skancke M, et al. Feasibility of transanal total mesorectal excision (taTME) using the Medrobotics Flex(R) System. *Surg Endosc* 2020; 34:485-491.
- Turiani Hourneaux de Moura D, Aihara H, Jirapinyo P, et al. Robot-assisted endoscopic submucosal dissection versus conventional EPLA for colorectal lesions: outcomes of a randomized pilot study in endoscopists without prior EPLA experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 90:290-298.

46. Mascagni P, Lim SG, Fiorillo C, et al. Democratizing endoscopic submucosal & dissection: single-operator fully robotic colorectal endoscopic submucosal dissection in a pig model. *Gastroenterology* 2019; 156:1569-1571.e2.
47. Zorn L, Nageotte F, Zanne P, et al. A novel telemanipulated robotic assistant for surgical endoscopy: preclinical application to ЭИД. *IEEE Trans Biomed Eng* 2018; 65:797-808.
48. Le' gner A, Diana M, Halvax P, et al. Endoluminal surgical triangulation 2.0: a new flexible surgical robot. Preliminary pre-clinical results with colonic submucosal dissection. *Int J Med Robot* 2017; 13; doi: 10.1007/s11701-019- 01021-1. (E-pub ahead of print)
49. Phee SJ, Reddy N, Chiu PW, et al. Robot-assisted endoscopic submucosal dissection is effective in treating patients with early-stage gastric neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1117-1121.
50. Lomanto D, Wijerathne S, Ho LK, Phee LS. Flexible endoscopic robot. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2015; 24:37-44.
51. Wang Z, Phee SJ, Lomanto D, et al. Endoscopic submucosal dissection of gastric lesions by using a master and slave transluminal endoscopic robot: an animal survival study. *Endoscopy* 2012; 44:690-694.
52. Chiu P, Phee S, Ho K. Colonic endoscopic submucosal dissection using MASTER robotic system: a preclinical study. *Endoscopy* 2019; 51:O29.
53. Saito Y, Sumiyama K, Chiu PW. Robot assisted tumor resection devices. *Expert Rev Med Devices* 2017; 14:657-662.
54. Phee SJ, Ho KY, Lomanto D, et al. Natural orifice transgastric endoscopic wedge hepatic resection in an experimental model using an intuitively controlled master and slave transluminal endoscopic robot (MASTER). *Surg Endosc* 2010; 24:2293-2298.
55. Bianchi F, Masaracchia A, Shojaei Barjuei E, et al. Localization strategies for & robotic endoscopic capsules: a review. *Expert Rev Med Devices* 2019; 16:381-403.
56. Mapara SS, Patravale VB. Medical capsule robots: a renaissance for diagnostics, drug delivery and surgical treatment. *J Control Release* 2017; 261:337-351.
57. Norton JC, Slawinski PR, Lay HS, et al. Intelligent magnetic manipulation for & gastrointestinal ultrasound. *Sci Robot* 2019; 4:.
58. Marescaux J, Leroy J, Rubino F, et al. Transcontinental robot-assisted remote telesurgery: feasibility and potential applications. *Ann Surg* 2002; 235:487-492.
59. Yang DH, Seo DW. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a robotic system is coming. *Gastrointest Endosc* 2019; 90:299-300.

# Обновление клинических рекомендаций по гипертрофической кардиомиопатии. Современные принципы диагностики и тактики лечения

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова

## Updating clinical guidelines for hypertrophic cardiomyopathy. Modern principles of diagnosis and treatment tactics

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, клинические рекомендации, диагностика, лечение

### Резюме

#### Обновление клинических рекомендаций по гипертрофической кардиомиопатии. Современные принципы диагностики и тактики лечения

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова

В начале 2025 г. Российское кардиологическое общество опубликовало обновленные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии. Гипертрофическая кардиомиопатия является одной из наиболее часто встречающихся кардиомиопатий. Отличается выраженной анатомической, клинической и генетической гетерогенностью. Может манифестировать в любом возрасте, от младенческого до старческого. Гипертрофическая кардиомиопатия рассматривается как преимущественно генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется развитием выраженной гипертрофии миокарда преимущественно левого желудочка, формирование которой не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением. В клинических рекомендациях «фенокопии гипертрофической кардиомиопатии» с установленной этиологией рассматриваются как самостоятельные заболевания, которые требуют дифференциальной диагностики с гипертрофической кардиомиопатией.

Заболевание развивается на фоне носительства мутаций в генах, кодирующих саркомерные белки.

**Крючкова Ольга Николаевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, [Coqpu1to@yandex.ru](mailto:Coqpu1to@yandex.ru)

**Ицкова Елена Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Coqpu1to@yandex.ru](mailto:Coqpu1to@yandex.ru)

**Турна Эльвира Юсуфовна**, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, E-mail: [Coqpu1to@yandex.ru](mailto:Coqpu1to@yandex.ru)

**Лутай Юлия Александровна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Coqpu1to@yandex.ru](mailto:Coqpu1to@yandex.ru)

**Костюкова Елена Андреевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: [Coqpu1to@yandex.ru](mailto:Coqpu1to@yandex.ru)

В классификации гипертрофической кардиомиопатии используется несколько подходов: клинический, гемодинамический, морфологический и генетический. Клиническое течение гипертрофической кардиомиопатии отличается выраженной гетерогенностью. Выделяют четыре варианта клинического течения: бессимптомное течение, симптомное стабильное, симптомное осложненное течение, внезапная сердечная смерть. В диагностике гипертрофической кардиомиопатии важное место занимает медико-генетическое тестирование, которое рекомендуется проводить не только пациенту, но и его родственникам.

Лечение гипертрофической кардиомиопатии включает медикаментозную терапию, эндоваскулярные вмешательства, хирургические и нехирургические методы редукции межжелудочковой перегородки, механическую поддержку кровообращения, трансплантацию сердца. В медикаментозном лечении пациентов с симптомной гипертрофической кардиомиопатией центральное место занимают бета-адреноблокаторы, применение которых снижает градиент давления в выходном тракте левого желудочка, уменьшает выраженность диастолической дисфункции, оказывает антиишемический эффект, профилактирует нарушения ритма сердца. Предпочтение отдается селективным бета-адреноблокаторам пролонгированного действия.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, клинические рекомендации, диагностика, лечение.

## Abstract

### Updating clinical guidelines for hypertrophic cardiomyopathy. Modern principles of diagnosis and treatment tactics

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova*

In 2025, the Russian Society of Cardiology published updated clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Hypertrophic cardiomyopathy is one of the most common cardiomyopathies. It is characterized by pronounced anatomical, clinical, and genetic heterogeneity. It can manifest at any age, from infancy to senility. Hypertrophic cardiomyopathy is considered as a predominantly genetically determined disease characterized by the development of severe myocardial hypertrophy, mainly of the left ventricle, the formation of which cannot be explained solely by increased pressure load. In clinical guidelines, «phenocopies of hypertrophic cardiomyopathy» with an established etiology are considered as independent diseases that require differential diagnosis with hypertrophic cardiomyopathy.

The disease develops against the background of carrying mutations in the genes encoding sarcomeric proteins. Several approaches are used in the classification of hypertrophic cardiomyopathy: clinical, hemodynamic, morphological, and genetic. The clinical course of hypertrophic cardiomyopathy is characterized by pronounced heterogeneity. There are four variants of the clinical course: asymptomatic course, symptomatic stable course, symptomatic complicated course, sudden cardiac death. In the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy, an important place is occupied by medical and genetic testing, which is recommended not only for the patient, but also for his relatives.

Treatment of hypertrophic cardiomyopathy includes drug therapy, endovascular interventions, surgical and non-surgical methods of reduction of the interventricular septum, mechanical circulatory support, and heart transplantation. In the medical treatment of patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy, beta-blockers occupy a central place, the use of which reduces the pressure gradient in the left ventricular outlet tract, reduces the severity of diastolic dysfunction, has an anti-ischemic effect, and prevents cardiac arrhythmias. Preference is given to selective beta-blockers of prolonged action.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, clinical recommendations, diagnosis, treatment.

В начале 2025 г. Российское кардиологическое общество (РКО) опубликовало обновленные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [1]. Рекомендации разработаны совместно с Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов и Российским обществом медицинских генетиков и одобрены на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Обновлению национальных клинических рекомендаций предшествовало создание Европейской ассоциацией кардиологов в 2023 г. протокола

по диагностике и лечению различных кардиомиопатий [2].

Гипертрофическая кардиомиопатия является одной из наиболее часто встречающихся кардиомиопатий. Отличается выраженной анатомической, клинической и генетической гетерогенностью. Может манифестировать в любом возрасте, от младенческого до старческого. Средний возраст пациентов около 40 лет. При этом, развитие ГКМП в детском возрасте, особенно до года, в большинстве случаев связано с худшим прогнозом [3,4].

ГКМП рассматривается как преимущественно

генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется развитием выраженной гипертрофии миокарда (более 1,5 см у взрослых) преимущественно левого желудочка, формирование которой не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением. Для этого заболевания характерно развитие чаще ассиметричной гипертрофии миокарда с преимущественным поражением межжелудочковой перегородки, фиброза миокарда и феномена «disarray», проявляющегося хаотичным расположением кардиомиоцитов и мышечных волокон [1].

В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, в отличие от рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов, гипертрофическая кардиомиопатия определяется, как заболевание, которое развивается при отсутствии других потенциально причинных системных, синдромных или метаболических заболеваний. В европейском протоколе к ГКМП относится также большая группа заболеваний, при которых развивается аналогичный фенотип поражения миокарда. Это несколько этиологических подгрупп заболевания: метаболические кардиомиопатии, например, обусловленные амилоидозом, нейромышечные заболевания, синдромы мальформации и RAS-патии, саркомерные ГКМП, митохондриальные кардиомиопатии. В клинических рекомендациях РКО также обсуждаются эти состояния, которые определяются как «фенокопии ГКМП» с установленной этиологией и требуют дифференциальной диагностики с гипертрофической кардиомиопатией [1, 5, 6].

Заболевание развивается на фоне носительства мутаций в генах, кодирующих саркомерные белки. Описаны мутации в 8 генах с доказанной патогенетической ролью в развитии ГКМП, которые определяют развитие заболевания в 60-85% случаев. У части пациентов ГКМП развивается в результате носительства нескольких патогенных генов. Отягощенный семейный анамнез по ГКМП наблюдается более, чем в 60% случаев заболевания, преобладает аутосомно-доминантный путь наследования [1,6,7].

В классификации ГКМП используется несколько подходов: клинический, гемодинамический, морфологический и генетический [1]. Гемодинамический принцип классификации в зависимости от наличия обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) выделяет два варианта:

- необструктивная ГКМП – градиент давления в ВТЛЖ менее 30 мм рт.ст. в покое и при нагрузке.
- обструктивная ГКМП – градиент давления в ВТЛЖ  $\geq$  30 мм рт.ст. в покое и при нагрузке, в том числе и латентная обструкция, выявляющаяся только при нагрузке.

Морфологический принцип классификации ГКМП выделяет ассиметричную форму (с вовлечением в процесс различных отделов межжелудочковой перегородки, боковой или задней стенки левого желудочка, комбинаций гипертрофии меж-

желудочковой перегородки и одной из стенок левого желудочка), симметричную форму (с развитием концентрической гипертрофии левого желудочка), апикальную (с преимущественным поражением верхушки сердца) и срединную ГКМП (с развитием поражения срединных отделов по типу «песочных часов»).

По степени выраженности гипертрофии миокарда выделяют:

- умеренную гипертрофию – с максимальной толщиной менее 18 мм;
- промежуточную – от 18 до 29 мм;
- экстремальную гипертрофию – с толщиной межжелудочковой перегородки или стенки левого желудочка 30 мм и более.

В клинико-морфологической классификации выделено 4 стадии ГКМП:

1 стадия: догипертрофическая – носительство у пациента гена, вызывающего ГКМП, но отсутствие гипертрофии миокарда по данным визуализирующих методов исследования.

2 стадия: «классический фенотип ГКМП» – гипертрофия миокарда левого желудочка, левый желудочек гипердинамичен (ФВ ЛЖ более 65%) при отсутствии обширных фиброзных изменений миокарда.

3 стадия: негативное ремоделирование – у пациента при сохранном гемодинамическом и клиническом статусе наблюдается нарастающий фиброз миокарда и ухудшение систолической функции левого желудочка (ФВ ЛЖ в диапазоне 50-65%)

4 стадия: выраженной дисфункции – этап прогрессирования ГКМП до систолической дисфункции левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 50%), сопровождающийся крайней степенью фиброза и ремоделирования, сопровождающийся гемодинамической декомпенсацией и неблагоприятным прогнозом жизни пациента.

Клиническое течение ГКМП отличается выраженной гетерогенностью. Выделяют четыре варианта клинического течения ГКМП. Первым из них является развитие внезапной сердечной смерти (ВСС). Наиболее часто наблюдается у молодых пациентов, может развиваться без предшествующей симптоматики. У лиц до 35 лет ГКМП является ведущей причиной развития ВСС. Причем, в отличие от аритмогенной дисплазии правого желудочка, кардиомиопатии при которой также характеризуется риском развития ВСС в молодом возрасте, при ГКМП эпизод ВСС не всегда связан с физическими нагрузками, может развиваться и в покое.

Второй клинический вариант ГКМП – бессимптомное течение, когда нередко ГКМП становится случайной находкой при проведении планового эхокардиографического исследования. Бессимптомное течение наблюдается у пациентов с необструктивным вариантом и умеренной гипертрофией миокарда. Продолжительность жизни этих пациентов не отличается от общей популяции.

Симптомное стабильное доброкачественное течение наблюдается у пациентов с необструктивным

вариантом или при небольшой степени обструкции ВТЛЖ. Чаще проявляется неспецифическими болевыми ощущениями в области сердца, сердцебиением или перебоями в работе сердца, невыраженной одышкой.

Четвертый вариант клинического течения ГКМП – симптомное осложненное течение. При этом варианте пациент может отмечать приступы стенокардии, ишемия миокарда обусловлена повышенной систолической перегрузкой на фоне выраженной гипертрофии миокарда и диастолической дисфункцией левого желудочка. Тяжелая ишемия миокарда может привести к развитию инфаркта миокарда 2 типа. Обструктивный вариант ГКМП клинически может проявляться синкопальными состояниями, которые являются гемодинамическими последствиями резкого снижения доставки крови к головному мозгу на фоне сниженного выброса из левого желудочка.

Осложнениями ГКМП являются также разнообразные нарушения ритма сердца. Наиболее опасными из них являются желудочковые аритмии, которые могут стать непосредственной причиной развития ВСС. Избыточная гемодинамическая нагрузка на левое предсердие способствует развитию фибрилляции предсердий, которая у этих пациентов характеризуется высоким риском тромбоэмболических осложнений и требует обязательной терапии пероральными антикоагулянтами. Фибрилляция предсердий также значительно повышает вероятность развития ВСС.

Еще одним из осложнений ГКМП является развитие хронической сердечной недостаточности, которая первоначально протекает с сохраненной ФВ ЛЖ в результате выраженного нарушения диастолической функции левого желудочка, постепенно прогрессирует до III-IV функционального класса. В перспективе, по мере нарастания патологического ремоделирования левого желудочка формируется «конечная стадия ГКМП», которая характеризуется выраженным нарушением и систолической и диастолической функций левого желудочка [1, 2, 3, 6].

В диагностике ГКМП важное место занимает медико-генетическое тестирование, которое рекомендуется проводить не только пациенту с ГКМП, но и его родственникам. Генетическое тестирование может преследовать две цели – диагностическую и предиктивную. Генетическая диагностика позволяет подтвердить диагноз ГКМП, особенно при наличии стертой клинической картины, в ряде случаев для исключения специфических причин фенотипа ГКМП. Генетическая диагностика родственников 1 степени родства необходима для определения у них патогенного или вероятно патогенного генетического варианта, при его выявлении необходимости дальнейшего клинического обследования и наблюдения [1, 8, 9].

В направлениях инструментального исследования всем пациентам с ГКМП рекомендуется проведение электрокардиографического исследования.

