

ISSN 2949-0715 (Online)



Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal

Иркутск

2025, Том (Vol.) 4, № 3

Дата выхода в свет: 10 сентября 2025 г.

ISSN 2949-0715 (Online)



Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal



2025, Том (Vol.) 4, № 3

Дата выхода в свет: 10 сентября 2025 г.

Редакция СМИ «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)» осуществляет производство и выпуск средства массовой информации – сетевого издания «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)»

Регистрационный номер Эл № ФС77-83228 от 12 мая 2022 г.

Контент журнала распространяется по лицензии Creative Commons Attribution (CC-BY).

Авторские права на опубликованные в журнале научные публикации принадлежат их авторам.

Право на оригинал-макет и оформление принадлежит журналу «Байкальский медицинский журнал».

Копирование и воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Цели и область

Публикация научно-исследовательских работ, выполненных ведущими учёными научно-исследовательских учреждений и преподавателями высших учебных заведений, а также студентами, ординаторами и аспирантами, по научным отраслям и группам научных специальностей, входящим в сферу интересов журнала.

Научные отрасли и группы научных специальностей, входящие в сферу интересов журнала с мая 2022 г. по настоящее время:

3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки)

3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.9 Хирургия (медицинские науки)

История издания журнала

Журнал издаётся с 1923 г. под названием «Иркутский медицинский журнал» (до 1930 г.). В 1930 г. путём объединения с «Омским медицинским журналом» переименован в «Сибирский архив теоретической и клинической медицины» (до 1994 г.).

С 1994 г. выходил под названием «Сибирский медицинский журнал» (до 2022 г.).

В 2022 г. переименован в «Байкальский медицинский журнал».

Журнал выходит только online. Периодичность выпусков – 1 раз в квартал.

Адрес Редакции и Издателя:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

E-mail: editor@bmjour.ru.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.
Тел.: +7 (3952) 24-38-25, факс: +7 (3952) 24-38-25,
e-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел.: +7 (3952) 29-03-45, факс: +7 (3952) 29-03-36,
e-mail: iscst@mail.ru

Editorial Board of the Baikal Medical Journal produces and publishes online media "Baikal Medical Journal" (Bajkal'skij medicinskij zhurnal).

Certificate of Mass Media Registration – EI No. FS77-83228 from 12 May 2022.

The content of the journal is distributed under the Creative Commons Attribution (CC-BY) license.

The copyright for scientific articles published in our journal belongs to their respective authors.

The rights to the original layout and design of the journal belong to the publisher, Baikal Medical Journal.

Copying and reproduction of materials published in the Baikal Medical Journal is allowed only with the written permission of the Editorial Board.

Objectives and Scope

The journal aims to publish research papers by leading scientists from research institutions, teachers from higher education institutions, and students, residents, and postgraduates in various scientific fields and specialties that are within the scope of the journal's interests.

Scientific branches and groups of scientific specialties included in the scope of interests of the journal from May 2022 to the present:

3.3.3 Pathological physiology (medical sciences)

3.1.18 Internal medicine (medical sciences)

3.1.9 Surgery (medical sciences)

The history of the journal's publication

The journal has been published since 1923 under the name "Irkutsk Medical Journal" until 1930. In 1930, it merged with the "Omsk Medical Journal" and became "Siberian Archive of Theoretical and Clinical Medicine", which lasted until 1994.

After that, the journal was published as "Siberian Medical Journal" from 1994 until 2022.

In 2022, the name was changed to "Baikal Medical Journal".

The journal is published exclusively online. Issues are released once every three months.

Address of the Editorial Board and the Publisher:

664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

E-mail: editor@bmjour.ru

Founders:

Irkutsk State Medical University

Address: 664003, Irkutsk,

Krasnogo Vosstaniya str., 1

Phone: +7 (3952) 24-38-25, Fax: +7 (3952) 24-38-25

E-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Irkutsk Scientific Centre

of Surgery and Traumatology

Address: 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1.

Phone: +7 (3952) 29-03-45, Fax: +7 (3952) 29-03-36

E-mail: iscst@mail.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Щербатых Андрей Викторович
д.м.н., профессор, ректор,
заведующий кафедрой факультетской хирургии,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
РИНЦ: 485860

EDITOR-IN-CHIEF

Andrey V. Scherbatykh
Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector,
Head of the Department
of Intermediate Level Therapy,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
RSCI: 485860

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Семинский Игорь Жанович
д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой патологической
физиологии и клинической лабораторной
диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-7530-0716; РИНЦ: 108885

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Igor Zh. Seminsky
Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Pathological Physiology
and Clinical Laboratory Diagnostics,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-7530-0716; RSCI: 108885

Ткачук Елена Анатольевна
д.м.н., доцент, профессор кафедры генетики,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0001-7525-2657;
Scopus ID: 56712743500;
ResearchID: A-5846-2018; РИНЦ: 729383

Elena A. Tkachuk
Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department
of Genetics, Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0001-7525-2657;
Scopus ID: 56712743500;
ResearchID: A-5846-2018; RSCI: 729383

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Шурыгина Ирина Александровна
д.м.н., профессор РАН, заместитель директора
по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный
центр хирургии и травматологии»
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-3980-050X;
Scopus ID: 36244455300; РИНЦ: 161435

SCIENCE EDITORS

Irina A. Shurygina
Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS,
Deputy Director for Science,
Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-3980-050X;
Scopus ID: 36244455300; RSCI: 161435

Протасов Константин Викторович
д.м.н., профессор, заместитель директора
по науке и развитию, Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-6516-3180;
Scopus ID: 14523447800;
ResearchID: N-2924-2015; РИНЦ: 92147

Konstantin V. Protasov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director
for Science and Development, Irkutsk State Medical
Academy of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-6516-3180;
Scopus ID: 14523447800;
ResearchID: N-2924-2015; RSCI: 92147

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гома Татьяна Владимировна
к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-3441-3498
РИНЦ: 627782

EXECUTIVE SECRETARY

Tatiana V. Goma
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
at the Department of Intermediate Level Therapy,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-3441-3498
RSCI: 627782

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белобородов Владимир Анатольевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)
РИНЦ: 272235

Бывальцев Вадим Анатольевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный нейрохирург департамента здравоохранения, «РЖД-Медицина»; руководитель центра нейрохирургии, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» город Иркутск»; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-4349-7101;
Scopus ID: 25421197400;
ResearchID: D-1962-2018; РИНЦ: 680094