Электрокардиограмма практически у всех пациентов с ГКМП показывает отклонения от нормы: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, появление патологического зубца Q и нарушений реполяризации [1, 10]. Суточное исследование ЭКГ преследует цель диагностики прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца, прежде всего неустойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий [1, 11]. Нагрузочные тесты (тредмил-тест, стресс-ЭхоКГ) позволяют оценить реакцию артериального давления на физическую нагрузку, динамику градиента давления в ВТЛЖ, выявить динамическую митральную регургитацию и индуцированную нагрузкой ишемию миокарда [1,2,6].

Среди инструментальных методов исследования центральное место занимают визуализирующие методы исследования. Всем пациентам рекомендовано проведение трансторакальной эхокардиографии (ТТ-ЭхоКГ), позволяющей подтвердить критерии диагностики ГКМП (наличие гипертрофии миокарда  $\geq 15$  мм, у родственников пациента  $\geq 13$  мм) и обструктивного варианта ГКМП (градиент давления в ВТЛЖ  $\geq 30$  мм рт.ст.). Для диагностики латентной обструкции при проведении ТТ-ЭхоКГ рекомендовано выполнение пробы Вальсальвы. В случае недостаточной информативности ТТ-ЭхоКГ показано проведение МРТ сердца с контрастированием, а при наличии противопоказаний к этому методу исследования – компьютерной томографии / мультиспиральной компьютерной томографии сердца [1, 2, 6].

Сцинтиграфия и биопсия миокарда могут быть рассмотрены при подозрении на амилоидоз. С целью дифференциальной диагностики причин ишемии миокарда рекомендовано проведение сцинтиграфии миокарда, позитронной эмиссионной томографии или коронароангиографии [1, 2, 6].

Важным направлением диагностики является стратификация риска ВСС, при первичном обследовании пациента рекомендована оценка риска ВСС в течение 5 лет по шкале HCM Risk-SCD. В данной шкале оцениваются следующие параметры: семейный анамнез ГКМП, возраст пациента, наличие синкопальных состояний, неустойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии, максимальная толщина стенки левого желудочка, диаметр левого предсердия, градиент давления в ВТЛЖ. Внесение параметров в электронный калькулятор дает расчет 5-летнего риска ВСС в процентах. Если риска ВСС составляет  $\geq 6\%$ , показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), при промежуточном риске (4-5%) ИКД также может быть рассмотрена, если риск менее 4%, ИКД не рекомендована [1, 12].

Лечение ГКМП включает медикаментозную терапию, эндоваскулярные вмешательства, хирургические и нехирургические методы редукции межжелудочковой перегородки, механическую поддержку кровообращения, трансплантацию сердца. Пациентам с ГКМП с учетом риска ВСС не рекомендованы интенсивные физические нагрузки, сорев-

новательные виды спорта [1].

Пациентам с бессимптомным лечением неструктуривной ГКМП не рекомендовано назначение медикаментозной терапии. При бессимптомном течении и выявлении обструкции ВТЛЖ рекомендовано назначение бета-адреноблокатора или верапамила [1, 3, 5].

В медикаментозном лечении пациентов с симптомной ГКМП центральное место занимают бета-адреноблокаторы, применение которых снижает градиент давления в ВТЛЖ, уменьшает выраженность диастолической дисфункции, оказывает антиишемический эффект, профилактирует нарушения ритма сердца. Предпочтение отдается селективным бета-адреноблокаторам пролонгированного действия, в частности, биспрололу, метапрололу. Лечение начинают с минимальных доз, которые титруют под контролем артериального давления и симптомов до достижения частоты сердечных сокращений 55-65 в минуту. В случае непереносимости бета-адреноблокаторов или противопоказаний к ним рекомендовано использование верапамила с подбором максимально переносимой дозы [1, 2, 3, 5].

У пациентов с сердечной недостаточностью рекомендовано с целью коррекции отеочного синдрома использование низких доз петлевых или тиазидных диуретиков. У пациентов с синдромом стенокардии терапия может быть усилена использованием органических нитратов, никорандила (кроме пациентов с обструкцией ВТЛЖ), ранолазина, триметазидина, ивабрадина [1, 13].

В лечении желудочковых нарушений ритма сердца предпочтение отдается амиодарону. Он также является основным препаратом при кардиоверсии и контроле синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. С целью контроля частоты сердечных сокращений пациентам с ГКМП и фибрилляцией предсердий используются бета-адреноблокаторы, реже – верапамил. В исключительных ситуациях допустимо назначение дигоксина (кроме обструктивного варианта ГКМП). Антагонист витамина К или прямые оральные антикоагулянты рекомендованы для постоянного приема всем пациентам с ГКМП, у которых развилась фибрилляция предсердий [1, 2, 3, 5].

У пациентов с «терминальной стадией ГКМП» со снижением ФВ ЛЖ ниже 50% используется алгоритм квадротерапии (ингибитор АПФ или сакубитрил/валсартан, бета-адреноблокатор, антагонист альдостерона, дапаглифлозин или эмпаглифлозин) по принципам ведения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ [1, 2, 3, 5].

Хирургическое лечение с выполнением редукции межжелудочковой перегородки рекомендуется пациентам с обструктивной ГКМП с симптомами хронической сердечной недостаточности, повторными синкопальными состояниями на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Пациентам с фибрилляцией предсердий может быть рассмотрена катетер-

ная абляция аритмогенных зон. Пациентам с клиническими проявлениями сердечной недостаточности с ФВ ЛЖ менее 50% рекомендуется рассмотреть возможность трансплантации сердца [1, 2, 3, 5].

### Литература

1. Гипертрофическая кардиомиопатия Клинические рекомендации 2025. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов, Российское Общество Медицинских Генетиков. Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. Доступно по: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2025/KR\\_Hyper\\_cardiomiopatiya.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2025/KR_Hyper_cardiomiopatiya.pdf)
2. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2023; 44(37): 3503-3626
3. Maron BJ, Ommen SR., Semsarian C., et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(1): 83-99.
4. Monda E., Rubino M., Lioncino M., et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Non-sarcomeric Causes. *Front Pediatr*. 2021; 9: 632293.
5. Ommen SR., Mital S., Burke MA., et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(25): e159-240.
6. Writing Committee Members., Ommen SR., Ho CY., Asif IM., et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024; 83(23): 2324-405.
7. Elliot P., Zamorano JL., Anastasakis A., et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(39): 2733-79.
8. Давыдова ВГ., Гудкова АЯ., Крутиков АН., и др. Клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. *Российский Кардиологический Журнал*. 2024; 29(11): 5994.
9. Wilde AAM., Semsarian C., Marquez MF., et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022; 24(8): 1307-67.
10. Игнатенко Г.А., Тарадин ГТ., Куглер ТЕ. Особенности гипертрофии левого желудочка и характеристика фенотипических вариантов у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Архив Внутренней Медицины*. 2023; 13(4): 282-93.
11. Czošek RJ., Jefferies JL., Khoury PR., et al. Arrhythmic Burden and Ambulatory Monitoring of Pediatric Patients with Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016; 39(5): 443-51.
12. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., De Riva M., et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43(40): 3997-4126.
13. Barbarash OL., Karpov YA., Kashtalov V V., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russ J Cardiol*. 2020; 25(11): 201-50.

# Современные подходы к диагностике и лечению дефекта межжелудочковой перегородки: клинические рекомендации и практические аспекты

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, В.В. Килесса, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

## Modern approaches to the diagnosis and treatment of ventricular septal defect: clinical guidelines and practical aspects

Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, V.V. Kilessa, E.A. Itzkova, E.U. Turna

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, дефект межжелудочковой перегородки, взрослые, дети

### Резюме

Современные подходы к диагностике и лечению дефекта межжелудочковой перегородки: клинические рекомендации и практические аспекты

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, В.В. Килесса, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

В настоящей статье рассмотрены подходы к диагностике и лечению дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у взрослых и детей с учетом актуальных национальных клинических рекомендаций 2024 года.

ДМЖП – врожденный порок сердца, характеризующийся наличием сообщения (отверстия) между правым и левым желудочками, встречающийся в 20-32% всех случаев врожденных пороков сердца. Этиология, как правило, обусловлена комплексным генетическим влиянием, хотя в некоторых

*Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского*

*Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского*

*Килесса Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: vvkilessa@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского*

*Ицкова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского*

*Турна Эльвира Юсуфовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского*

случаях они могут быть связаны с хромосомными отклонениями, такими как изменения числа хромосом или микроделеции. Также частота развития ДМЖП возрастает при наличии различных заболеваний матери.

Во многих случаях наблюдается спонтанное закрытие, но постоянные крупные дефекты могут привести к пагубным осложнениям, включая легочную артериальную гипертензию, синдром Эйзенменгера, желудочковую дисфункцию и повышенный риск аритмий.

Клинические проявления в основном зависят от объема кровотока между желудочками и наличия признаков легочной гипертензии. Ультразвуковое исследование сердца остается ключевым методом для точной диагностики повреждений. Оперативное лечение рекомендовано при значительных нарушениях кровообращения, либо при наличии выраженной аортальной недостаточности. В определенных ситуациях, например при мышечных дефектах, применяются современные эндоваскулярные технологии, такие как закрытие окклюдером или использование комбинированных устройств.

Прогноз после операции обычно благоприятный, особенно при отдельно расположенных дефектах, однако у некоторых пациентов повышен долгосрочный риск аритмии, эндокардита и сердечной недостаточности по сравнению с общей популяцией.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дефект межжелудочковой перегородки, взрослые, дети

## Abstract

### Modern approaches to the diagnosis and treatment of ventricular septal defect: clinical guidelines and practical aspects

*Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, V.V. Kilessa, E.A. Itzkova, E.U. Turna*

This article discusses approaches to the diagnosis and treatment of ventricular septal defect (VSD) in adults and children, taking into account current national clinical guidelines for 2024.

VSD is a congenital heart defect characterized by the presence of a communication (hole) between the right and left ventricles, occurring in 20-32% of all cases of congenital heart defects. The nosetiology is usually due to complex genetic influences, although in some cases they may be associated with chromosomal abnormalities such as changes in chromosome number or microdeletions. Also, the incidence of VSD increases in the presence of various maternal diseases.

Spontaneous closure occurs in many cases, but persistent large defects can lead to devastating complications including pulmonary arterial hypertension, Eisenmenger syndrome, ventricular dysfunction, and increased risk of arrhythmias.

Clinical aspects depend mainly on the volume of blood flow between the ventricles and the presence of signs of pulmonary hypertension. Cardiac ultrasound remains a key method for accurately diagnosing damage. Surgical treatment is recommended in cases of significant circulatory disorders or in the presence of severe aortic insufficiency. In certain situations, such as muscle defects, modern endovascular technologies such as occluder closure or the use of combined devices are used.

The prognosis after surgery is generally good, especially for isolated defects, but some patients have an increased long-term risk of arrhythmia, endocarditis, and heart decompensation compared with the general population.

Keywords: congenital heart defects, ventricular septal defect, adults, children

**В** 2024 году Министерством здравоохранения одобрены обновленные клинические рекомендации «Дефект межжелудочковой перегородки». Разработчиком протокола является Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское Кардиологическое общество, Ассоциация детских кардиологов России и Российское общество рентгенологов и радиологов

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – врожденный порок сердца (ВПС), характеризующийся наличием сообщения (отверстия) между правым и левым желудочками [1]. В редких случаях, дефект расположен между левым желудочком и правым предсердием, что приводит к образованию шунта и последующему гемодинамическому нару-

шению. Хотя во многих случаях наблюдается спонтанное закрытие, постоянные крупные дефекты могут привести к пагубным осложнениям, включая легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), синдром Эйзенменгера, желудочковую дисфункцию и повышенный риск аритмий [2, 3].

В общей структуре ВПС ДМЖП составляет 20-32% и встречается, как изолированно, так и в сочетании с другими пороками, включая дефекты межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, правую дугу аорты и стеноз легочной артерии. Кроме того, ДМЖП могут сосуществовать с такими состояниями, как коарктация аорты, субортальный стеноз, тетрада Фалло и транспозиция магистральных артерий, что усугубляет сложность

врожденного порока сердца [1].

ДМЖП возникают из-за аномалий развития или нарушений в формировании межжелудочковой перегородки во время сложного процесса эмбрионального морфогенеза сердца. ДМЖП, как и другие врожденные пороки сердца, в 90% случаев наследуются полигенно-мультифакториально. В 5% случаев врожденный порок сердца является частью хромосомных аномалий (синдром Дауна, синдром Сотоса, синдром Патау), еще в 5% случаев обусловлен мутацией единичных генов [1]. Недавние эпидемиологические исследования показали, что такие состояния, как эпилепсия у матери (особенно при лечении карбамазепином, как показано в исследованиях на животных), мигрени, хроническая гипертония и пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, могут быть связаны с повышенным риском ДМЖП [4, 5, 6]. Также к появлению порока могут привести: материнские инфекции (краснуха, грипп и воспалительные заболевания), диабет и фенилкетонурия. Воздействие токсинов, таких как алкоголь, марихуана, кокаин и некоторые лекарства, включая метронидазол и ибупрофен, также связано с повышенным риском ДМЖП [7, 8].

Различные анатомические расположения и гистологические вариации ДМЖП привели к появлению нескольких систем классификации и номенклатуры. В рассматриваемых клинических рекомендациях предложена следующая классификация [1]:

#### *По локализации*

- Перимембранозные ДМЖП (центральное фиброзное тело ограничивает дефект с одной из сторон):

- перимембранозно-приточные;
- перимембранозно-трабекулярные;
- перимембранозно-отточные.
- Мышечные (имеют все мышечные края):
- мышечные приточные;
- мышечные трабекулярные;
- мышечные отточные.
- Подартериальные (верхним краем дефекта являются полулунные клапаны).

#### *По размеру*

- рестриктивные (диаметр дефекта до 1/2 диаметра аорты);
- нерестриктивные (более 1/2 диаметра аорты).

#### *По гемодинамической значимости:*

- Малые: соотношение систолического давления в легочной артерии и систолического системного артериального давления  $< 0,3$  и  $Qp/Qs < 1,4$
- Средние: соотношение систолического давления в легочной артерии и систолического системного артериального давления  $< 0,3$  и  $Qp/Qs = 1,4-2,2$ .
- Большие: соотношение систолического давления в легочной артерии и систолического системного артериального давления  $> 0,3$  и  $Qp/Qs > 2,2$ .
- ДМЖП с синдромом Эйзенменгера: соотноше-

ние систолического давления в легочной артерии и систолического системного артериального давления  $> 0,9$  и  $Qp/Qs < 1,5$

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению ЛАГ Европейского Общества Кардиологов и Европейского Респираторного Общества – 2022 в клинической классификации выделяется четыре группы ЛАГ вследствие ВПС: 1) синдром Эйзенменгера, 2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочными шунтами, 3) ЛАГ при малых, случайных дефектах, 4) ЛАГ после хирургической коррекции ВПС [9].

Диагноз устанавливается с учетом типичных жалоб пациента, данных объективного осмотра, рентгенографии грудной клетки, электрокардиографии и эхокардиографии.

При рассмотрении клинических проявлений в рекомендациях отмечено, что у большинства взрослых, с хирургическим вмешательством в детском возрасте, а также у пациентов с небольшими дефектами, не подвергавшимися коррекции, или с остаточными нарушениями после операции, заболевание, как правило, протекает бессимптомно. Однако при развитии синдрома Эйзенменгера — системного прогрессирующего поражения органов — наблюдаются характерные признаки: цианоз кожи и видимых слизистых, затрудненное дыхание, повышенная утомляемость, кровохарканье, приступы потери сознания. На поздних этапах заболевания часто развивается правожелудочковая недостаточность [10].

При проведении физикального осмотра для детей первого года жизни с большими (нерестриктивными) ДМЖП характерно формирование сердечного горба, развивающегося в результате длительного давления увеличенных отделов сердца на переднюю стенку грудной клетки. Систолическое дрожание («кошачье мурлыканье») обычно лучше всего прощупывается приблизительно посередине грудины возле ее левого края при наличии лево-правого сброса крови. Как правило, симптом «кошачьего мурлыканья» бывает весьма отчетливым и относится к наиболее важным признакам дефекта межжелудочковой перегородки [1].