Быков Юрий Николаевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-7836-5179;
Scopus ID: 57200671414;
ResearchID: S-6938-2016; РИНЦ: 170597

Винник Юрий Семенович
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0002-8135-0445; РИНЦ: 526456

Григорьев Евгений Георгиевич
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-5082-7028;
Scopus ID: 6603077953;
ResearchID: H-7659-2016; РИНЦ: 80353

Дамбаев Георгий Цыренович
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Республики Бурятия, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

EDITORIAL BOARD

Vladimir A. Beloborodov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)
RSCI: 272235

Vadim A. Byvaltsev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon at the Department of Health Care Services, RZD-Medicine; Head of the Center of Neurosurgery, Clinical Hospital of RZD-Medicine of Irkutsk; Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-4349-7101;
Scopus ID: 25421197400;
ResearchID: D-1962-2018; RSCI: 680094

Yuri N. Bykov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-7836-5179;
Scopus ID: 57200671414;
ResearchID: S-6938-2016; RSCI: 170597

Yuri S. Vinnik
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-8135-0445; RSCI: 526456

Evgeny G. Grigoriev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member or RAS, Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Academic Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-5082-7028;
Scopus ID: 6603077953;
ResearchID: H-7659-2016; RSCI: 80353

Georgy Ts. Dambaev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Honored Scientist of the Buryat Republic, Head of the Department of Advanced Level Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

Зайцев Дмитрий Николаевич

д.м.н., профессор,
Директор Научно-исследовательского института
биомедицинских технологий, заведующий
базовой кафедрой, ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-5444-3398;
РИНЦ: 324250

Dmitry N. Zaitsev

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research
Institute of Biomedical Technologies,
Head of the Joint Department, Irkutsk State
Medical University (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-5444-3398;
RSCI: 324250

Калягин Алексей Николаевич

д.м.н., профессор,
проректор по лечебной работе
и последипломному образованию,
заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-2708-3972;
Scopus ID: 57376579600;
ResearchID: K-5138-2016; РИНЦ: 207633

Alexey N. Kalyagin

Dr. Sci. (Med.), Professor,
Vice-Rector
for Clinical Work and Postgraduate Education,
Head of the Department of propaedeutics
of Internal Diseases,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-2708-3972;
Scopus ID: 57376579600;
ResearchID: K-5138-2016; RSCI: 207633

Колесников Сергей Иванович

д.м.н., профессор, академик РАН,
научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр
проблем здоровья семьи и репродукции
человека» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2124-6328;
Scopus ID: 7101992616;
ResearchID: M-4020-2016; РИНЦ: 80315

Sergey I. Kolesnikov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS,
Academic Director, Scientific Centre for Family
Health and Human Reproduction Problems
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2124-6328;
Scopus ID: 7101992616;
ResearchID: M-4020-2016; RSCI: 80315

Кудаева Ирина Валерьевна

д.м.н., профессор, заместитель директора, ФГБНУ
«Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»
(Ангарск, Россия)
ORCID: 0000-0002-5608-0818;
SPIN-код: 6996-7177; AuthorID: 178900

Irina V. Kudaeva

Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director,
East Siberian Institute of Medical and Ecological
Research (Angarsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-5608-0818;
SPIN: 6996-7177; AuthorID: 178900

Лахман Олег Леонидович

д.м.н., профессор, директор,
ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»
(Ангарск, Россия)
ORCID: 0000-0002-0013-8013;
ResearchID: 8226-2016;
SPIN-код: 6779-5614; AuthorID: 365601

Oleg L. Lakhman

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director,
East Siberian Institute of Medical
and Ecological Research
(Angarsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-0013-8013;
ResearchID: 8226-2016;
SPIN-код: 6779-5614; AuthorID: 365601

Малов Игорь Владимирович

д.м.н., профессор,
советник ректора,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-0122-4618;
Scopus ID: 57190749592;
ResearchID: P-3149-2017; РИНЦ: 108884

Igor V. Malov

Dr. Sci. (Med.), Professor,
Advisor to the Rector,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-0122-4618;
Scopus ID: 57190749592;
ResearchID: P-3149-2017; RSCI: 108884

Малов Сергей Игоревич

д.м.н., доцент, проректор по научной работе,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
SPIN-код: 5050-3112; AuthorID: 695340

Sergey I. Malov

Dr. Sci. (Med.), Docent,
Vice Rector for Scientific Work, Irkutsk State Medical
University (Irkutsk, Russia)
SPIN: 5050-3112; AuthorID: 695340

Петрова Марина Михайловна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой
поликлинической терапии и семейной медицины
с курсом последипломного образования,
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
(Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2998-9572; РИНЦ: 613080

Marina M. Petrova

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of Ambulatory Therapy and Family Medicine
with the Course of Postgraduate Education,
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University
(Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2998-9572; RSCI: 613080

Сороковиков Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор, директор, ФБГНУ «Иркутский
научный центр хирургии и травматологии»;
заведующий кафедрой травматологии, ортопедии
и нейрохирургии, Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-9008-6383;
Scopus ID: 24469014100;
ResearchID: B-1171-2019; РИНЦ: 441270

Vladimir A. Sorokovikov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific
Centre of Surgery and Traumatology;
Head of the Department of Traumatology, Orthopedics
and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch Campus of the
Russian Medical Academy of Continuing Professional
Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-9008-6383;
Scopus ID: 24469014100;
ResearchID: B-1171-2019; RSCI: 441270

Цибиков Намжил Нанзатович

д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой патологической физиологии,
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России
(Чита, Россия)
ORCID: 0000-0002-6192-8422

Namzhil N. Tsibikov

Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Pathological Physiology,
Chita State Medical Academy
(Chita, Russia)
ORCID: 0000-0002-6192-8422

Шпрах Владимир Викторович

д.м.н., профессор, директор,
Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-1650-1275;
Scopus ID: 6701524100; РИНЦ: 150134

Vladimir V. Shprakh

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director,
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate
Education – Branch Campus of the Russian
Medical Academy of Continuing Professional
Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-1650-1275;
Scopus ID: 6701524100; RSCI: 150134

Шолохов Леонид Фёдорович

д.м.н., профессор, заведующий лабораторией
физиологии и патологии эндокринной системы,
ФБГНУ «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-3647-3366;
Scopus ID: 6506100081;
ResearchID: O-6278-2015; РИНЦ: 531993

Leonid F. Sholokhov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory
of Physiology and Pathology of Endocrine System,
Scientific Centre for Family Health and Human
Reproduction Problems (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-3647-3366;
Scopus ID: 6506100081;
ResearchID: O-6278-2015; RSCI: 531993

Шурыгин Михаил Геннадьевич

д.м.н., заведующий научно-лабораторным
отделом, ФБГНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (Иркутск, Россия)
РИНЦ: 484911

Mikhail G. Shurygin

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Laboratory
Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology (Irkutsk, Russia)
RSCI: 484911

Патрис Н. Марш

PhD, директор по науке, старший исследователь
Института передовых биоисследований,
Университет Гренобль-Альпы
(Гренобль, Франция)
ORCID: 0000-0002-8930-9340;
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

Patrice N. Marche

PhD, Scientific Director, Senior Scientist
at the Institute for Advanced Biosciences,
Universite Grenoble Alpes (Grenoble, France)
ORCID: 0000-0002-8930-9340;
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

Чжанюй Цюй

MD, PhD, профессор, руководитель кафедры
медицинской микробиологии, Харбинский
медицинский университет (Харбин, Китай)
ORCID: 0000-0003-4773-0871

Zhangyi Qu

MD, PhD, Professor, Director of Department
of Health Microbiology, Harbin Medical University (Har-
bin, China)
ORCID: 0000-0003-4773-0871

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПРЕДИСЛОВИЕ

FOREWORD

10

Обращение главного редактора к читателям осеннего номера 2025 г. «Байкальского медицинского журнала»
Щербатых А.В.

Message of the editor-in-chief to the readers of the 2025 autumn issue of the Baikal Medical Journal
Andrey V. Shcherbatykh

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

12

Фибринолиз: современный взгляд, патология, диагностика
Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебрённая С.Н., Дмитриева Л.А.

Fibrinolysis: modern view, pathology, diagnostics
Lyudmila O. Gutsol, Irina E. Egorova, Igor Zh. Seminskiy, Evgenija V. Guzovskaja, Svetlana N. Serebrennikova, Lyudmila A. Dmitrieva

31

Синдром такоцубо. Эпидемиология, механизмы развития, диагноз, лечение
Енисеева Е.С.

Takotsubo syndrome. Epidemiology, mechanisms, diagnosis and treatment
Elena S. Eniseeva

46

Молекулярно-генетические факторы развития дисплазии соединительной ткани: коллагенопатии
Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.

Molecular genetic factors in the development of connective tissue dysplasia: Collagenopathies
Elena A. Tkachuk, Igor Zh. Seminsky

63

Существующие и перспективные подходы к терапии последствий черепно-мозговых травм
Юршев Ю.А., Ткачук В.А., Карагяур М.Н.

Current and prospective approaches to the treatment of traumatic brain injuries
Yury A. Yurshev, Vsevolod A. Tkachuk, Maxim N. Karagyaur

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

74

Водно-паровая термотерапия Rezūm в лечении доброкачественной гиперплазии простаты: клинические исходы и эффективность
Воробьёв В.А., Тухиев А.Р., Лелявин К.Б., Осадчинский А.Е., Фокин С.О., Белых К.Р., Су-Янз К.М.

Rezūm water vapor thermal therapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Clinical outcomes and efficacy
Vladimir A. Vorobev, Artur R. Tukhiev, Kirill B. Lelyavin, Aleksandr E. Osadchinskii, Semyon O. Fokin, Konstantin R. Belih, Kirill M. Su-Yanz

84

Патофизиология и патоморфология лёгких у пользователей электронных средств доставки никотина: клинические и экспериментальные данные
Гузовская Е.В., Гуцол Л.О., Серебрённая С.Н., Семинский И.Ж., Дмитриева Л.А.

Pathophysiology and pathomorphology of the lungs in users of electronic nicotine delivery devices: Clinical and experimental data
Evgeniia V. Guzovskaia, Lyudmila O. Gutsol, Svetlana N. Serebrennikova, Igor Zh. Seminskiy, Lyudmila A. Dmitrieva

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CASE REPORTS

95

Лёгочное кровотечение у пациента с неконтролируемой артериальной гипертензией
Гома Т.В.

Pulmonary hemorrhage in a patient with uncontrolled hypertension
Tatyana V. Goma

103

Целлюлит в послеоперационном периоде:
описание клинического случая
*Двойникова Н.А., Алексеева Н.Ю., Богдано-
ва М.Г., Агрызков А.Л.*

Cellulitis in the postoperative period: A case
report
*Natalia A. Dvoynikova, Natal'ja Yu. Alekseeva,
Marina G. Bogdanova, Andrey L. Agryzkov*

**ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ,
ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ**

**LECTURES FOR STUDENTS,
INTERNS AND POSTGRADUATES**

110

Лицевые боли: клинико-анатомические
особенности повреждений черепно-моз-
говых нервов и височно-нижнечелюстного
сустава
*Васильев Ю.Н., Буланкина И.А., Быков Ю.Н.,
Герасимова И.Н.*

Facial pain: Clinical and anatomical features
of damage to the cranial nerves and temporo-
mandibular joint
*Yuri N. Vasiliev, Irina A. Bulankina, Yury N. By-
kov, Irina N. Gerasimova*

ПРЕДИСЛОВИЕ FOREWORD

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-10-11>



ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К ЧИТАТЕЛЯМ ОСЕННЕГО НОМЕРА 2025 г. «БАЙКАЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

Щербатых А.В.

MESSAGE OF THE EDITOR-IN-CHIEF TO THE READERS OF THE 2025 AUTUMN ISSUE OF THE BAIKAL MEDICAL JOURNAL

Andrey V. Shcherbatykh

Уважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию осенний выпуск «Байкальского медицинского журнала».

В этом выпуске собраны научные статьи, аналитические обзоры литературы и клинические случаи по основным направлениям журнала.

Научный обзор «Фибринолиз: современный взгляд, патология, диагностика» (Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебrenникова С.Н., Дмитриева Л.А.) рассматривает современные представления об одном из звеньев гемостаза – фибринолизе. В работе обсуждаются механизмы расщепления фибрина и фибриногена, приведены основные активаторы плазминогена и ингибиторы плазмина. Практическую значимость работы определяют приведённые базовые лабораторные тесты, позволяющие оценить активность системы фибринолиза.

Публикация «Синдром такоцубо. Эпидемиология, механизмы развития, диагноз, лечение» (Енисеева Е.С.) раскрывает особенности синдрома такоцубо, который, по мнению автора, не является редким заболеванием, а использование современных методов диагностики позволяет установить диагноз и избежать серьёзных осложнений, определить адекватное лечение. Автор акцентирует внимание на необходимости дальнейших рандомизированных исследований для разработки более эффективной терапии в острой фазе заболевания и при длительном лечении.