Лабораторные диагностические исследования не имеют специфичности. При планировании госпитализации рекомендуется выполнение коагулограммы, с целью исключения врожденных и приобретенных нарушений в системе свертывания крови, прогноза послеоперационных тромбозов и кровотечений; определение группы крови по системе АВ0, резус – принадлежности, определение антигенов эритроцитов С, с, Е, е системы Rh, антигена K1 системы Kell, а также антиэритроцитарных антител, если планируется проведение гемотрансфузии; маркеры вирусного гепатита В и С; антитела к ВИЧ; общий анализ крови, общий анализ мочи, общетерапевтические биохимические исследования.

Цветная доплеровская трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) является наиболее ценным

диагностическим инструментом для диагностики ДМЖП, благодаря своей высокой чувствительности, выявляя до 95% случаев, особенно для неапикальных поражений размером более 5 мм. Кроме того, ТТЭ полезна для выявления сопутствующих состояний, таких как аортальная недостаточность и других врожденных пороков сердца, а также для оценки размера и функции правого и левого желудочкового пространства [11, 12].

При оценке ЭКГ отмечено, что примерно у половины больных с ДМЖП не выявляется никаких отклонений. Но также может быть выявлена гипертрофия левого желудочка у лиц с большими шунтами. У пациентов с ЛАГ ЭКГ может выявить блокаду правой ножки пучка Гиса, отклонение оси вправо и признаки гипертрофии и деформации правого желудочка [1].

При наличии больших дефектов при проведении рентгенографии грудной клетки можно выявить увеличенную тень сердца, а также увеличенный размер левого желудочка. У пациентов с легочной гипертензией также могут быть очевидны признаки увеличения правого желудочка и диаметра легочной артерии. [13].

Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография сердца полезны для оценки сложной анатомии, например, ДМЖП, связанных с другими врожденными аномалиями сердца или дефектами, расположенными в необычных областях, которые трудно визуализировать с помощью традиционной ТТЭ [1].

Катетеризация сердца является важным диагностическим инструментом, который предоставляет точную гемодинамическую информацию, особенно в отношении легочного сосудистого сопротивления и реакции на вазодилататоры. Эта информация ценна для лиц, проходящих оценку для хирургического закрытия ДМЖП. Кроме того, катетеризация сердца дает детальное представление о сопутствующих состояниях, таких как аортальная регургитация, и полезна в случаях, связанных с несколькими ДМЖП или при подозрении на ишемическую болезнь сердца [14].

У пациентов с высокой предтестовой вероятностью ИБС или у мужчин старше 40 лет или женщин в менопаузе перед планируемым кардиохирургическим вмешательством рекомендуется выполнять инвазивную коронарографию при подозрении на аномалии коронарных артерий [1].

Подход к лечению ДМЖП зависит от степени влияния дефекта на гемодинамику и прогноз течения заболевания.

#### *Консервативная терапия рекомендуется в следующих случаях:*

- при отсутствии прогрессирования явлений недостаточности кровообращения, нарастания ЛАГ и удовлетворительном наборе массы тела ребенком, хирургическое вмешательство рекомендуется проводить по достижению массы тела 4,5 кг;

- у детей первых недель и месяцев жизни при признаках гиперволемии малого круга кровообращения и явлениях сердечной недостаточности рекомендуется симптоматическая терапия;

- у пациентов с сердечной недостаточностью целесообразно прибегнуть к консервативной терапии с использованием диуретиков в качестве первой линии терапии, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ). Лечение не должно быть длительным и используется до хирургической коррекции ВПС;

- пациентам с ДМЖП с высоким риском тромбоза после проведенного оперативного лечения рекомендуется тромбопрофилактика препаратами гепарина и его производными;

- антикоагулянтная терапия не рекомендуется взрослым пациентам с ДМЖП и ЛГ при отсутствии фибрилляции предсердий, любых искусственных клапанов или сосудистых протезов;

- назначение антитромботических средств не рекомендуется пациентам с ДМЖП и ЛГ в связи с повышенным риском кровотечений и недоказанной эффективностью;

- петлевые диуретики рекомендуются пациентам с ДМЖП и сердечной недостаточностью для купирования отека;

- рекомендуется пероральный прием дигоксина взрослым пациентам с ДМЖП для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий;

- рекомендуется назначение адренергических и дофаминергических средств у пациентов с ДМЖП при декомпенсации недостаточности кровообращения для улучшения сократительной способности желудочков сердца и поддержания перфузионного давления;

- не рекомендуется назначение пациентам с ДМЖП и ЛАГ ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов или ивабрадина при отсутствии сопутствующей артериальной гипертензии, ИБС, дисфункции левого желудочка.

Лечение синдрома Эйзенменгера обычно проводится в специализированных центрах из-за сложности этих случаев.

Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с ДМЖП при наличии клинических симптомов сердечной недостаточности, значимого артериовенозного сброса крови и перегрузки левых отделов сердца по данным инструментальных методов обследования, инфекционного эндокардита в анамнезе и отсутствии необратимой легочной сосудистой болезни. Также хирургическая коррекция ВПС рекомендуется пациентам с ДМЖП и пролапсом аортального клапана с прогрессирующей аортальной регургитацией [14, 15]. Основным противопоказанием для хирургического закрытия ДМЖП является наличие необратимой ЛАГ, поскольку это значительно увеличивает риск периоперационной смер-

ности и осложнений. В этих случаях изучаются альтернативные стратегии лечения для устранения основного состояния при минимизации риска [16].

Закрытие ДМЖП эндоваскулярным методом с помощью окклюдера рекомендуется при расположении дефекта на достаточном расстоянии от трехстворчатого и аортального клапанов. Оптимальными для закрытия являются перимембранозные ДМЖП небольших и средних размеров (до 10 мм), у которых расстояние между верхним краем дефекта и фиброзным кольцом аортального клапана равно двум и более миллиметрам [17].

Пациентам, которым выполнена хирургическая коррекция ДМЖП в условиях искусственного кровообращения с осложнённым течением послеоперационного периода (резидуальная ЛАГ, недостаточность кровообращения, инфекционные осложнения, повторные хирургические вмешательства в течение одной госпитализации), в течение 6 месяцев рекомендуется пройти реабилитацию в условиях специализированного лечебного учреждения кардиологического профиля [18].

Физическая нагрузка должна быть ограничена в течение 3 месяцев после выписки из стационара. Через 6 месяцев после устранения ДМЖП пациенты могут быть допущены к занятиям по всем соревновательным видам спорта при отсутствии: 1) признаков легочной артериальной гипертензии; 2) симптомных тахикардий или АВ блокады II или III степени; 3) признаков дисфункции миокарда; 4) желудочковой или предсердной тахикардии [1].

После хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки ДМЖП санаторно-курортное лечение показано при стабильном состоянии пациента, отсутствии нарушений кровообращения или их незначительной выраженности (не выше I степени). Лечение рекомендуется проводить в климатической зоне проживания или на бальнеологических и климатических курортах. Основные цели включают улучшение работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, усиление адаптационных возможностей организма, повышение иммунитета и устойчивости к заболеваниям, снижение мышечной слабости, а также нормализацию психоэмоционального состояния [19].

Регулярное диспансерное наблюдение у врача – детского кардиолога или врача-кардиолога после операции проводится через 1, 3, 6 и 12 месяцев. В рамках этого наблюдения выполняются ЭКГ и ЭхоКГ, а при необходимости — тесты с дозированной физической нагрузкой, пульсоксиметрия, рентгенография органов грудной клетки, а также лабораторные анализы. При наличии искусственного клапана или протеза необходимо регулярно контролировать МНО. После первого года наблюдения пациенты продолжают посещать врача с интервалом от 3 до 36 месяцев [14].

Рутинная профилактика антибиотиками инфекционного эндокардита у пациентов с неоперированными ДМЖП не рекомендуется [20]. Профилактика

эндокардита в первую очередь показана лицам с цианотичным врожденным пороком сердца, с анамнезом предыдущих эпизодов эндокардита, лицам с протезированными клапанами сердца или лицам, перенесшим восстановление с использованием протезного материала.

Пациенты, перенесшие восстановление ДМЖП, как правило, имеют благоприятный прогноз. Однако у них повышен долгосрочный риск аритмии, эндокардита и сердечной недостаточности по сравнению с общей популяцией [21].

## Литература

1. Клинические рекомендации. Дефект межжелудочковой перегородки, 2024 [https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_rko/](https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/)
2. Hopkins MK, Goldstein SA, Ward CC, Kuller JA. Evaluation and Management of Maternal Congenital Heart Disease: A Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2018 Feb; 73(2):116-124
3. Kenny D. *Interventional Cardiology for Congenital Heart Disease.* Korean Circ J. 2018 May; 48 (5): 350-364
4. Vereczkegy A, Gerencsér B, Czigei AE, Szabó I. Association of certain chronic maternal diseases with the risk of specific congenital heart defects: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Nov; 182:1-6.
5. Gujral JS, Relan J, Naik N. An unusual cause of changing QRS morphology. *J Electrocardiol.* 2020 Sep-Oct;62:33-35.
6. Kohl A, Golan N, Cinnamon Y, Genin O, Chofetz B, Sela-Donenfeld D. A proof of concept study demonstrating that environmental levels of carbamazepine impair early stages of chick embryonic development. *Environ Int.* 2019 Aug; 129:583-594.
7. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004 Feb; 70 (2): 59-64.
8. Lyu J, Zhao K, Xia Y, Zhao A, Yin Y, Hong H, Li S. Associations between maternal social support and stressful life event with ventricular septal defect in offspring: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Nov 21; 19(1):429
9. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023; 61(1):2200879.
10. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, et al. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1066-1071.
11. Maagaard M, Heiberg J, Eckerström F, Asschenfeldt B, Rex CE, Ringgaard S, Hjortdal VE. Biventricular morphology in adults born with a ventricular septal defect. *Cardiol Young.* 2018 Dec; 28(12):1379-1385.
12. Hadeed K, Hascoët S, Karsenty C, Ratsimandresy M, Dulac Y, Chausseray G, Alacoque X, Fraïsse A, Acar P. Usefulness of echocardiographic-fluoroscopic fusion imaging in children with congenital heart disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018 Jun-Jul;111(6-7):399-410.
13. Jia, H., Tang, S., Guo, W. et al. Differential diagnosis of congenital ventricular septal defect and atrial septal defect in children using deep learning-based analysis of chest radiographs. *BMC Pediatr* 24, 661 (2024)
14. Baumgartner H., De Backer J., Babu-S.V. Narayan et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J, Volume 42, Issue 6, 2021, Pages 563-645*
15. Jochem Weil. Guidelines for the Management of Congenital Heart Diseases in Childhood and Adolescence. *Cardiology in the Young.* 2017; 27(Suppl. 3): S1-S105.
16. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевский, А.А. Шмалыц. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация). *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2017; 59 (2): 135-147. DOI: 10.24022/0236-2791-2017-59-2-135-147
17. Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC. Ventricular septal defect and aortic valve regurgitation: pathophysiology and indications for surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2006;1, 47-52
18. М.М. Рыбка, А.Я. Хинчагов, К.В. Мумладзе, Е.С. Никулкина Под ред. Л.А. Бокерия. Протоколы анестезиологического обеспечения рентгенэндоваскулярных и диагностических процедур, выполняемых у кардиохирургических пациентов различных возрастных групп. Методические рекомендации. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2018
19. Санаторно-курортное лечение: национальное руководство / под ред.

*А.Н. Разумова, В.И. Стародубова, Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭО-ТАР – Медиа, 2021. – С. 593-596.*

20. *Sendi P, Hasse B, Frank M, Flückiger U, Boggian K, Guery B, Jeger R, Zbinden S, Agyeman P, Knirsch W, Greutmann M. Infective endocarditis: prevention and antibiotic prophylaxis. Swiss Med Wkly. 2021 Feb 15; 151:w20473*

21. *Goldberg JF. Long-term Follow-up of “Simple” Lesions--Atrial Septal Defect, Ventricular Septal Defect, and Coarctation of the Aorta. Congenit Heart Dis. 2015 Sep-Oct;10(5):466-74*

# Цитохимические особенности заживления костной раны нижней челюсти у больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки при применении различных лечебно-профилактических повязок

В.И. Кущенко, И.Г. Романенко, А. А. Джерелей, Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, Е.А. Клочкович

## Cytochemical features of healing of bone wound of the lower jaw in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer with the use of various therapeutic and prophylactic dressings

V.I. Kushchenkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzherelei, D.U. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, E.A. Klochkovich

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** послеоперационные дефекты челюсти, остеопластические материалы, цитохимический контроль, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки

### Резюме

Цитохимические особенности заживления костной раны нижней челюсти у больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки при применении различных лечебно-профилактических повязок

**Кущенко Виктор Игоревич** – к. мед. н., доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров ВК и ДПО Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского»

**Контактная информация:** 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, e-mail: kvictor@mail.ru

**Романенко Инесса Геннадьевна** – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ФПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени (ОТКЗ) Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) «Крымский федеральный университет (КФУ) имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, e-mail: Romanenko-inessa@mail.ru

**Джерелей Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ФПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) «Крымский федеральный университет (КФУ) имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 2950051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского; e-mail: andru2605@mail.ru

**Крючков Дмитрий Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ФПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) «Крымский федеральный университет (КФУ) имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, email: dmitri.kryuchkov@mail.ru

**Крючкова Ольга Николаевна** – д.м.н., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ФПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) «Крымский федеральный университет (КФУ) имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, email: kryuchkova62@yandex.ru

**Клочкович Екатерина Александровна** – студентка 5 курса стоматологического факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, e-mail: azarovakatu@mail.ru

Затрудненное и осложненное прорезывание зуба и связанные с ним ретенцию и дистопию нижних третьих моляров считают основным этиологическим фактором развития инфекционных воспалительных процессов в ретромоларной области и соседних анатомических пространствах. Цитохимическим методом изучена эффективность применения предложенной комбинированной лечебно-профилактической повязки на постэкстракционную рану у больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (ЯБЖ и ДПК), ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после удаления ретенцированного третьего нижнего моляра.

Сопутствующая хроническая фоновая патология в виде ЯБЖ и ДПК, как правило, ведет к угнетению общего и местного иммунитета, нарушениям в цикле Кребса. Для оценки активности общих воспалительных реакций, протекающих у больных в группах сравнения, нами была изучена активность дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, их наиболее информативных реакций – аэробного окисления (СДГ-активности) с переходом в анаэробный гликолиз (ЛДГ-активности). По результатам исследования сделаны выводы о том, что при применении комбинации сгустка, обогащенного тромбоцитами плазмы аутокрови (PRP) и серебросодержащего остеопластического препарата Коллапан С, в качестве лечебно-профилактической повязки на костную рану, развивается менее выраженный и продолжительный ферментативный дисбаланс, что способствует оптимизации условий течения репаративных процессов.

Ключевые слова: послеоперационные дефекты челюсти, остеопластические материалы, цитохимический контроль, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

### Abstract

## Cytochemical features of healing of bone wound of the lower jaw in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer with the use of various therapeutic and prophylactic dressings

*V.I. Kushchenkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzherelei, D.U. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, E.A. Klochkovich*

Difficult and complicated tooth eruption and the associated retention and dystopia of the lower third molars are considered the main etiological factor in the development of infectious inflammatory processes in the retromolar region and adjacent anatomical spaces. The cytochemical method was used to study the effectiveness of the proposed combined therapeutic and prophylactic dressing on a post-extraction wound in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori* after removal of an impacted third lower molar.

Concomitant chronic background pathology in the form of peptic ulcer and duodenal ulcer, as a rule, leads to suppression of general and local immunity, and disturbances in the Krebs cycle. To assess the activity of general inflammatory reactions occurring in patients in the comparison groups, we studied the activity of dehydrogenases of neutrophil granulocytes in peripheral blood, their most informative reactions – aerobic oxidation (succinate dehydrogenase activity) with transition to anaerobic glycolysis (lactate dehydrogenase activity). The results of the study showed that when using a combination of a clot, platelet-rich plasma of autologous blood (PRP) and the silver-containing osteoplastic drug Kollapan S, as a therapeutic and prophylactic dressing for a bone wound, a less pronounced and prolonged enzymatic imbalance develops, which helps to optimize the conditions for the course of reparative processes.