Научный обзор «Молекулярно-генетические факторы развития дисплазии соединительной ткани: коллагенопатии» (Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.) посвящён анализу молекулярно-генетических причин развития коллагенопатий. Показано, что понимание клинических особенностей, молекулярно-генетических основ и систематизации наследственных коллагенопатий имеет большое значение в эффективной ДНК-диагностике и лечении дисплазий соединительной ткани.

Работа «Существующие и перспективные подходы к терапии последствий черепно-мозговых травм» (Юршев Ю.А., Ткачук В.А., Карагяур М.Н.) представляет анализ современных и перспективных подходов к терапии последствий черепно-мозговых травм для выявления наиболее эффективных методов лечения. Показано, что терапия стволовыми клетками или продуктами их секреции является одним из наиболее перспективных подходов по предотвращению развития нежелательных последствий черепно-мозговой травмы.

Оригинальная статья «Водно-паровая термотерапия Rezūm в лечении доброкачественной гиперплазии простаты: клинические исходы и эффективность» (Воробьёв В.А., Тухиев А.Р., Лелявин К.Б., Осадчинский А.Е., Фокин С.О., Белых К.Р., Су-Янз К.М.) посвящена ранним клиническим исходам и безопасности водно-паровой термотерапии Rezūm у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты. Авторы показали, что водно-паровая термотерапия Rezūm обеспечивает значимое снижение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы, улучшение уродинамики и быстрое восстановление мочеиспускания при минимальном риске осложнений.

В работе «Патофизиология и патоморфология лёгких у пользователей электронных средств доставки никотина: клинические и экспериментальные данные» (Гузовская Е.В., Гуцол Л.О., Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж., Дмитриева Л.А.) проанализированы экспериментальные данные о способах электронной доставки никотина в организм и о патогенезе повреждения лёгких различными жидкостями для «па-

рения» при использовании электронных сигарет. Авторы сделали вывод, что электронные средства доставки никотина не являются безопасной заменой обычных сигарет, а повреждающее действие на лёгочную ткань оказывают даже безникотиновые составы.

Клинический случай «Лёгочное кровотечение у пациента с неконтролируемой артериальной гипертензией» (Гома Т.В.) описывает редкое осложнение со стороны дыхательной системы, которое не связано с осложнениями инфекционного, онкологического, гематологического и травматического генеза, а также отсутствием патологии сердца и аорты.

Работа «Целлюлит в послеоперационном периоде: описание клинического случая» (Двойникова Н.А., Алексеева Н.Ю., Богданова М.Г., Агрызков А.Л.) посвящена глубоким инфекциям кожи и мягких тканей после оперативного вмешательства при варикозном расширении вен нижних конечностей, что является редким осложнением флебэктомии. Авторы отмечают, что это вызывает трудности в ранней диагностике и сопровождается тяжестью течения и длительностью лечения.

Лекция «Лицевые боли: клиничко-анатомические особенности повреждений черепно-мозговых нервов и височно-нижнечелюстного сустава» (Васильев Ю.Н., Буланкина И.А., Быков Ю.Н., Герасимова И.Н.) раскрывает особенности патогенетических процессов при лицевых болях. Авторы отмечают важность анатомических особенностей для оценки клинических проявлений лицевых болей, а также необходимость междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей.

Мы надеемся, что представленные публикации помогут вам по-новому осмыслить некоторые вопросы патологической физиологии, хирургии и внутренних болезней и использовать полученные знания в своей образовательной и медицинской деятельности!

Для цитирования: Щербатых А.В. Обращение главного редактора к читателям осеннего номера 2025 г. «Байкальского медицинского журнала». *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 10-11. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-10-11>

For citation: Shcherbatykh A.V. Message of the editor-in-chief to the readers of the 2025 autumn issue of the Baikal Medical Journal. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 10-11. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-10-11>

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-12-30>



ФИБРИНОЛИЗ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД, ПАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА

Гуцол Л.О.¹, Егорова И.Э.¹, Семинский И.Ж.¹, Гузовская Е.В.¹, Серебренникова С.Н.¹,
Дмитриева Л.А.²

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

² Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Фибринолиз является важной и неотъемлемой частью системы гемостаза. Действуя параллельно и совместно, системы свёртывания крови и фибринолиза защищают организм от избыточного образования тромбов и обтурации кровеносных сосудов, способствуют поддержанию гомеостаза, предотвращая избыточную кровопотерю. Однако в результате нарушения баланса между процессами коагуляции и фибринолиза возникают такие патологические процессы, как геморрагические синдромы или тромбофилии. Система фибринолиза включает в себя не только плазмин, непосредственно расщепляющий фибриновый сгусток, но и систему белков, контролирующую активность плазмينا: активаторов и ингибиторов этого процесса.

Цель. Рассмотреть современные представления о процессах разрушения фибринового сгустка, механизмах контроля фибринолиза, виды нарушений этих механизмов и проявления этих нарушений, описать основные тесты для определения активности различных белков и продуктов фибринолиза.

Результаты. В обзоре рассмотрена последовательность реакций расщепления фибрина и фибриногена. Приведены основные активаторы плазминогена и ингибиторы плазмينا. Описаны свойства компонентов – участников фибринолиза. Также в обзоре показаны основные нарушения фибринолиза: гипо- и гиперфибринолитические состояния с примерами. В конце обзора приведены основные лабораторные тесты, позволяющие оценить активность системы фибринолиза.

Заключение. Фибринолиз является неотъемлемым компонентом системы гемостаза. Фибринолиз предотвращает обтурацию кровеносных сосудов фибриновыми тромбами, осуществляет реканализацию сосудов и восстановление нормального кровотока. Кроме того, он участвует в патогенезе сердечно-сосудистых и других заболеваний. Понимание клинического значения фибринолиза важно для диагностики и лечения различных заболеваний и состояний, связанных с нарушениями в системе свёртывания крови и тромбообразования. При этом надо учитывать, что лабораторная диагностика нарушений фибринолитической системы проводится в комбинации с исследованием про- и антикоагулянтов, а также системы тромбоцитов.