Key words: postoperative jaw defects, osteoplastic materials, cytochemical control, gastric ulcer and duodenal ulcer.

## Актуальность

Затрудненное и осложненное прорезывание зуба и связанные с ним ретенцию и дистопию нижних третьих моляров, считают основным этиологическим фактором развития инфекционных воспалительных процессов в ретромоларной области и соседних анатомических пространствах. По данным литературы ретенция третьих нижних моляров встречается у 53-68% жителей России [1, 7].

Наибольшее число осложнений в практике амбулаторной хирургической стоматологии также связано с удалением третьих нижних моляров и составляет порядка 43-47% [1, 4], что утяжеляет тече-

ние восстановительного периода и удлиняет сроки реабилитации, особенно у пациентов, имеющих сопутствующую патологию.

В своей профессиональной деятельности врач-стоматологи постоянно сталкиваются с проблемами, обусловленными лечением больных с фоновыми хроническими состояниями, нередко участвующими в механизмах развития стоматологических заболеваний и их осложнений. В этой связи ЯБЖ и ДПК, ассоциированная *H. pylori*, продолжает оставаться важной проблемой современной клинической медицины. В последние годы отмечен как рост заболеваемости в целом, так и частоты ее осложне-

ний. Доказано, что развитие и прогрессирование язвенной болезни сопряжено с возникновением нарушений в местном и общем иммунитете [9].

Соматическая патология нередко ведет к торможению процессов заживления послеоперационной раны. Снижение иммунитета на всех уровнях, нарушения микроциркуляции, в том числе в тканях полости рта, увеличивают риск развития как местных, так и системных нарушений. Поиск новых, более эффективных методов профилактики местных осложнений экстракции зуба, обусловленных наличием соматического заболевания и/или иммунодефицита, продолжает оставаться актуальным направлением в хирургической стоматологии [5, 7, 8].

Изучение изменений, возникающих в цикле Кребса, в частности наиболее информативных его показателей – аэробного окисления и переход его в анаэробный гликолиз суправитальными методами с использованием количественных критериев, считают наиболее перспективным с позиций доказательной медицины [2, 3].

Подтверждена эффективность использования цитохимических показателей нейтрофильных гранулоцитов периферической крови в хирургической стоматологии, как маркеров интенсивности воспалительного процесса, в том числе в послеоперационном периоде, для объективной оценки течения репарации [2, 7].

## Материал и методы исследования

Материал исследования базировался на данных, полученных при обследовании и лечении 63 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 57 лет, находившихся на лечении в отделениях стоматологии и гастроэнтерологии Крымской республиканской клинической больницы им. Н. А. Семашко с диагнозом ЯБЖ и ДПК, ассоциированной *H. pylori*, нуждавшихся в удалении ретенированных нижних третьих моляров.

Больные были распределены на 3 группы. В первую вошли 17 пациентов, которым проводилась операция атипичного удаления ретенированного зуба по общепринятой методике [1]. Заживление ушитой лунки проходило физиологическим путем под кровяным сгустком.

Пациентам второй группы (23 человека) после атипичного удаления нижних третьих моляров лунку заполняли сгустком PRP. В третью группу вошли 23 пациента, которым после удаления ретенированных нижних третьих моляров лунку заполняли PRP-сгустком и порошком препарата Коллапан С (в соотношении 3:1). Все послеоперационные костные раны пациентов второй и третьей групп закрывались слизисто-надкостничными лоскутами, которые фиксировали биорезорбируемой шовной нитью (Викрил 4/0) [1, 6].

Изучение активности дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах выполнялось на мазках клеток гепаринизированной крови (после их об-

работки соответствующими реактивами) до операции, а также на 3, 7, 14 и 21 сутки после ее проведения. В качестве индикатора ферментативного процесса использовался нитросиний тетразолий (НСТ), образующий в клетке при восстановлении мелкие гранулы формазана, окрашивающие цитоплазму в цвета от дымчато-серого до насыщенного синего. Тонкие нативные мазки крови, высушенные на воздухе, после обработки инкубировали в течение 45 минут при температуре 37 С0. Ядра клеток докрашивали раствором метилового зеленого. Высушенные мазки изучали под иммерсионным объективом на бинокулярном световом микроскопе Olympus CX41. Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) после установленной протоколом обработки мазков определяли по степени отложению гранул формазана в местах локализации дегидрогеназ. Для оценки активности ферментов в нейтрофилах вычисляли средний цитохимический показатель (СЦП) по формуле:

$$\text{СЦП} = ((x1. 1)+(x2. 2)+(x3. 3)+(x4. 4))/100$$
 (в условных единицах; усл. ед.),

где *x* – количество клеток из 100 просмотренных нейтрофилов в одном мазке с определенной степенью активности фермента; 1, 2, 3, 4 – степени активности; 100 – число просмотренных нейтрофилов в одном мазке.

## Полученные результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведения цитохимического исследования ферментативной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у пациентов, имеющих в анамнезе ЯБЖ и ДПК, ассоциированную с *H. pylori*, до операции отмечено статистически незначимое, в сравнении с нормой ( $p > 0,05$ ), снижение уровня аэробного окисления (СДГ-активности) и рост анаэробного гликолиза (ЛДГ-активности) во всех исследуемых группах (Табл. 1).

К третьим суткам после операции у пациентов в первой группе наблюдалось выраженное снижение СДГ-активности, в сравнении с исходным уровнем (на 22,4%,  $p < 0,01$ ). В этот же срок ЛДГ-активность повышалась на 21,5% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с дооперационным. Аналогичная закономерность, носившая менее выраженный характер ( $p_{1-2} > 0,05$ ), наблюдалась у представителей второй группы, где в костную рану закладывался PRP сгусток. К третьим суткам после операции у них наблюдалось выраженное снижение СДГ-активности в сравнении с исходным уровнем с  $1,49 \pm 0,07$  до  $1,29 \pm 0,07$  усл. ед., (на 13,4%, при  $p < 0,05$ ). При этом ЛДГ-активность повышалась на 17,7%, с  $2,32 \pm 0,11$  до  $2,82 \pm 0,15$  усл. ед ( $p < 0,05$ ).

При анализе цитохимических показателей ферментативной активности нейтрофилов периферической крови у пациентов в третьей группе установлено, что ферментативный дисбаланс был значимо

Табл. 1

## Цитохимические показатели нейтрофильных гранулоцитов периферической крови до и после операции (в условных еденицах)

Группы	Показатели	Норма	До лечения	Сроки наблюдений (сутки)			
				3	7	14	21
1 (n=17)	СДГ	1,65±0,08	1,47±0,08 p>0,05	1,14±0,07 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	1,19±0,09 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	1,28±0,06 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	1,37±0,05 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05
				2,98±0,14 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	3,11±0,15 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	2,86±0,11 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01	2,42±0,12 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05
2 (n=23)	СДГ	1,66±0,07	1,49±0,07 p>0,05	1,29±0,07 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05	1,27±0,06 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>1-2</sub> >0,05	1,36±0,08 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05	1,44±0,09 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05
				2,82±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05	2,79±0,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05	2,51±0,16 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05	2,40±0,14 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05
3 (n=23)	СДГ	1,65±0,06	1,45±0,09 p>0,05	1,38±0,05 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05	1,42±0,08 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05	1,46±0,06 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,001 p <sub>1-3</sub> >0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05	1,47±0,05 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,001 p <sub>1-3</sub> >0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05
				2,56±0,15 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05	2,58±0,14 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05	2,39±0,13 p<0,02 p <sub>1</sub> >0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05	2,36±0,16 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,001 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
	ЛДГ	2,11±0,13	2,38±0,10 p>0,05				

Примечания:

p – достоверность различий в сравнении с нормой;

p1 – достоверность различий в сравнении с показателем до операции;

p1-2, p1-3, p2-3 – межгрупповые различия.

менее выраженным. Так, активность СДГ на третьи сутки после операции составляла  $1,38 \pm 0,05$  усл. ед., что было ниже контрольных показателей на 19,5% ( $p < 0,05$ ) и на 5,1% уступало значениям, полученным до операции ( $p1 > 0,05$ ). ЛДГ-активность в эти сроки, в сравнении с дооперационной, возросла всего на 7,6% ( $p1 > 0,05$ ) с  $2,38 \pm 0,10$  до  $2,56 \pm 0,15$  усл. ед. При межгрупповых сравнениях различия носили статистически достоверный характер только с первой группой обследованных ( $p1-3 < 0,05$ ).

Через неделю в первой группе сохранялось выраженное снижение СДГ-активности на 20,0% от дооперационного уровня ( $1,19 \pm 0,09$  к  $1,47 \pm 0,08$  усл. ед.,  $p1 < 0,05$ ) и максимальный прирост активности ЛДГ за весь срок наблюдений на 24,8% ( $3,11 \pm 0,15$  к  $2,34 \pm 0,12$  усл. ед.,  $p1 < 0,001$ ). Во второй группе, где дефект кости заполнялся сгустком PRP, показатель активности СДГ снизился на 14,8% ( $1,27 \pm 0,06$  к  $1,49 \pm 0,07$  усл. ед.  $p1 < 0,01$ ), а ЛДГ превысил предоперационный на 16,9% ( $2,79 \pm 0,14$  к исходным  $2,32 \pm 0,11$  усл. ед.,  $p1 < 0,05$ ).

К седьмым суткам наблюдений в третьей группе выявлены четкие признаки стабилизации показателей дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов. Так, уровень СДГ-активности составил  $1,42 \pm 0,08$  усл. ед., что меньше дооперационного показателя на 2,1%, а ЛДГ – активность повысилась на 7,3% до значения  $2,58 \pm 0,14$  усл. ед., ( $p1 > 0,05$  в обоих случаях).

К исходу второй недели наблюдений у пациентов в первой группе сохранялся значимый ферментативный дисбаланс. Так, активность СДГ составила  $1,28 \pm 0,06$  усл. ед., что на 12,9% ( $p1 < 0,05$ ) ниже исходного уровня, а ЛДГ – активность оставалась высокой и составляла  $2,86 \pm 0,11$  усл. ед., что на 18,2% превышало исходный уровень ( $p1 < 0,01$ ).

У пациентов во второй группе на 14-е сутки после операции отмечена стабилизация ферментативной активности нейтрофилов периферической крови. Так, разница показателей СДГ и ЛДГ по отношению к исходному уровню составила, 8,8% и 7,2%, соответственно, и не была достоверной в обоих случаях ( $p1 > 0,05$ ).

У пациентов в третьей группе, начиная с 14-х суток, наблюдалась четкая тенденция к стабилизации и нормализации дегидрогеназной активности гранулоцитов. Так, разница с дооперационным уровнем практически не определялась, по СДГ-активности она составила 0,7%, а по показателю ЛДГ – 0,6% ( $p1 > 0,001$ ).

К двадцать первым суткам наблюдений у пациентов в первой группе исследуемые показатели как со стороны СДГ, так и ЛДГ-активностей приближались к уровням нормы и различия носили статистически недостоверный характер. У пациентов во второй и в третьей группах к этому сроку наблюдений цитохимическая активность стабилизировалась и максимально приблизилась к показателям нормы.

## Выводы

Полученные нами сведения позволили установить, что наличие соматической фоновой патологии (ЯБЖ и ДПК, ассоциированной *H. pylori*) сопровождается невыраженным ( $p > 0,05$ ) снижением уровня аэробного окисления и ростом анаэробного гликолиза.

В послеоперационном периоде ферментативный дисбаланс у больных в первой группе наблюдался до 14-21-х суток, у представителей второй группы – до 12-14-х и у пациентов в третьей группе – до 7-9-х суток. Более ранние сроки стабилизации цитохимической активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у пациентов в четвертой группе свидетельствуют о том, что применение у них комбинированной лечебно-профилактической повязки с серебросодержащим препаратом (Коллапан С) в сочетании с тромбоцитарным сгустком аутокрови (PRP) является эффективным и патогенетически обоснованным.

## Литература

1. Базикян Э. А., Чунихин А. А., Клиновская А. С. и др. *Челюстно-лицевая хирургия: учебное пособие для аккредитации специалистов*. Москва: ООО Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2023.
2. Безруков С.Г., Кириченко В.Н. Сравнительное изучение влияния различных биопластических материалов на клинические данные и цитохимические показатели нейтрофилов периферической крови при хирургическом лечении пародонтита. *Современная стоматология*. 2003;1(21):74-76.
3. Борисова М. А., Овчаренко Н. П., Спахов А. С. Новые суправитальные способы цитохимического определения лактатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в клетках крови. *Лабораторное дело*. 1975;12:723-725.
4. Васильченко Г. А. *Анатомические предпосылки затруднённого прорезывания нижних третьих моляров: краниологическое и клиническое исследование: автореферат диссертации кандидата медицинских наук: 14.03.01, 14.01.14* / Васильченко Георгий Александрович; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. Санкт-Петербург, 2012.
5. Демьякин Г.А., Фидаров А. Ф., Пванос С. Ю. и др. *Современные материалы, применяемые при репаративной регенерации костной ткани челюстно-лицевой области (обзор)*. *Проблемы стоматологии*. 2024; 20(3): 5-13.
6. Короткова Н.А., Сыщикова Ю.А. *Современные аспекты применения rgr в челюстно-лицевой хирургии*. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2023; 3:158-165.
7. Курзанов А.Н., Цымбалов О.В., Быков П.М. и др. *Оптимизация репаративного остеогенеза в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии*. Москва: ООО Полиграфическое объединение «Глехановец», 2023.
8. Людчик Т.Б., Абдуллаев Ш. Ю., Муратова Н. Ю. и др. Роль коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов, используемых в челюстно-лицевой хирургии (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2023; 16(S2): 83-90.
9. Маев П.В., Андреев А.Н., Кучерявый Ю.А. *Язвенная болезнь с позиции современной медицины: пособие для врачей*. Москва: ООО «Прима принт», 2022.

# Возможности комбинированных оральных контрацептивов и антиандрогенов в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин в позднем репродуктивном возрасте

П.А. Мочалов, А.Б. Шаповалова, В.В. Смирнов, В.С. Иванов, Ю.Б. Семенова, С.Н. Иванов, А.М. Ведмецкая

## The possibilities of combined oral contraceptives and antiandrogens in the treatment of polycystic ovary syndrome in women of late reproductive

P.A. Mochalov, A.B. Shapovalova, V.V. Smirnov, V.S. Ivanov, U.B. Semyonova, S.N. Ivanov, A.M. Vedmetskaya

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург*

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, комбинированные оральные контрацептивы, поздний репродуктивный возраст, антиандрогены, андрогения, сердечно-сосудистый риск, гомоцистеин, остеопороз, липидный профиль

### Резюме

Возможности комбинированных оральных контрацептивов и антиандрогенов в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин в позднем репродуктивном возрасте

*П.А. Мочалов, А.Б. Шаповалова, В.В. Смирнов, В.С. Иванов, Ю.Б. Семенова, С.Н. Иванов, А.М. Ведмецкая*

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — это эндокринно-метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением овуляции, андрогенией и морфологически функциональными нарушениями в яичниках. СПЯ сопровождается нарушением менструального цикла, гиперандрогенией как клинической, так и лабораторной, а также метаболическими изменениями, такими как инсулинорезистентность и повышенным сердечно-сосудистым риском. Для коррекции андрогении используются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) или методы альтернативной терапии с использованием антиандрогенных препаратов, таких как ципротерон, флутамид, бикатуламид и т.д. СПЯ является одним из наиболее распространенных эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Согласно данным Роттердамского консенсуса 2003 года,

**Мочалов Павел Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Контактная информация: v.sivanov@yandex.ru, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

**Шаповалова Анна Борисовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Контактная информация: v.sivanov@yandex.ru, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

**Смирнов Виктор Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Контактная информация: vs@tdom.biz, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

**Иванов Владимир Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Контактная информация: v.sivanov@yandex.ru, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

**Семенова Юлия Борисовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Контактная информация: v.sivanov@yandex.ru, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

**Иванов Сергей Николаевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Контактная информация: v.sivanov@yandex.ru, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

**Ведмецкая Анастасия Маратовна**, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Контактная информация: nomination.italy@mail.ru, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

распространенность СПЯ в популяции, составляет от 4% до 15%. В статье представлены данные собственного исследования, в котором проведена сравнительная оценка терапии пациенток с СПЯ в позднем репродуктивном возрасте, с использованием комбинированных оральных контрацептивов и антиандрогенных препаратов. Исследованы положительные и отрицательные эффекты терапии. Выявлены преимущества терапии КОК в отношении снижения сердечно-сосудистого риска, профилактики остеопороза, нормализации липидного профиля. Однако антиандрогенные препараты становятся предпочтительным выбором при наличии артериальной гипертензии, высоком риске тромбообразования или рака молочной железы.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, комбинированные оральные контрацептивы, поздний репродуктивный возраст, антиандрогены, андрогения, сердечно-сосудистый риск, гомоцистеин, остеопороз, липидный профиль.