Ключевые слова: фибринолиз, плазмин, активаторы плазминогена, ингибиторы плазмينا, основные методы оценки фибринолиза, нарушение фибринолиза

Для цитирования: Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Дмитриева Л.А. Фибринолиз: современный взгляд, патология, диагностика. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 12-30. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-12-30>

FIBRINOLYSIS: MODERN VIEW, PATHOLOGY, DIAGNOSTICS (REPORT 2)

Lyudmila O. Gutsol¹, Irina E. Egorova¹, Igor Zh. Seminskiy¹, Evgeniya V. Guzovskaja¹,
Svetlana N. Serebrennikova¹, Lyudmila A. Dmitrieva²

¹ Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Fibrinolysis is an important and integral part of the hemostasis system. Acting in parallel and together, the blood coagulation and fibrinolysis systems protect the body from excessive thrombus formation and vascular occlusion, and help maintain homeostasis by preventing excessive blood loss. However, as a result of imbalance between the coagulation and fibrinolysis processes, pathological processes such as hemorrhagic syndromes or thrombophilia occur. The fibrinolysis system includes not only plasmin, which directly breaks down the fibrin clot, but also a system of proteins that control plasmin activity: activators and inhibitors of this process.

Aim. To examine modern concepts of the processes of fibrin clot destruction, mechanisms of fibrinolysis control, types of disorders of these mechanisms and manifestations of these disorders, to describe the main tests for determining the activity of various proteins and fibrinolysis products.

Results. The review examines the sequence of reactions of fibrin and fibrinogen cleavage. The main plasminogen activators and plasmin inhibitors are given. The properties of the components participating in fibrinolysis are described. The review also shows the main fibrinolysis disorders: hypo- and hyperfibrinolytic conditions with examples. At the end of the review, the main laboratory tests are given that allow assessing the activity of the fibrinolysis system.

Conclusion. Fibrinolysis is an integral component of the hemostasis system. Fibrinolysis prevents obstruction of blood vessels by fibrin thrombi, recanalizes blood vessels and restores normal blood flow, and participates in the pathogenesis of cardiovascular and other diseases. Understanding the clinical significance of fibrinolysis is important for the diagnosis and treatment of various diseases and conditions associated with disorders in the blood coagulation and thrombus formation system. At the same time, it should be taken into account that laboratory diagnostics of fibrinolytic system disorders is carried out in combination with the study of pro- and anticoagulants, as well as platelets.

Key words: *fibrinolysis, plasmin, plasminogen activators, plasmin inhibitors, basic methods of fibrinolysis assessment, fibrinolysis disorder*

For citation: Gutsol L.O., Egorova I.E., Seminskiy I.Zh., Guzovskaja E.V., Serebrennikova S.N., Dmitrieva L.A. Fibrinolysis: modern view, pathology, diagnostics (report 2). *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 12-30. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-12-30>

ВВЕДЕНИЕ

После восстановления целостности сосуда необходимость в тромбе исчезает и организм должен растворить фибриновый сгусток для возобновления кровотока. За выполнение этой задачи отвечает система фибринолиза. Целью этой системы является реканализация сосудов и восстановление кровотока, а также локализация фибринового тромба в месте повреждения, что препятствует диссеминированному неконтролируемому тромбообразованию по всему сосудистому руслу [1].

Компоненты этой системы разрушают волокна фибрина с образованием растворимых пептидов, которые в дальнейшем удаляются из сосудистого русла. Система фибринолиза активируется одновременно с системами свёртывания и антикоагулянтов.

МЕХАНИЗМ ФИБРИНОЛИЗА

Фибринолитическая система, также известная как плазминовая, представляет собой сложный комплекс протеолитических ферментов, состоящий из плазминогена, его активаторов, ингибиторов и ферментов, разрушающих плазмин.

Центральным ферментом фибринолиза является плазмин, гидролизующий фибрин до растворимых продуктов. Плазмин образуется из плазминогена под действием активаторов. Активаторы превращения плазминогена в плазмин синтезируются эндотелиоцитами и другими клетками.

В кровотоке плазминоген встречается в двух основных формах – в виде нативного профермента с NH_2 -терминальной глутаминовой кислотой – glu-плазминоген, и в виде частично подвергшегося протеолизу – с NH_2 -терминальной аминокислотой лизин – lys-плазминоген. Последний приблизительно в 20 раз быстрее трансформируется физиологическими активаторами в плазмин, а также имеет большее сродство к фибрину [2].

После активации системы коагуляции образуется большое количество тромбина, который, отщепляя фибринопептиды, преобразует фибриноген в фибрин. Сначала фибрин полимеризуется за счёт образования водородных связей, а затем стабилизируется ковалентными связями при участии фактора XIIIa. Сшитый фибрин обнажает остатки лизина, которые обеспечивают связывающую поверхность для плазминогена [3, 4].

Конформационные изменения, которые происходят во время полимеризации фибрина, приводят к освобождению специальных участков в D-регионе фибрина, являющихся сайтами связывания (ранее скрытых внутри трёхмерной структуры фибриногена) с плазминогеном и тканевым активатором плазминогена (tissue plasminogen activator – t-PA) (рис. 1а). Таким образом, только после образования и полимеризации фибрина обнажаются участки связывания для фиксации плазминогена и t-PA на поверхно-

сти фибрина (рис. 1а). Пространственное расположение t-PA в этом комплексе позволяет ему расщеплять одну из пептидных связей плазминогена, превращая