### Abstract

## The possibilities of combined oral contraceptives and antiandrogens in the treatment of polycystic ovary syndrome in women of late reproductive

*P.A. Mochalov, A.B. Shapovalova, V.V. Smirnov, V.S. Ivanov, U.B. Semyonova, S.N. Ivanov, A.M. Vednitskaya*

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine and metabolic disease characterized by ovulation disorders, androgenia, and morphological and functional disorders in the ovaries. PCOS is accompanied by menstrual irregularities, both clinical and laboratory hyperandrogenism, as well as metabolic changes such as insulin resistance and an increased risk of cardiovascular disorders. To correct androgenia, combined oral contraceptives (COCs) or alternative therapies using antiandrogenic drugs such as cyproterone, flutamide, bicalutamide, etc. are usually used. PCOS is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. According to the Rotterdam Consensus of 2003, the prevalence of PCOS in the population ranges from 4% to 15%. The article presents data from our own study, which conducted a comparative assessment of different treatment regimens for patients with PCOS in late reproductive age using combined oral contraceptives and antiandrogens. We have studied the positive and negative effects of therapy. The advantages of oral contraceptive therapy in terms of reducing cardiovascular risk, preventing osteoporosis, and normalizing the lipid profile have been identified. However, antiandrogen drugs are becoming the preferred choice in the presence of arterial hypertension, high risk of thrombosis, or breast cancer.

Keywords: polycystic ovary syndrome, combined oral contraceptives, late reproductive age, antiandrogens, androgenia, cardiovascular risk, homocysteine, osteoporosis, lipid profile.

## Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием у женщин репродуктивного возраста. По данным различных исследований, распространенность СПЯ составляет от 4% до 15% среди женщин детородного возраста, и около 70% среди женщин с бесплодием [1, 2]. Наиболее часто используются Роттердамские критерии 2003 г., согласно которым заболевание диагностируется при наличии двух из трех признаков:

1. Олиго- или ановуляция;
2. Гиперандрогения (гирсутизм, акне, аллопеция или повышение уровня андрогенов в крови);
3. Поликистозная трансформация яичников (при проведении УЗИ  $\geq 12$  фолликулов диаметром 2-9 мм в одном яичнике и/или увеличенный объем яичника  $\geq 10$  см<sup>3</sup>).

Одним из ключевых аспектов лечения СПЯ является коррекция гормональных нарушений и устранение симптомов, связанных с гиперандрогенией [1,2]. Первой линией терапии является применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), с низкими дозами эстрогенов и прогестагенов.

К преимуществам КОК относятся – регуляция менструального цикла, снижение уровня андрогенов, профилактика гиперплазии эндометрия, контрацептивный эффект и снижение риска развития кист яичников [2, 3, 13]. Тем не менее, терапия КОК имеет и отрицательные стороны – повышение риска развития артериальной гипертензии, гепатотоксичность, развитие холестаза или головных болей, тошноты, снижение либидо и настроения, мастодиния [4]. Исследования показывают, что женщины, принимающие КОК, имеют более высокий риск развития рака молочной железы, по сравнению с теми, кто никогда не использовал эти препараты. Однако риск развития рака зависит от семейного анамнеза, наличия мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, ожирения и возраста женщины. С другой стороны, прием эстрогенсодержащих препаратов может снижать риск развития других видов злокачественных опухолей, таких как рак яичников и эндометрия [5]. Известно, что прием КОК может привести к развитию депрессии, а также вызывает снижение либидо и ухудшение качества жизни [4, 6, 7]. Прием КОК может активировать прокоагулянтную систему и стимулировать образование факторов

свёртывания и фибриногена в печени, в то же время они снижают уровень антикоагулянтов [8, 9]. В связи с этим назначение КОК требует особого внимания при наличии дополнительных факторов риска, таких как ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, курение и наследственные тромбофилии [3, 5]. Использование КОК предпочтительнее в тех случаях, когда нужен не только антиандрогенный эффект, но и контрацепция, а также при необходимости регулирования менструального цикла. КОК также обладает преимуществом в профилактике остеопороза, нормализации липидного профиля плазмы и снижения уровня маркеров воспаления [3, 10].

Антиандрогены могут применяться как альтернатива КОК или дополнение к терапии, если пациенткам противопоказаны КОК или их эффективность недостаточна. Ключевые преимущества антиандрогенов в прямом блокировании андрогенных рецепторов, что более специфично для лечения андрогенозависимых симптомов. Ципротерон также угнетает секрецию гонадотропинов в гипофизе [11, 12]. Преимуществом антиандрогенов является и то, что они не увеличивают вероятность тромбообразования, артериальной гипертензии или рака молочной железы [8, 9, 11, 14, 15].

С другой стороны, терапия антиандрогенами может сопровождаться побочными эффектами, связанными с гастроинтестинальным дискомфортом, холестаазом, цитолизом гепатоцитов, за счет образования активных форм кислорода в гепатоцитах и угнетения активности транспортных белков, ответственных за выведение желчи [10]. Следует учитывать, что антиандрогены не являются контрацептивами и противопоказаны женщинам, планирующим беременность, так как обладают тератогенным эффектом [11]. Но главной отрицательной чертой является тот аспект, что антиандрогены не нормализуют менструальный цикл и не решают проблемы ановуляции [11, 12].

Несмотря на широко распространённое использование этих методов терапии, сравнительная эффективность КОК и антиандрогенов в лечении различных проявлений СПЯ остаётся недостаточно изученной.

## Цель исследования

Сравнение эффективности терапии и некоторых аспектов профиля безопасности при СПЯ при применении антиандрогенов и КОК.

## Материал и методы

Обследовано 44 женщины от 35 до 45 лет, имеющих СПЯ. Первую группу составили 25 пациенток, получавшие терапию комбинированным оральными контрацептивами (этинилэстрадиол в сочетании дроспиреноном). Вторую группу составили пациентки 19 человек, получавшие антиандрогены

(ципротерон). Всем пациенткам проведено общеклиническое обследование, оценка психологического состояния по шкале депрессии Бека, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, определение уровня андрогенов (андростендиона, дигидротестостерона, тестостерона), маркеры повреждения печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, общий билирубин), липидный профиль, уровни Д-димера и гомоцистеина, а также определение маркеров резорбции ( $\beta$ -CrossLaps) и ресинтеза костной ткани (остеокальцин). Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи стандартных методов и расчета t-критерия Стьюдента. Были исключены пациентки с надпочечниковой андрогенией, нарушениями функции щитовидной железы, сахарным диабетом, синдромом гиперпролактинемии.

## Результаты

Уровни андрогенов у пациенток, получавших терапию КОК и антиандрогенами оказались сопоставимы в обеих группах: по андростендиону  $4,6,5 \pm 1,4$  и  $7,0 \pm 1,2$  нг/мл ( $p > 0,05$ ); дигидротестостерону  $191,3 \pm 26,4$  и  $178,2 \pm 34,9$  пг/мл ( $p > 0,05$ ); общему тестостерону  $1,94 \pm 0,27$  и  $2,22 \pm 0,36$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ), соответственно. Пациентки первой группы показали средний балл по шкале Бека  $12,4 \pm 1,2$ , что соответствовало уровню субдепрессии, тогда как во второй группе этот показатель соответствовал нормальным значениям –  $7,2 \pm 1,4$  ( $p < 0,1$ ). Клиническая характеристика обследованных пациенток, принимающих КОК и антиандрогены, представлена в таблице 1.

## Обсуждение результатов

Наше исследование не продемонстрировало разницы в снижении проявлений андрогении в двух группах. У пациенток, принимающих КОК, чаще встречалась артериальная гипертензия, однако она носила умеренный характер и не приводила к значимым морфологическим изменениям миокарда. Уровень Д-димера оказался значительно выше у пациенток первой группы, что свидетельствует о более высоком риске тромбообразования, но отмечается снижение уровня маркеров сердечно-сосудистого риска, а именно гомоцистеина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Терапия КОК имеет преимущества в профилактике перименапаузального остеопороза, что подтверждается более высокими уровнями остеокальцина и низкими уровнями бета-кросслапс. Уровень печеночных трансаминаз выше у пациенток, получающих терапию антиандрогенами, что подтверждает гепатотоксичность этих препаратов.

Назначение КОК у пациенток с СПЯ имеет преимущество в результате регуляции менструального цикла и обеспечения контрацептивного эффекта. Терапия антиандрогенами является эффективной

## Клиническая характеристика обследованных групп женщин

Показатель	Группы сравнения		p
	1 группа n=25	2 группа n=19	
Возраст, годы	38,7±1,4	39,6±2,4	>0,05
Рост, см	165±4,7	163±4,1	>0,05
Вес, кг	70±4,1	62±5,4	< 0,05
Калий, ммоль/л	3,9±0,3	4,3±0,2	< 0,05
Магний, ммоль/л	0,86±0,1	0,90±0,1	>0,05
Общий кальций, ммоль/л	2,45±0,3	2,36±0,2	< 0,05
Д – Димер нг/мл	211,5 ±35,1	143±27,1	< 0,05
Остеокальцин нг/мл	27,3±4,3	12,1±6,1	<0,01
β-CrossLaps нг/мл	0,287±0,3	0,357±0,5	< 0,05
АСТ, ЕД/л	16,4±4,3	22,2± 4,3	< 0,05
АЛТ, ЕД/л	18,9±6,1	28,4±6,1	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	5,13±1,4	5,87±2,1	< 0,05
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,51±0,2	3,45±0,2	< 0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,81±0,1	2,33±0,2	< 0,05
Гомоцистеин, мкмоль /л	5,7±1,6	11,7±1,5	<0,01
Артериальная гипертензия, абс (%)	10 (40%)	4 (21,1%)	<0,01
Артериальная гипертензия 1 степени, абс (%)	8 (32%)	3 (15,8%)	<0,01
Артериальная гипертензия 2 степени, абс (%)	1 (8%)	3 (5,3%)	<0,05
Фракция выброса, %	64,4±4,6	64,3±6,9	>0,05
Масса миокарда левого желудочка	116±5,7	111±6,1	<0,01
Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup>	65,2±2,4	63,1±4,2	<0,01
Толщина задней стенки/межжелудочковой перегородки, см	8.6/8,4	8.4/8,4	> 0,05
Относительная толщина стенки левого желудочка	0.42	0,40	> 0,05
Конечный систолический размер левого желудочка, мм	36,5±1,8	38,1±1,9	>0,05
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	42,4±0,7	43,7±1/5	> 0,05
Левое предсердие	38,4±1,2	39,1±1,1	>0,05

альтернативой, в первую очередь, при наличии артериальной гипертензии, предрасположенности к тромбообразованию и высоком риске развития рака молочной железы [3, 14, 15].

## Выводы

КОК и антиандрогены демонстрируют сопоставимую эффективность в коррекции проявлений андрогении, что подтверждает их равнозначную клиническую значимость в лечении гиперандрогенных состояний. Терапия КОК способствует профилактике остеопороза, снижению сердечно-сосудистого риска за счет снижения уровня потенциально атерогенных фракций липидограммы и гомоцистеина. С другой стороны могут провоцировать развитие

артериальной гипертензии, тромбообразования, депрессивных состояний. Терапия антиандрогенами не имеет эффекта на овуляцию и может повысить риск остеопороза, гепатотоксичности.

## Литература

- Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Семенова Ю.Б., [и др.] «Высокие спортивные результаты и проблема артериальной гипертензии у женщин с синдромом поликистозных яичников» Медицина: теория и практика – 2022 – Т 7. № 1 С-27-32.
- Иванова А.Ю. «Синдром поликистозных яичников: обновленные рекомендации международного научно обоснованного руководства 2023 года Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2024 Т.14 № 1 С.105-122.
- Кириллова Е.Н., «Гиперандрогенные нарушения у юных женщин: диагностика и возможности терапии в гинекологической практике Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2024 Т.10 № 3 С.286-295
- Дерябина Е.Г. «Этинилэстрадиол в оральной контрацепции: что мы знаем после 60 лет применения? обзор литературы» Проблемы

репродукции 2024 Т 30. № 4 С90-100.

5. Овсянникова Т.В., Куликов П.А. «Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном» *Медицинский алфавит* -2020 №16 С 6-9
6. Карахалис А.Ю., Тихая В.Р., Червоная П.Ю., [и др.] «Влияние комбинации эстрела и дроспиренона на сексуальную функцию женщины» *Акушерство и гинекология* 2024 №2 С.118-122
7. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Канавец Н.С., [и др.] «Особенности практического подхода к диагностике и лечению гиперпролактинемий различного генеза у женщин репродуктивного возраста» *Медицина: теория и практика* – 2023 – Т 8 № 4 С-247-255.
8. Колода Ю.А., Подзолкова Н.М., Петриченко Ю.Г. «Гиперкоагуляционные нарушения при синдроме поликистозных яичников: миф или реальность?» *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* -2020 Т.19 № 6 С.60-69.
9. Кудинова Е.Г. «Гормональная контрацепция в аспекте на влияние систему гемостаза» *РМЖ «Мать и дитя»* – 2023 – Т 6 № 2 С-130-137.
10. Vasilenko V.S., Orel V.V., Khushtova A.K., Lopatin Z.V. «Oxidative stress and endothelium disjunction in athletes a risk factor for developing cardiomyopathy of overstain» *International Journal of Pharmaceutical Research* -2020 Vol 12 №1 P 43-48.
11. Smirnov V.V., Butko D.Y., Beeraka M. «Updates on Molecular Targets and Epigenetic-based Therapies for PCOS» *Reproductive Sciences* 2023 Vol 30 № 3 P 772-786
12. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С., [и др.] «Метаболизм костной ткани при яичниковой гиперандрогении у бывших спортсменок молодого возраста с синдромом поликистозных яичников» *Медицина: теория и практика* – 2021 – Т 6 № 2 С-3-10.
13. Ружялда Н.Н., Либова Т.А., Воробцова И.Н., [и др.] «Ретроспективный анализ перинатальных потерь и пути их снижения» *Медицина: теория и практика* – 2023 – Т 8 № 5 С-224-226.
14. Буралкина Н.А., Батырова З.К., Кумыкова З.Х. «Проблемы гиперандрогении и овариальной дисфункции у молодых женщин» *Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии* 2021 Т.1 № 3 С.33 -35
15. Е.П. Хащенко., Лисицина О.П., Уварова Е.В. «Диагностика и тактика ведения пациенток с гиперандрогенией в раннем репродуктивном возрасте» *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* – 2021 Т.20 № 5 С.124 -130.