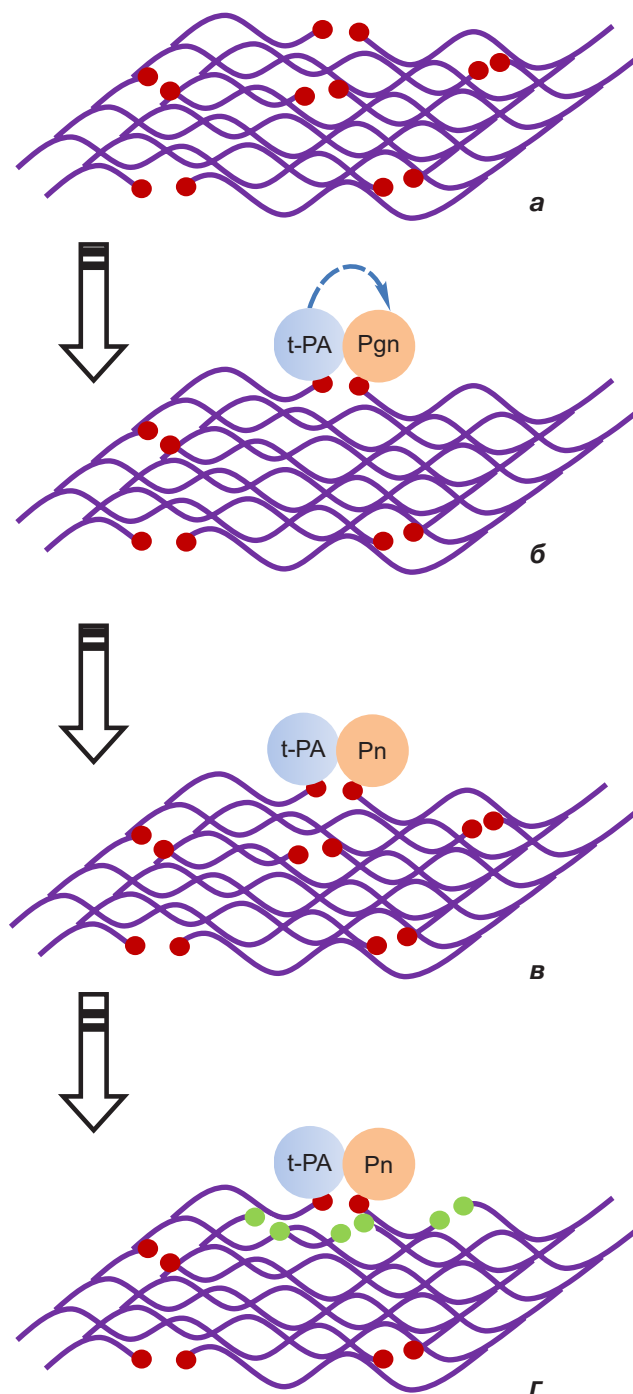


Рис. 1. а – освобождение сайтов связывания (обозначены красным цветом) на молекуле фибрина; б – образование комплекса «фибрин – плазминоген – t-PA» с сайтами связывания; в – превращение плазминогена в плазмин; г – образование новых сайтов связывания образовавшимся плазмином (обозначены зелёным цветом)

Fig. 1. а – release of binding sites (marked in red) on the fibrin molecule; б – formation of the “fibrin – plasminogen – t-PA” complex with binding sites; в – conversion of plasminogen to plasmin; г – formation of new binding sites by the formed plasmin (marked in green)

его в плазмин (рис. 1б, в). В отсутствие фибрина t-РА является слабым активатором плазминогена, так что только небольшая часть плазмينا свободно активируется в кровотоке. Однако скорость активации плазминогена t-РА увеличивается во много раз, когда эти две молекулы выстраиваются на поверхности фибрина. Плазмин, оставаясь соединённым с первоначальным сайтом связывания, начинает расщеплять пептидные связи, образованные остатками лизина или аргинина в близлежащих нитях фибрина. При этом происходит освобождение остатков лизина (или аргинина), которые работают как новый сайт для связывания других молекул плазминогена, находящихся близко от фибриновой сетки (рис. 1г). То есть освобождение этих аминокислотных остатков на фибриновой сетке обеспечивает плазминогену доступ к нескольким сайтам связывания, в результате чего включается положительная обратная связь, и скорость фибринолиза увеличивается экспоненциально [5].

В процессе фибринолиза плазмин расщепляет пептидные связи между фрагментами D и E как в фибрине, так и в фибриногене с образованием продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ). При лизисе фибрина плазмин не способен разрушить пептидные связи, образовавшиеся в результате полимеризации между двумя фрагментами D. Поэтому в результате разрушения фибрина образуются крупные комплексы D–D (D-димеры) (рис. 2).

В то же время при лизисе фибриногена образуются другие продукты деградации – фрагменты X, Y, D и E (рис. 3). Сначала от α - и β -цепей фибриногена отщепляются низкомолекулярные фрагменты. После их отщепления в плазме крови остаётся крупномолекулярный фрагмент X, который ещё сохраняет способность образовывать фибрин (свёртываться)

под влиянием тромбина. Затем под влиянием плазмينا фрагмент X расщепляется на фрагменты Y и D, а фрагмент Y – на фрагменты D и E. Образовавшиеся пептиды X и Y активируют фибринолиз, а пептиды D и E его тормозят. Растворимые пептиды X, Y, D и E поступают в кровоток и там фагоцитируются.

Крупномолекулярные фрагменты фибринолиза (фрагменты X и Y) получили название «ранние», а фрагменты D и E – «поздние» или конечные.

Разрушение тромба приводит к освобождению из него плазмينا и t-РА. В кровяном русле последние быстро инактивируются специфическими ингибиторами и улавливаются печенью.

Плазмин, являясь неспецифической протеазой, приводит к разрушению многих факторов свёртывания, таких как фактор V, VIII, фактор фон Виллебранда и других.

РЕГУЛЯЦИЯ ФИБРИНОЛИЗА

Система фибринолиза должна удалять фибрин не слишком быстро, чтобы повреждённые стенки сосудов успели восстановиться, но и не слишком медленно, чтобы предотвратить длительное нарушение кровотока, вызванное обтурацией сосуда фибриновым тромбом. Такое равновесие поддерживается многочисленными ферментами-регуляторами, активирующими или тормозящими фибринолиз.

В норме активаторная и ингибиторная функции фибринолитической системы находятся в динамическом равновесии. Локальное или системное снижение фибринолитической активности приводит к тромбозам, а чрезмерное повышение – к кровотечениям.