# Эпидемиология туберкулеза (обзор литературы и собственные данные)

М.М. Юсупалиева, А.В. Головатый, В.С. Погорелец, П.В. Мурынина

## Epidemiology of tuberculosis (literature review and own data)

M.M. Yusupalieva, A.V. Golovaty, V.S. Pogorelets, P.V. Murynina

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского; ГБУЗ РК «Крымский Республиканский Клинический Центр Фтизиатрии и Пульмонологии», г. Симферополь

**Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиология, заболеваемость, смертность, динамика

### Резюме

#### Эпидемиология туберкулеза (обзор литературы и собственные данные)

М.М. Юсупалиева, А.В. Головатый, В.С. Погорелец, П.В. Мурынина

В статье представлен подробный анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России и Республике Крым. Отмечается устойчивое снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза в стране за последние два десятилетия благодаря совершенствованию диагностики, лечения и профилактики. Однако в Крыму выявлены значительные региональные различия: в ряде городов показатели снижаются, в других – растут, особенно по тяжелым и деструктивным формам заболевания.

Выявлена необходимость целенаправленных мер, направленных на раннее выявление, борьбу с лекарственно-устойчивыми формами и повышение охвата профилактическими осмотрами, особенно в уязвимых и отдаленных районах. Подчеркивается важность цифровых технологий и инноваций в борьбе с туберкулезом. Особое внимание следует уделить борьбе с лекарственно-устойчивыми формами заболевания и поддержке регионов с негативной динамикой показателей. Авторы приходят к выводу, что дальнейшее улучшение возможно только при условии координации усилий на федеральном и региональном уровнях.

Мы подчеркиваем важность межведомственного взаимодействия и усиления финансирования противотуберкулезных программ. Отмечается роль социальных факторов, таких как миграция и уровень жизни, в распространении болезни. Для Крыма предложена адаптация стратегий с учетом локальных особенностей. Акцент сделан на внедрении телемедицины и повышении квалификации врачей. Необходима также просветительская работа среди населения для повышения приверженности лечению.

**Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиология, заболеваемость, смертность, динамика.

**Юсупалиева Муясар Мансуровна** – профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» 1717pu@gmail.com, 295052, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

**Головатый Александр Валентинович** – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, aleksandr.golovatyuy@yandex.ru, 295052, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

**Погорелец Влада Сергеевна** – студент 5 курса, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, vlada\_pogorelec24@mail.ru, 295052, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

**Мурынина Полина Владиславовна** – студент 5 курса ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, rolna-m-2013@mail.ru, 295052, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

## Abstract

## Epidemiology of tuberculosis (literature review and own data)

*M.M. Yusupalieva, A.V. Golovaty, V.S. Pogorelets, P.V. Murynina*

The article provides a detailed analysis of the epidemiological situation of tuberculosis in Russia and the Republic of Crimea. A steady decline in tuberculosis incidence and mortality has been observed over the past two decades due to improved diagnostics, treatment, and prevention. However, Crimea shows significant regional disparities: some cities report decreasing rates, while others face rising cases, particularly of severe and drug-resistant forms.

We highlight the need for targeted measures, including early detection, combating drug-resistant tuberculosis, and expanding preventive screenings, especially in vulnerable and remote areas. The importance of digital technologies and innovations in tuberculosis control is emphasized. Special attention should be given to drug-resistant forms and support for regions with negative trends.

We conclude that further progress requires coordinated efforts at federal and regional levels, increased funding, and interagency collaboration. Social factors like migration and living standards also play a key role. For Crimea, tailored strategies are needed, alongside telemedicine integration, physician training, and public awareness campaigns to improve treatment adherence.

Keywords: tuberculosis, epidemiology, morbidity, mortality, dynamics.

## Введение

Туберкулез (ТБ) вновь стал ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний после пандемии COVID-19, что говорит о его серьезной опасности для всего мира [1, 2]. Ежегодно более 10 миллионов человек заражаются этой болезнью, и 1,6 миллиона из них в результате умирают [3, 4]. Согласно Глобальному докладу ВОЗ по борьбе с ТБ за 2024 год, в 2023 году было зарегистрировано 10,8 миллиона новых случаев – это самый высокий показатель за всю историю наблюдений [5, 6]. Несмотря на снижение смертности с 2020-2021 гг., разрыв между реальной и зафиксированной заболеваемостью остается значительным, особенно в странах Азии и Африки. На данный момент Россия входит в 30 стран с высоким уровнем заболеваемости ТБ. Пандемия COVID-19 оказала серьезное влияние на борьбу с этой болезнью, усугубив задержку в диагностике и лечении пациентов во многих странах [7], а также изменила структуру эпидемического процесса, усилив его проявление среди уязвимых групп населения [8].

В то же время цифровой эпидемиологический надзор, инновационные методы диагностики и новые схемы лечения открывают возможности для ускорения борьбы с туберкулезом [8, 9, 10]. Сегодня 15 перспективных вакцин проходят клинические испытания, разрабатываются 29 новых препаратов и более 50 диагностических инструментов. Применение цифровых технологий, включая искусственный интеллект и телемедицину, является неотъемлемой частью стратегии «End TB» [8, 9]. Консолидированные рекомендации ВОЗ подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к лечению, особенно в условиях устойчивых форм заболевания [11, 12].

## Цель работы

Провести детальный анализ современных эпидемиологических данных, охватывающих глобальные и региональные тенденции в заболеваемости, смертности и распространенности туберкулеза. Оценить эффективность профилактических и противоэпидемических стратегий, применяемых в данной области, с учетом их влияния на снижение тяжести заболевания [13, 14].

## Материал и методы исследования

Материалами исследования послужили: глобальный доклад ВОЗ по борьбе с туберкулезом за 2024 год [7], данные из открытых источников Федеральной службы государственной статистики за период 1970-2010 года и Единого межведомственного информационно-статистической системы (ЕМИСС) [15] с 2005 по 2024 года. Также использовались статистические данные по Республике Крым за период 2023-2024 гг. [16]. Данные загружались в формате Excel через встроенные элементы выгрузки на сайтах Росстата и ЕМИСС. Статистический анализ проводился при использовании программного обеспечения Python. Был проведен описательный метод анализа данных.

## Результаты и обсуждение

### Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации

За период с 2000 по 2024 год заболеваемость туберкулезом в России снизилась более чем в 3 раза – с 88 до 26,8 случаев на 100 тыс. населения [13, 17]. Наиболее значительное снижение произошло в первые 5 лет наблюдений (2000-2005) – с 90 до 80 слу-

чаев, а также в последнее десятилетие (2014-2024) – с 62 до 26,8 случаев, что демонстрирует эффективность принимаемых мер [18].

За последние 15 лет (2010-2024) Россия демонстрирует устойчивое снижение показателей смертности. Наиболее значительное уменьшение наблюдалось в период с 2018 года. В последние года темпы снижения показателей несколько замедлились, однако положительная динамика сохраняется. По предварительным данным, в 2023-2024 гг. показатель смертности достиг исторического минимума. Ключевыми факторами снижения стали: улучшение системы ранней диагностики, совершенствование протоколов лечения, повышение доступности противотуберкулезной помощи [12, 19].

Туберкулез демонстрирует выраженные возрастные и гендерные особенности. Среди взрослого населения наиболее уязвимой группой являются люди активного трудоспособного возраста 30-45 лет, при этом средний возраст впервые выявленных пациентов составляет 40-44 года. Примечательно, что мужчины заболевают в 2,5-3 раза чаще женщин, составляя около 70% всех новых случаев. Такой значительный гендерный дисбаланс объясняется комплексом факторов: более высокой распространенностью вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), работой на производствах с вредными условиями труда, а также поздним обращением за медицинской помощью.

Среди детского населения заболеваемость распределяется неравномерно. Наибольшему риску подвержены подростки 13-17 лет, что связано с возрастной гормональной перестройкой организма и естественным снижением иммунитета в этот период. Средний возраст заболевших составляет 7-14 лет. Особую тревогу вызывает группа детей до 6 лет, у которых, хотя заболеваемость ниже, существенно выше риск развития тяжелых и генерализованных форм туберкулеза, таких как туберкулезный менингит и милиарный туберкулез [15, 17].

## Охват профилактическими осмотрами на туберкулез в Российской Федерации

В России система профилактических осмотров на туберкулез охватывает взрослое население с помощью флюорографии, а детей посредством Туберкулинодиагностика (пробы Манту и Диаскинтеста). По данным Минздрава и Росстата [15, 17], в среднем по стране ежегодно обследуется около 70-80% населения, подлежащего профилактическим осмотрам, что соответствует рекомендациям ВОЗ. В 2023 году общий охват составил 75%, демонстрируя стабильные показатели контроля за заболеваемостью.

Среди взрослого населения флюорографическое обследование в 2023 году прошли около 73% граждан. При этом в наиболее развитых регионах, таких как Москва, Санкт-Петербург и Татарстан, охват

профосмотрами достигает 85-90%, что свидетельствует о хорошо организованной системе диспансеризации. Однако, в сельской местности и труднодоступных районах, этот показатель существенно ниже – всего 60-65%, что связано с логистическими сложностями и недостатком оборудования.

Детская диагностика показывает более высокие результаты – в 2023 году различными методами туберкулинодиагностики было охвачено около 88% детей. В организованных коллективах (школах и детских садах) этот показатель достигает 90-95%.

Региональные различия в охвате весьма существенны. Наилучшие показатели традиционно демонстрируют Москва, Татарстан и Белгородская область (80-90%), тогда как в Дагестане, Тыве и отдельных районах Сибири охват не превышает 50-65%. За последние пять лет наблюдается положительная динамика, связанная с усилением диспансеризации и внедрением мобильных флюорографов, хотя в 2020-2021 годах из-за пандемии COVID-19 произошел временный спад показателей.

## Эпидемиологическая ситуация в Республике Крым

Данные по заболеваемости туберкулезом в Крыму демонстрируют неоднородную динамику в различных городах региона. В целом наблюдается снижение показателей по большинству локализаций, однако в отдельных муниципалитетах зафиксирован тревожный рост [16, 20].

В Симферополе отмечается значительное улучшение динамики: снижение на 24,8% по всем локализациям (с 35,9 до 27,0 на 100 тыс.), при этом деструктивные формы сократились на 30,6%. В Ялте отмечается одно из самых существенных улучшений: общая заболеваемость упала на 27,9%, а деструктивные формы на 25,8%.

В Судаке наблюдается значительное уменьшение показателей: общая заболеваемость сократилась на 42,3%, а деструктивные формы на 56,9%. Алушта показывает рост общей заболеваемости на 38,8% (с 33,8 до 46,9 на 100 тыс.). Армянск демонстрирует рост деструктивных форм на 203,3% (с 6,0 до 18,2 на 100 тыс.). Евпатория и Феодосия показывают значительный рост бактериальных форм (МБТ +) (+46,5% и +6,6%, соответственно) и деструктивных форм (+67,0% и +39,1%). Керчь демонстрирует незначительный общий рост (+4,1%), но при этом снижение по туберкулезу легких (-3,3%) и рост деструктивных форм (+18,2%) (Рис. 1).

В возрастной структуре заболеваемости среди взрослого населения наблюдается сдвиг в сторону старших возрастных групп: если средний возраст впервые выявленных больных по России составляет 40-44 года, то в Крыму этот показатель достигает 42-46 лет.

Гендерное распределение заболеваемости в Крыму показывает менее выраженную разницу между мужчинами и женщинами (2,1:1) по срав-

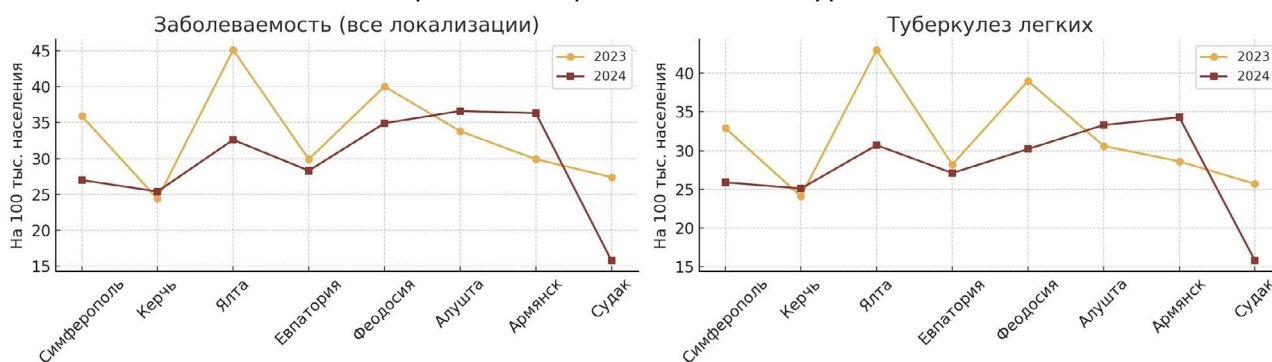


Рис 1. Заболееваемость туберкулезом в Республике Крым за 2023-2024 гг

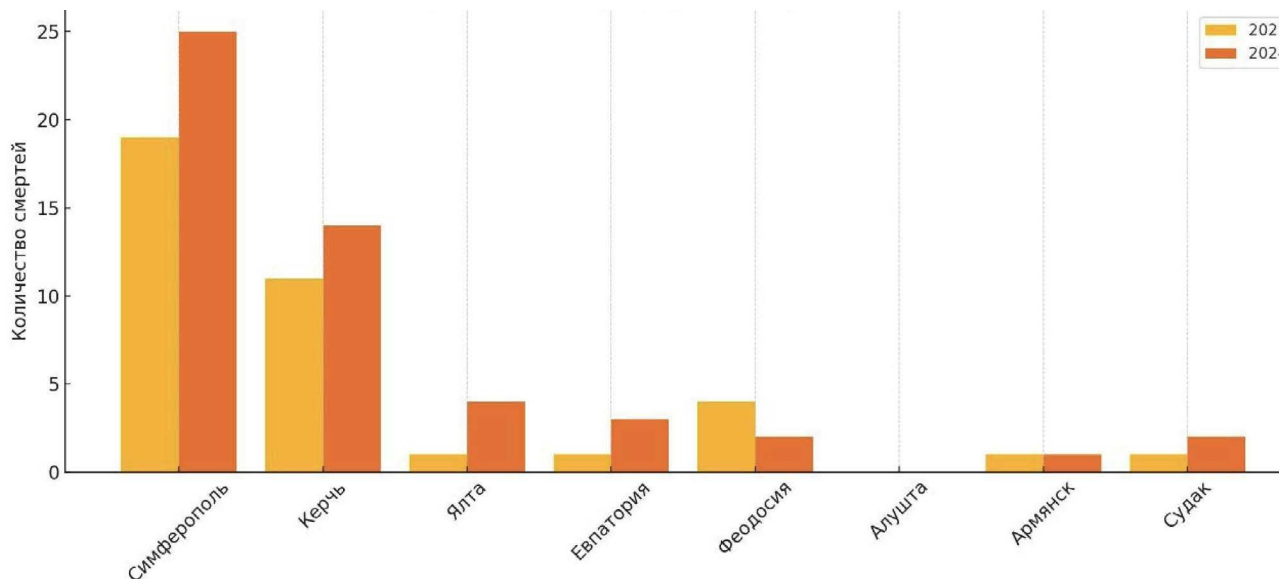


Рис 2. Смертность туберкулезом в Республике Крым за 2023-2024 гг

нению со среднероссийским показателем (2,5:1). Мужчины составляют 65-70% заболевших в РК против 70-72% по РФ.

Среди детского населения эпидемиологическая картина более однородна: средний возраст заболевших детей в Крыму (8-15 лет) практически совпадает с общероссийским (7-14 лет). Подростки 12-17 лет составляют 65% детских случаев в РК и 68% по РФ. При этом отмечается несколько меньшая доля заболевших детей до 6 лет в Крыму (12%) по сравнению со среднероссийским показателем (15%).

Социальный состав заболевших в Крыму характеризуется более благоприятными показателями: доля безработных составляет 28% (по РФ 34%), лиц из мест лишения свободы – 9% (12% по РФ), мигрантов – 6% (8% по РФ). Эти данные свидетельствуют о меньшем вкладе социально уязвимых групп в общую структуру заболеваемости в республике Крым [17, 21, 22].