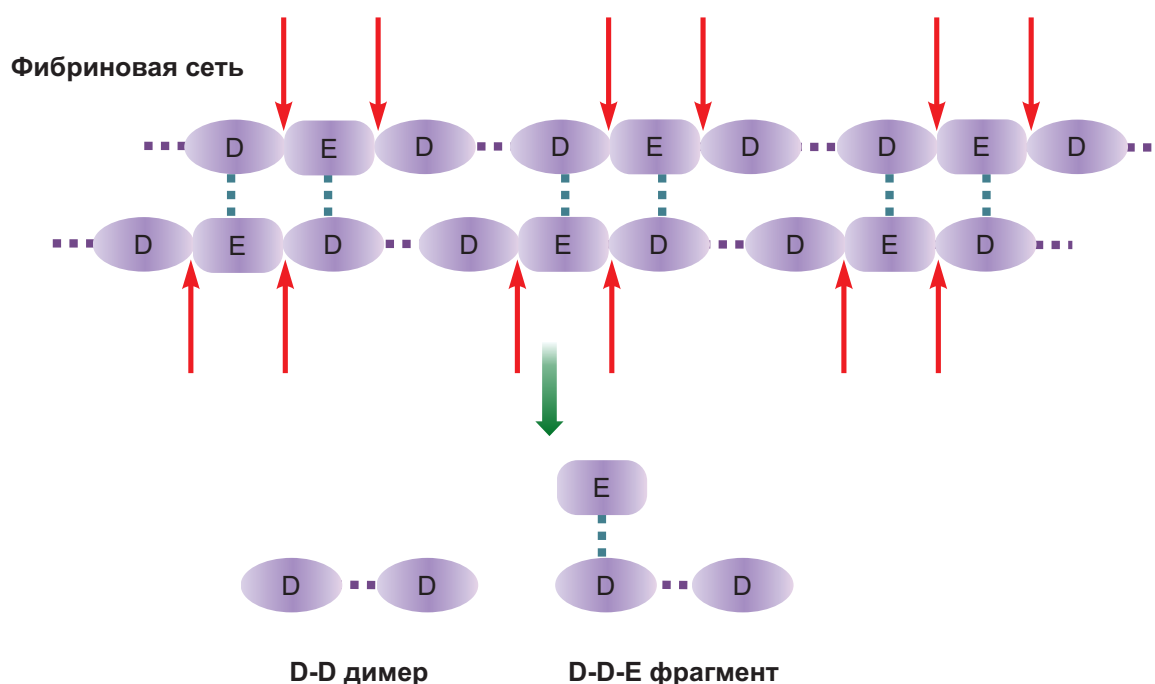


Рис. 2. Схема распада молекулы фибрина

Fig. 2. Scheme of fibrin molecule breakdown

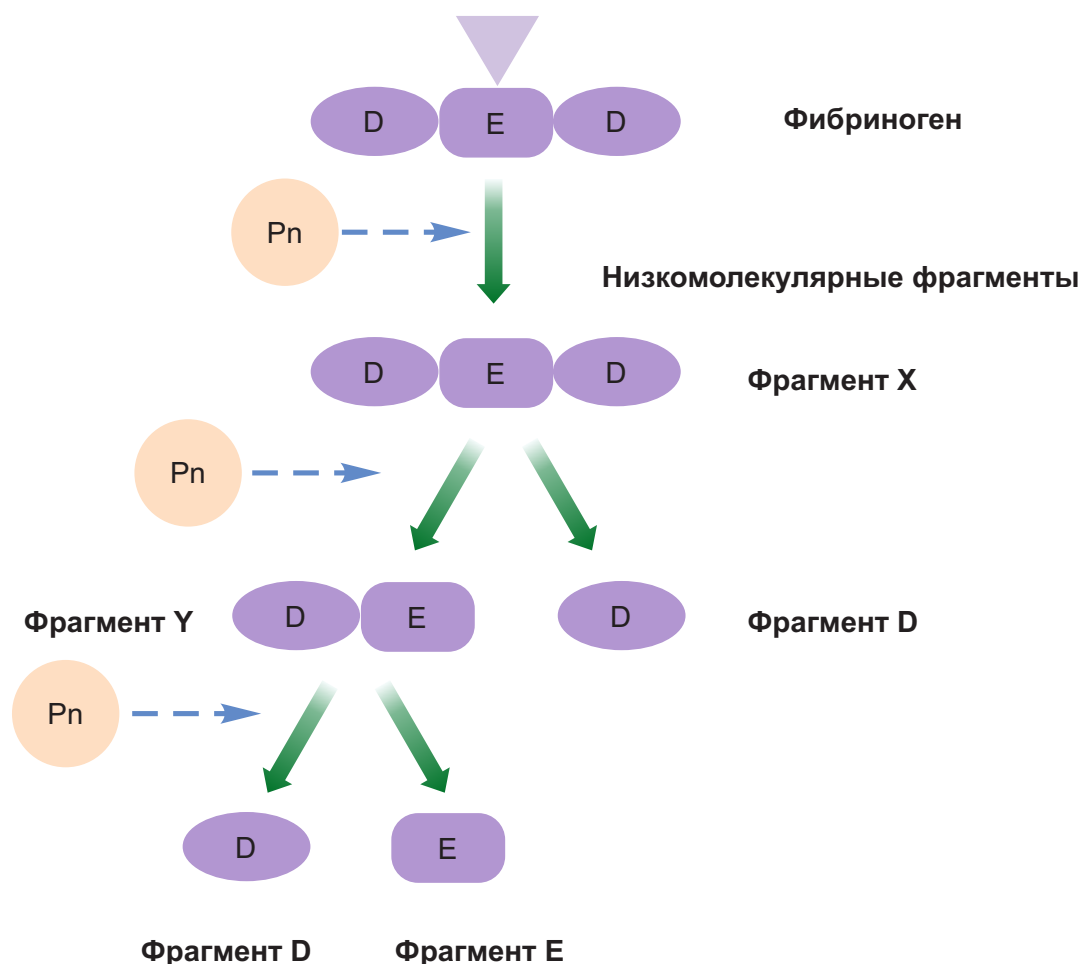


Рис. 3. Схема распада молекулы фибриногена

Fig. 3. Scheme of fibrinogen molecule breakdown

Плазмин-индуцированная деградация фибрина проявляется последовательным послойным уменьшением размера тромба. Вначале плазминоген накапливается на поверхности сгустка, в результате чего увеличивается его сродство к фибрину. В дальнейшем происходит лизис сгустка, в процессе которого фибриновая сеть становится подвижной и исчезает.

АКТИВАЦИЯ ФИБРИНОЛИЗА

Плазмин образуется из плазминогена под влиянием двух основных ферментов (рис. 4): активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) (в присутствии фибрина) и активатора плазминогена урокиназного типа (urokinase-type plasminogen activator – u-PA) (в присутствии его клеточного рецептора (urokinase plasminogen activator receptor – u-PAR)). Оба фермента синтезируются в виде одноцепочечной молекулы и под влиянием плазмينا и других ферментов превращаются в двухцепочечную, более активную форму.

Способностью активировать плазминоген также обладают бактериальные белки стрептокина-

за и стафилокиназа, которые приобретают активность только после образования комплекса с плазминогеном или плазмином. t-PA и стафилокиназа связываются с фибрином и таким образом избегают быстрой инактивации, тогда как стрептокиназа и u-PA не связываются с фибрином и могут активировать плазминоген как в циркулирующей крови, так и на поверхности сгустка, но сами быстро инактивируются [4].