Данные за отчетный период демонстрируют неоднородную динамику показателей смертности от туберкулеза в городах Крыма. Наблюдается как резкий рост числа летальных случаев в ряде городов, так и положительные тенденции в отдельных муниципалитетах. Отмечается рост смертности в

крупных городах. Так, например, в Симферополе: увеличение на 32,4% (с 19 до 25 случаев) – показатель на 100 тыс. населения вырос с 7,1 до 9,4. В Керчи прирост на 28,1% (с 11 до 14 случаев) – уровень смертности достиг 12,3 на 100 тыс. В Ялте и Евпатории демонстрируют наибольший рост в относительных значениях: Ялта: + 290% (с 1 до 4 случаев), показатель на 100 тыс. – 3,9 против 1,0 в 2023 г.; Евпатория: + 200% (с 1 до 3 случаев), показатель – 3,3 против 1,1. Отмечается снижение смертности в Феодосии на 50% (с 4 до 2 случаев), показатель – 2,7 на 100 тыс. В Алуште и Судак зафиксировано по 1 летальному исходу (показатели 2,5 и 3,9 на 100 тыс., соответственно). (Рис. 2). Рост смертности также варьирует по регионам и может быть связан с миграционными процессами и особенностями оказания медицинской помощи [14, 20].

### Охват профилактическими осмотрами на туберкулез в Республике Крым

За 2024 год в большинстве городов Крыма наблюдается положительная динамика охвата населения флюорографическими обследованиями. Наиболее

значительный рост зафиксирован в Ялте (+ 52,2%), Керчи (+ 26,5%) и Симферополе (+ 24,3%), что свидетельствует об усилении профилактических мер в этих регионах. Однако в Феодосии охват снизился на 8,7%.

Что касается охвата детей туберкулиновыми пробами и Диаскинтестом: лидерами стали Судак (+49,9%) и Ялта (+27,5%), демонстрируя эффективную работу с детским населением. В то же время в Керчи и Армянске зафиксировано снижение (-19,6% и -9,5%), что свидетельствует о недостаточности охвата профосмотрами в данной возрастной группе.

Общее количество осмотренных жителей увеличилось практически во всех городах, особенно в Симферополе (+17,5%) и Керчи (+40,0%). Исключением стала Феодосия, где число обследованных немного сократилось (-2,2%).

## Выводы

Несмотря на положительную динамику в борьбе с туберкулезом в Российской Федерации, проблема сохраняет свою актуальность. Данная нозология продолжает занимать лидирующие позиции среди инфекционных заболеваний по уровню смертности, заболеваемости и наносимому экономическому ущербу. Однако, благодаря комплексному подходу, включающему совершенствование диагностики, внедрение современных методов лечения и усиление профилактических мероприятий, ситуация в ближайшем будущем может кардинально измениться [4, 18, 23].

В это же время, в Крыму наблюдается неоднородная картина: в одних городах прослеживается положительная динамика, в других происходит рост заболеваемости, особенно его тяжелых и лекарственно-устойчивых форм [14, 20]. Особую тревогу вызывает увеличение показателей смертности в крупных населенных пунктах и курортных зонах, что может быть связано с особенностями миграционных процессов и организацией медицинской помощи [4, 12, 19].

Также в Республике Крым наблюдается менее выраженный гендерный дисбаланс и меньший вклад социально уязвимых групп в общую структуру заболеваемости по сравнению со среднероссийскими показателями. В регионе наблюдается положительная динамика в области охвата населения профилактическими медицинскими осмотрами.

Сложившаяся ситуация указывает на необходимость продолжать разработку специальных мер, включая усиление эпидемиологического надзора, совершенствование ранней диагностики и обеспечение доступности эффективного лечения. Особое внимание следует уделить борьбе с распространением устойчивых форм заболевания и повышению квалификации медицинских специалистов.

Перспективы дальнейшего улучшения эпидемиологической ситуации зависят от скоординированных действий на федеральном и региональном

уровнях, а также от достаточного финансирования противотуберкулезных мероприятий. Только комплексный подход позволит закрепить достигнутые успехи и предотвратить возможные всплески заболеваемости в будущем [2, 17].

## Литература

1. Степанова, Е. Н. Анализ заболеваемости туберкулезом в Южном федеральном округе // Южно-российский медицинский журнал. 2022. 8(2), С. 72-77.
2. Лебедев, С. А. Оценка эффективности фтизиатрических мероприятий в условиях региона // Региональная медицина, 2022. 15(2), С. 31-36.
3. Журавлев, А. А., & Смирнов, Е. А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза // Вестник РАМН. 2021. 76(4), С. 205-212
4. Петрова, А. М. Проблемы диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Инфекционные болезни. 2023. 21(1), С. 40-46.
5. Tiberi, S., Torrico, M. M., Rabman, A., Krutikov, M., Kalantri, S., & Migliori, G. B. Managing tuberculosis in the COVID-19 era: A global perspective. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 113, S76-S80. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.106>
6. Иванова, Н. П. Особенности эпидемии туберкулеза в условиях пандемии COVID-19 // Инфекционные болезни. 2022. 20(2), 50-55.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2024. [https://www.who.int/ib/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/ib/publications/global_report/en/)
8. World Health Organization. Digital health for the End TB Strategy. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022594>
9. Егоров, В. В. Применение искусственного интеллекта в диагностике туберкулеза // Медицинская визуализация и диагностика. 2023. С. 15(1), 61-66.
10. Тарасов, К. А. Эпиднадзор за туберкулезом в цифровую эпоху // Здоровоохранение и экономика. 2021. 6(4), С. 24-29
11. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240075989>
12. Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава РФ // Методические рекомендации по лечению туберкулеза. 2023.
13. Роспотребнадзор. Эпидемиологический мониторинг туберкулеза в России. 2023. <https://www.rospotrebnadzor.ru>
14. Макарова, О. А. Социальные аспекты заболеваемости туберкулезом // Социология медицины. 2020. 19(3), С. 17-22.
15. ЕМИСС. Единая межведомственная информационно-статистическая система. 2005-2024. <https://www.fedstat.ru>
16. Министерство здравоохранения Республики Крым. Отчет о заболеваемости и смертности от туберкулеза. 2024. <https://mzdrav.rk.gov.ru/articles/3863d686-c82f-4642-af9f-5863f5545f49>
17. Министерство здравоохранения РФ. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ. 2024. <https://www.gosminzdrav.ru>
18. Пальцев, М. А., & Петров, Р. В. Фтизиатрия. МПА. 2022.
19. Юрин, А. П. Современные подходы к диагностике и лечению туберкулеза // Клиническая медицина. 2023. 101(1), С. 45-52.
20. Климов, А. Е. Миграционные процессы как фактор эпидемии туберкулеза // Общественное здоровье и здравоохранение. 2021. 28(6), С. 19-24
21. Управление Федеральной службы государственной статистики по Республике Крым и г. Севастополю. <https://82.rosstat.gov.ru/about>
22. Отчеты противотуберкулезного диспансера Республики Крым. 2023.
23. Смирнова, Т. П. Стратегии раннего выявления туберкулеза в регионах РФ // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023. 28(3), С. 33-39.

# Клинический случай гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с артериитом Такаясу

И.Э. Бородина, Н.Б. Шахмаева, А.А. Попов, Л.А. Шардина

## Clinical case of hypertrophic cardiomyopathy in a patient with Takayasu arteritis

I.E. Borodina, N.B. Shakhmaeva, A.A. Popov, L.A. Shardina

ГАУЗ СО «Областная клиническая больница № 1». Екатеринбург; ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. г. Екатеринбург;

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, артериит Такаясу

### Резюме

#### Клинический случай гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с артериитом Такаясу

*И.Э. Бородина, Шахмаева, Н.Б., А.А. Попов, Л.А. Шардина*

**Введение.** Описан клинический случай пациента с артериитом Такаясу (АТ) и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). О сочетании гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с артериитом Такаясу известно немного. Этиопатогенез сочетания данных заболеваний требует уточнения.

**Цель публикации** — продемонстрировать редкое сочетание артериита Такаясу и гипертрофической кардиомиопатии.

**Материал и методы.** Проведен обзор зарубежных и отечественных литературных источников с использованием поисковых систем eLibrary.Ru, Scopus, PubMed. На основании добровольного информированного согласия пациентки проведен анализ медицинской документации.

**Результаты.** В статье представлен обзор литературы, а также клинический случай сочетания артериита Такаясу и гипертрофической кардиомиопатии у молодой женщины. Материалами для исследования стали медицинская карта пациента, результаты проведенных объективных лабораторных и инструментальных методов обследования.

**Обсуждение.** Сочетание гипертрофической кардиомиопатии и артериита Такаясу является редким, но, вероятно, не случайным, и значительно усугубляет расстройства гемодинамики. Для объяснения сочетания двух нозологий требуются дальнейшие исследования.

**Заключение:** о сочетании гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с артериитом Такаясу известно немного. Причины сочетания данных заболеваний требуют уточнения. В настоящее время показано, что сочетание ГКМП и АТ возможно, а своевременное выявление ГКМП у пациентов с АТ может влиять на дальнейшую тактику ведения, течение заболевания и прогноз.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, артериит Такаясу

*Бородина Ирина Эдуардовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Уральский Государственный медицинский университет, врач ревматолог, терапевт, Свердловская Областная Клиническая Больница № 1, Екатеринбург, Россия borodysik@mail.ru  
*Шахмаева Наталья Борисовна* – врач-кардиолог «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия N-sha51@mail.ru  
*Попов Артем Анатольевич* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Уральский Государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия art\_popov@mail.ru  
*Шардина Любовь Андреевна* – д.м.н., профессор кафедры профилактики внутренних болезней, Уральский Государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия z34394@mail.ru

## Abstract

## Clinical case of hypertrophic cardiomyopathy in a patient with Takayasu arteritis

*I.E. Borodina, N.B. Shakhmaeva, A.A. Popov, L.A. Shardina*

**Introduction.** We describe a clinical case of a patient with Takayasu arteritis and hypertrophic cardiomyopathy. Little is known about the comorbidity of hypertrophic cardiomyopathy in patients with Takayasu arteritis. The etiopathogenesis of this combination of these diseases requires clarification.

The purpose of the publication is to demonstrate a rare combination of Takayasu arteritis and hypertrophic cardiomyopathy.

**Materials and methods.** A review of foreign and domestic literary sources was carried out using the search engines eLibrary.Ru, Scopus, PubMed. On the basis of the patient's voluntary informed consent, an analysis of medical documentation was carried out, taking into account clinical and anamnestic data and the results of laboratory and instrumental examination.

**Results.** The article presents a review of the literature, as well as a clinical case of a combination of Takayasu arteritis and hypertrophic cardiomyopathy in a young woman. The materials for the study were the patient's medical record, the results of objective laboratory and instrumental examination methods.

**Discussion.** The combination of hypertrophic cardiomyopathy and Takayasu arteritis is rare, but probably not accidental, and significantly aggravates hemodynamic disorders. Further research is required to explain the combination of the two nosologies.

**Conclusion:** Little is known about the association of hypertrophic cardiomyopathy in patients with Takayasu arteritis. The reason for the combination of these diseases requires clarification. It has now been shown that the combination of HCM and AT is possible, and timely detection of HCM in patients with AT can influence further management tactics, course of the disease and prognosis.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy, Takayasu arteritis

## Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия относится к группе наследственных заболеваний, в основе которых лежат мутации генов саркомерных белков. Патология проявляется развитием симметричной или ассиметричной гипертрофии миокарда левого желудочка, сопровождающейся нормальной или повышенной сократимостью [1]. Артериит Такаюсу – это хронический гранулематозный васкулит крупных сосудов неизвестной этиологии, преимущественно поражающий аорту и её основные ветви, с возможным вовлечением коронарных и легочных артерий [2]. Для АТ характерно либо развитие концентрической гипертрофии левого желудочка, либо развитие дилатационной кардиомиопатии, но гипертрофическая кардиомиопатия как таковая встречается редко [3].

**Целью настоящей публикации** является демонстрация редкого сочетания артериита Такаюсу и гипертрофической кардиомиопатии.

## Описание случая

Пациентка N, 2001 года рождения с 2008 г. отмечала повышение СОЭ до 57 мм/ч, частые головные боли, головокружение. В 2014 году (в 13 лет) пациентка обследовалась в Свердловской Областной детской клинической больнице № 1, где установлен диагноз: Артериит Такаюсу: кардиоваскулярный, абдоминальный синдром, с поражением общих, наружных, сонных артерий, аорты, верхней брыжееч-

ной артерии, чревного ствола. В дебюте — лечение глюкокортикоидами (ГК) 40 мг в сутки (длительность не помнит, прием ГК до 2016 г.), также принимала метотрексат в дозировке 10 мг в/м около полутора лет, отмечала тошноту, прием препарата прекратила в 2017 году.

С лета 2019 г. стала отмечать усиление слабости, быструю утомляемость, снижение памяти, эпизоды потери сознания. До 01.2020 г. ревматологом не наблюдалась.

При обращении к ревматологу в 2020 году: в общем анализе крови гемоглобин: 123 г/л, лейкоциты —  $12.95 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты —  $245 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 12 мм/ч; биохимия: холестерин — 3.5 ммоль/л, глюкоза — 4.4 ммоль/л, креатинин — 58 ммоль/л. По данным рентгенографии органов грудной клетки: свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не обнаружено. Эхокардиография (ЭХО КГ) от 31.01.2020 г.: выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка с признаками обструкции выносящего отдела левого желудочка (ВОЛЖ), и ВОЛЖ и внутрижелудочковой обструкции; утолщение створок аортального клапана, аортальная регургитация (AoRe) I степени. Лечение: эналаприл 2.5 мг в день. Пациентка консультирована ангиохирургом: показана хирургическая коррекция с целью профилактики острого нарушения мозгового кровообращения. 22.04.2020 г. проведено стентирование левой общей сонной артерии. В терапии: клопидогрель, преднизолон 5 мг в сутки, гипотензивные препараты: амлодипин 5 мг в день, тромбо АСС 1т

(100 мг) в день, мелоксикам 15 мг в сутки. В общем анализе крови: гемоглобин: 91 г/л, СОЭ 10 ммоль/л, СРБ больше 6.0 г/л. По данным компьютерно-томографической ангиографии магистральных артерий шеи от 20.05.2020 г.: артериит с поражением общих сонных артерий, левой подключичной артерии (ЛПКА), устья правой позвоночной артерии (ППА), протяженное сужение правой общей сонной артерии (ОСА), стеноз ЛПКА 60%, устья ППА 80%. Состояние после стентирования левой общей сонной артерии (ЛОСА), стент проходим. Наблюдалась у ревматолога и ангиохирурга.

В 2022 году при проведении ЭХО КГ: синусный отдел 29 мм, восходящая аорта 26 мм, регургитация 1 степени. Левого предсердие (ЛП) 27 мл. Митральный клапан псевдонормальный, межжелудочковая перегородка (МЖП) 15-19 мм, КДО 53 мл, ФВ 75% ПП 19 мл, кинетика хорошая правое предсердие (ПП) – 19 мл, трикуспидальная регургитация 0-1 степени Симметричная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ полное смыкание полости. Левый желудочек (ЛЖ) на обструкции в покое. Градиент 72 -19 мм. рт.ст, выпот в перикарде. ЭХО КГ от 03.11.2022 синусный отдел 30 мм, восходящая аорта 28 мм, аортальная RE 1 степени. Скорость 4.1 м/с ТАГ 69-17 мм. рт.ст. левого предсердия (ЛП) 47 мл, митральная RE 1 степени. МЖП 15-18 мм ФВ 69-73%. Облитерация полости ЛЖ в систолу ПП 15 мл. Дополнительные трабекулы в полости ЛЖ выраженная гипертрофия папиллярных мышц. Преимущественно передних некомпактный слой 15 мм. Магниторезонансная томография (МРТ) сердца – циркулярная гипертрофия левого желудочка. Легко выраженная митральная регургитация. Натрийуретический гормон В-типа (BNP) 147.90 > пг/мл (<89.00).

Проведен консилиум от 11.2022 г.: диагноз: Артериит Такаясу с поражением БЦА (протяженный субтотальный стеноз ПОСА, окклюзия ЛОСА от устья, субтотальный стеноз устья ППА, ППКА без особенностей, стеноз 3-го сегмента ЛПКА 60%), позвоночных артерий (субтотальный стеноз начального отдела правой ПА на протяжении 6 мм, активность 3). Стентирование левой ОСА от 03.2020 г. НМК II. Недифференцированная кардиомиопатия выраженная ГКМП с внутрижелудочковой обструкцией ТАГ 69-17 мм рт. ст. Некомпактный миокард с преимущественным вовлечением боковой стенки и верхушки левого желудочка, симметричная гипертрофия левого желудочка с умеренной обструкцией ВОЛЖ (PG13 мм рт. ст.) НК ПА ФК III NYHA.

Рекомендации: учитывая значительные изменения артериального риска, показаний в реконструктивной операции на магистральных артериях шеи и головного мозга нет, в связи с распространенностью процесса и коморбидной патологией. Учитывая данные ЭХО-КГ, в настоящее время показаний к этаноловой аблации и миосептэктомии нет, в связи с умеренной обструкцией ВОЛЖ.

Пациентка наблюдалась ревматологом, кардиологом, кардиохирургом. Сохранялись эпизоды поте-

ри сознания, боли в области груди.

12.2022 МРТ сердца: циркулярная гипертрофия левого желудочка. Легко выраженная митральная регургитация. Фиброзные изменения в стенках лувковицы и смежных отделов восходящего сегмента аорты.

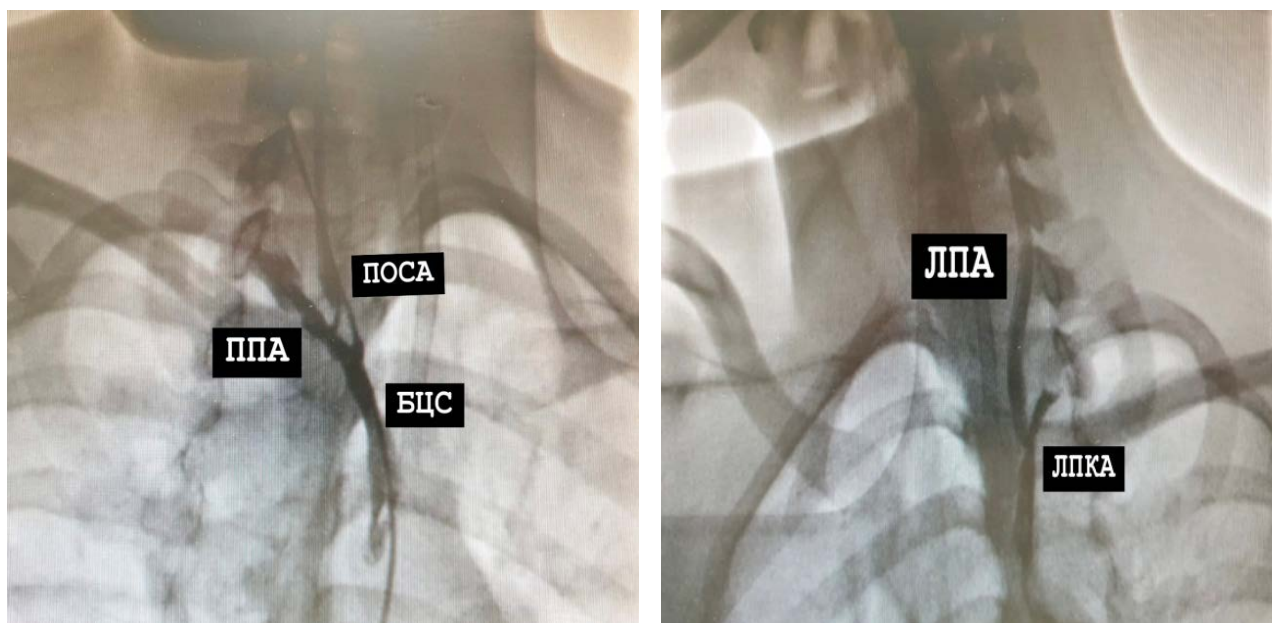
Маркеры тромбофилии от 12.2022 г.: обнаружены четыре генетических маркера тромбофилии: F7 (GA), F13 (TT), ITGB3 (TC), PAI-1 (4G4G).

Компьютерная ангиография брахиоцефальный артерий от 02.2023 г.: аортоартериит. Окклюзия стентов общей сонной артерии слева. Циркулярное утолщение стенок дуги аорты с неравномерным обызвествлением. Циркулярное утолщение стенок подключичных артерий с обеих сторон, брахиоцефального ствола справа и начального отдела позвоночной артерий справа, общей сонной артерии справа. Субтотальный стеноз общей сонной артерии справа на протяжении 83 мм. Умеренные стенозы подключичных артерий, начального отдела позвоночной артерии справа и брахиоцефального ствола. Интракраниальные артерии без изменений.

04.2023 г. Аортография дуги аорты и ее ветвей: протяженный субтотальный стеноз ПОСА, окклюзия ЛОСА от устья, субтотальный стеноз устья ППА, ППКА без особенностей, стеноз 3-го сегмента ЛПКА 60%. При брюшной аортографии: ППА и ЛПА, ВБА (на вдохе и выдохе) и ЧС – без патологии (рисунок 1,2).

Обсуждена с ангиохирургами: в настоящее время хирургическое лечение – реконструкция БЦА – не показано. Рекомендовано наблюдение сосудистого хирурга, ревматолога. Учитывая отсутствие выраженной обструкции ВОЛЖ – хирургическое лечение ГКМП не показано.

С конца 05.2023 г. отметила ухудшение: учащение головокружения, повышение АД до 200 мм рт. ст, затем резко до 110 мм рт. ст, боль в шее по передней поверхности, подмышечных областях. В конце 05.2023 г. – удаление зуба, поле чего присоединение боли в животе, учащение эпизодов потери сознания, похудела на 6 кг. С июля не принимает азатиоприн из-за отсутствия в аптеке. В анализах от 07.2023 г.: АСТ/АЛТ – норма, СРБ – 145. ОАК: Нв – 86, Тр – 359, л – 9,2, СОЭ – 55 мм/л. 07.2023 г. вновь осмотрена ревматологом, рекомендована госпитализация в ревматологическое отделение в связи с высокой активностью заболевания. Проведена пульс-терапии метипредом 500 мг в/в кап № 3. Определена дальнейшая тактика: продолжить прием метипреда 15 мг в сутки. С учётом перебойных поставок и неэффективности терапии азатиоприном, пациентке показана терапия микофенолатом мофетилом амбулаторно. При неэффективности – решение вопроса о назначении тоцилизумаба. На фоне проводимой терапии отмечена положительная клиническая и лабораторная динамика (СОЭ – 70-55 мм/ч, СРБ – 124,9-11,8 г/л).



**Рисунок 1,2 – аортография дуги аорты и ее ветвей. ППА – правая позвоночная артерия, ПОСА – правая общая сонная артерия, БЦС – брахиоцефальный ствол, ЛПА – левая позвоночная артерия, ЛПКА – левая подключичная артерия.**

## Обсуждение

АТ наблюдается преимущественно у молодых женщин, распространенность среди женщин сообщается в 10 раз чаще, чем у мужчин в соотношении 1,2-29:17 [4]. Среди разнообразных клинических синдромов при АТ особое внимание уделяется проявлениям, связанным с поражением сердечно-сосудистой системы (ССС). Воспалительный процесс может локализоваться как в перикарде, так и в клапанных структурах, в коронарных артериях (КА). Коронарные артерии поражаются в 22-63% случаев АТ [5]. Наиболее часто при артериите Такаясу поражается правая коронарная артерия [6]. По данным М. Endo и соавт. до 90% больных АТ имели поражение коронарного русла [7]. Описаны случаи дебюта АТ с внезапной коронарной смертью [5]. Патология аортального клапана представлена развитием аортальной недостаточности на фоне поражения восходящего отдела аорты, которая может встречаться от 7 до 55% случаев [8], описаны также структурные поражения митрального клапана, стеноз атриоventрикулярного отверстия [8]. У 5% больных АТ развивается дилатационная кардиомиопатия [10]. Описан ассоциированный с АТ случай апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии [3]. Данные о развитии миокардита при АТ противоречивы: одни исследователи описывают миокардит как редкое проявление АТ, в то время как по данным К. Talwar и соавт. у 24 пациентов из 54 были обнаружены морфологические признаки миокардита [8]. Высокая частота – от 45 до 85% – артериальной гипертензии на фоне АТ [11] говорит о том, что изменения миокарда могут быть следствием изменения геометрии левого желудочка [12]. Высокий процент кардиоваскулярных осложнений АТ, в том числе инфарктов миокарда, обуславливает выявление

рубцовых изменений в миокарде [13]. Миокардит, рубцовые изменения, изменения геометрии левого желудочка могут служить субстратом для формирования нарушений ритма и проводимости, часто становящихся ведущими в структуре кардиоваскулярных осложнений АТ [12]. Поражение перикарда при АТ чаще всего проявляется в виде экссудативного перикардита на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности [14]. Также описаны случаи острого перикардита в дебюте заболевания на фоне высокой клинико-лабораторной активности заболевания, включая случай фибринозного перикардита при АТ [15].

По данным исследования кыргызских пациентов с АТ – поражение ССС наблюдалось у 84,4% пациентов с АТ и проявлялось преимущественно вторичной артериальной гипертензией (АГ) и аортальной регургитацией (АР) – 52,8% и 27,8% случаев, соответственно. Основной причиной вторичной АГ была реноваскулярная гипертензия (63,4%). Значительно реже диагностировались миокардит (8,5%) и коронарный синдром (3,8%) [16].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой наследуемое заболевание сердечной мышцы, характеризующееся выраженной гипертрофией преимущественно левого желудочка (ЛЖ) с отсутствием дилатации камер сердца без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, ответственных за развитие гипертрофии [17]. Точная причина АТ на сегодняшний момент не установлена, но имеются сведения о генетической предрасположенности заболевания, за данную теорию говорит тот факт, что у трети пациентов с АТ был обнаружен аллель HLA-B52 [2, 18].

Согласно современному определению кардиомиопатии (КМП) – заболевания сердца, при которых

имеются структурные и функциональные нарушения сердечной мышцы при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), клапанных и врожденных пороков сердца, достаточных для того, чтобы вызвать наблюдаемую патологию миокарда [19, 20]. Вместе с тем, КМП могут сосуществовать с ИБС, клапанными пороками и АГ, и их наличие не исключает возможности развития КМП [19, 20].

Сочетание гипертрофической кардиомиопатии и артериита Такаюсу является редким, но, вероятно, не случайным, и значительно усугубляет расстройство гемодинамики. Для объяснения сочетания двух нозологий требуются дальнейшие исследования.

## Заключение

о сочетании гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с артериитом Такаюсу известно немного. Причина сочетания данных заболеваний требуют уточнения. В настоящее время показано, что сочетание ГКМП и АГ возможно, а своевременное выявление ГКМП у пациентов с АГ может влиять на дальнейшую тактику ведения, течение заболевания и прогноз.

## Литература

1. Зимина, В. Ю., Мыслицкая, Г. В., Сайсанов, С. А., Дзахова, С. Д. Редкие случаи гипертрофической кардиомиопатии: варианты и клинические наблюдения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 10 (1), 49-54.
2. Грабовый Д.А., Джинибалаева Ж.В., Адонина Е.В., Дупляков А.В. Артериит Такаюсу у пациента с подозрением на острый коронарный синдром — обзор литературы и клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (1S): 4345. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4345>.
3. Satish et al. Apical Cardiomyopathy in Aortoarteritis, *Indian Heart J* 2002; 54: 208- 211.
4. Mont Alverne et al. Takayasu Arteritis and Gender, *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(4):359- 363.
5. Hlavaty, L. Takayasu arteritis of the coronary arteries presenting as sudden death in a white teenager / L. Hlavaty, F. Diaz, L. Sung. — DOI 10.1097/PAF.000000000000179. — PMID: 26110486 // *Med. Pathol.* — 2015. — № 3 (36). — P. 221-223.
6. Гончарова Н. С., Самохвалова М. В., Пахомов А. В. и др. Артериит Такаюсу. Обзор литературы. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (6):478-6. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-6-478-476>.
7. Endo, M. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis / M. Endo, Y. Tomizawa, H. Nishida [et al.]. — DOI 10.1067/jtc.2003.39. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — № 125. — P. 570-577.
8. Talwar, K. K. Cardiac involvement in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis) / K. K. Talwar, K. Kumar, P. Chopra [et al.] — DOI 10.1016/0002-8703(91)90285-p. // *Am. Heart. J.* — 1991. — № 6 (122). — P. 1666-1670.
9. Gao, N. Clinical data analysis of valvular involvement in Takayasu arteritis / N. Gao, W. P. Ci, C. Y. Tian [et al.]. — DOI 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.27.005. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2016. — № 27 (96). — P. 2138-2141.
10. Ghosh, S. Dilated cardiomyopathy in non-specific aortoarteritis / S. Ghosh, D. P. Sinha, S. Ghosh [et al.]. — PMID: 10721644 // *Indian Heart. J.* — 1999. — № 5 (51). — P. 527-531.
11. Чихладзе, Н. М. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы при неспецифическом аортоартериите / Н. М. Чихладзе, О. А. Симакова, П. Е. Чазова — DOI 10.26442/SG28828 // *Системные гипертензии.* — 2008. — № 4. — С. 22-24.
12. Стрижаков А.А., Моисеев С.В., Коган Е.А., и др. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические звенья, значение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и диагностика. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):35-42.

13. Cavalli, G. Prevalence of Takayasu arteritis in young women with acute ischemic heart disease / G. Cavalli, A. Tomelleri, D. Di Napoli [et al.]. — DOI 10.1016/j.ijcard.2017.10.067. — PMID: 29249430 // *Int. J. Cardiol.* — 2018. — № 1 (252). — P. 21-23.
14. Lee, G. Y. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: analysis of 204 Korean patients at a single center / G. Y. Lee, S. Y. Jang, S. M. Ko [et al.]. — DOI 10.1016/j.ijcard.2011.01.094. — PMID: 21354639 // *Int. J. Cardiol.* — 2012. — № 1 (159). — P. 14-20.
15. Jordi, P. D. Takayasu arteritis presenting as acute pericarditis / P. D. Jordi, L. B. Maria, I. Ana Isabel [et al.]. — DOI 10.1016/j.rec.2016.04.043 // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2016. — № 10 (69). — P. 980-981.
16. Кой-лубаева ГМ, Болотбекова АМ, Бейшенкулов МТ, Егоров ОН, Тарасова ГМ, Лиля АМ, Сулейманбаева Г, Туратбекова АТ, Окунцова АА, Чукубаев МА, Турдукулов ЗЭ, Усупбаева АА. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятного прогноза артериита Такаюсу у кыргызских пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):576-583.
17. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (25): 2703-38.
18. Sahin Z, Bırcakcigil M, Aksu K, Kamali S, Akar S, Onen F, Karadag O, Ozbalkan Z, Ates A, Ozer HT, Yilmaz V, Seyahi E, Ozturk MA, Cefle A, Cobankara V, Onat AM, Tunc E, Dügün N, Aydın SZ, Yılmaz N, Fresko İ, Karaaslan Y, Kiraz S, Akeoc N, Inanc M, Keser G, Uyar EA, Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G; Turkish Takayasu Study Group. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B\*52, but not with HLA-B\*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther.* 2012 Feb 6;14(1):R27. doi: 10.1186/ar3730.
19. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44:3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>.
20. Енисеева Е.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(3):11-24. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-11-24>.

# Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

## Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimtj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал - 2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования - полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация - 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение» «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуется вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 источников, а для лекций и обзоров - 40 источников.

Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об о всех авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё - полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e-mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются.

Все статьи, направляемые для публикации в Крымском терапевтическом журнале, проходят проверку на плагиат

Направляемые в нашу редакцию статьи должны соответствовать требованиям «Положения об этике научных публикаций в журнале «Крымский терапевтический журнал»», которое доступно на сайте нашего журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы ознакомились с настоящими «Условиями публикации», полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

**Редакция КТЖ**