Наличие двух активаторов фибринолиза поддерживает надёжность осуществления своевременного лизиса тромба при образовании внутрисосудистых фибриновых сгустков. Различное строение каталитических центров молекул t-PA и u-PA и различные участки связывания на клеточной поверхности или компонентах внеклеточного матрикса обуславливают разную локализацию внеклеточного протеолиза в зависимости от того, какой из активаторов плазминогена экспрессируется в данной конкретной ситуации [6]. Также различие заключается в том, что t-PA способен инициировать лизис фибрина, а u-PA более эффективен при уже начавшемся фибринолизе. Каждый из активаторов приводит к изменению конформации плазминогена, т. е. они являются синергистами [6].

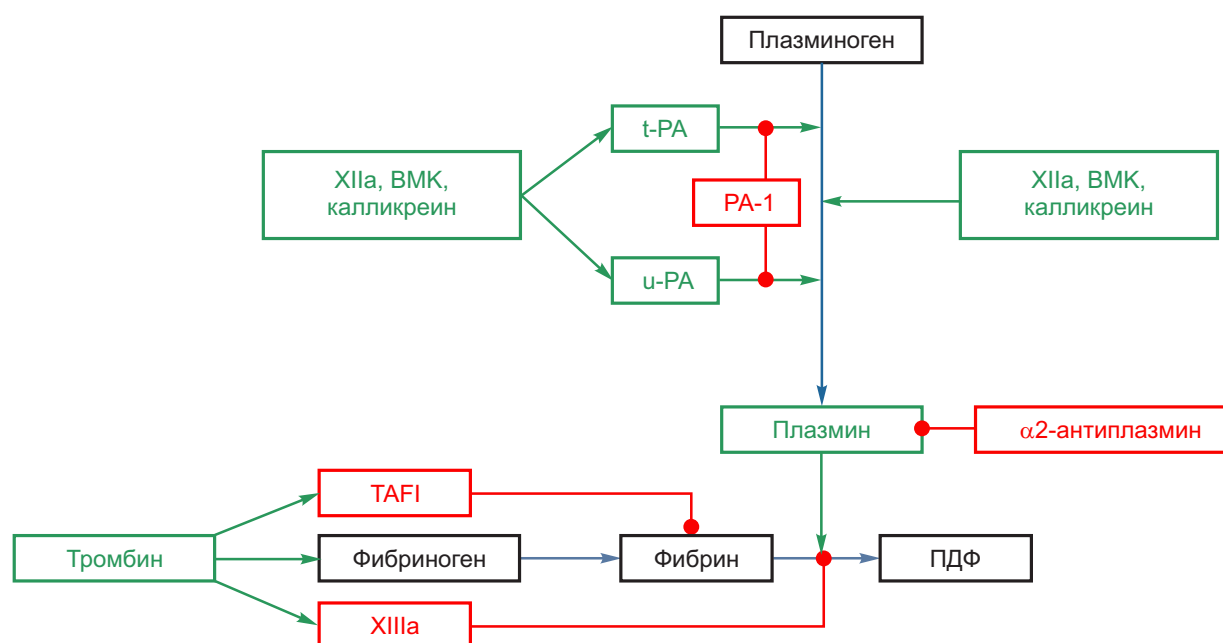


Рис. 4. Схема активации и торможения фибринолиза: активация процесса – зелёные линии, торможение процесса – красные линии

Fig. 4. Scheme of activation and inhibition of fibrinolysis: activation of the process – green lines, inhibition of the process – red lines

Активация плазминогена, опосредованная t-PA, в первую очередь приводит к растворению фибрина в кровотоке, тогда как u-PA связывается со специфическим клеточным рецептором u-PA (u-PAR), что ведёт к усилению активации связанного с клетками плазминогена. Основная роль u-PA заключается в индукции перичеселлюлярного протеолиза во время ремоделирования и восстановления тканей, овуляции, имплантации эмбриона и инвазии опухоли [7].

Является доказанным участие в активации фибринолиза фактора XIIa. Предполагают наличие двух механизмов такой активации. Первый механизм предполагает непосредственное действие фактора XIIa, калликреина и высокомолекулярного кининогена на плазминоген (Хагеман-зависимый фибринолиз). Второй механизм – опосредованная активация плазминогена через t-PA и u-PA (Хагеман-независимый фибринолиз) (рис. 4) [6].

Предполагают, что Хагеман-зависимый фибринолиз носит срочный характер и необходим для очистки сосудистого русла от нестабилизированного фибрина, который образуется в процессе внутрисосудистого свёртывания крови [6].

ТОРМОЖЕНИЕ ФИБРИНОЛИЗА

В результате гиперактивации плазминовой системы нарушается гемостаз и развивается геморрагический фибринолитический синдром. Клинически он проявляется тяжёлыми кровотечениями. Система ингибиторов фибринолиза предотвращает развитие этого синдрома.

Чрезмерная фибринолитическая активность тормозится несколькими механизмами: прямым ингибированием плазмина (α_2 -антиплазмин), ингибированием активаторов плазминогена (plasminogen activator inhibitor-1 и -2 – PAI-1 и PAI-2), удалением на молекулах фибрина сайтов связывания плазмина и t-PA (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor – TAFI)) (рис. 4).

ИНГИБИТОРЫ АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА

Ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 (PAI-1 и PAI-2) снижают активность t-PA и u-PA. Основным ингибитором t-PA и u-PA является PAI-1. Его дефицит встречается у людей редко и, как правило, сопровождается длительными и отложенными кровотечениями [8]. PAI-1 инактивирует t-PA и u-PA, образуя с ними нераспадающийся комплекс. PAI-1 накапливается в фибриновых сгустках в концентрации, в 500 раз превышающей его уровень в плазме крови, предотвращая преждевременное рассасывание свежесформированного тромба [6]. PAI-2 вырабатывается в основном плацентой, поэтому считается, что основное значение он имеет при беременности.

α_2 -антиплазмин

α_2 -антиплазмин (α_2 -AP) напрямую связывает и ингибирует плазмин. Процесс ингибирования фибринолиза под действием α_2 -AP осуществляется тремя путями:

- путём образования комплекса с плазмином;

- торможением адсорбции плазмينا на фибрине;
- путём поперечного связывания с фибрином

при действии фактора XIIIa, что делает фибриновый сгусток устойчивым к влиянию плазмينا (фактор XIIIa присоединяет молекулы α_2 -антиплазмينا к нитям фибрина, что ухудшает процесс лизиса) [4, 9].

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ) отщепляет С-концевые остатки лизина от нитей фибрина и тем самым лишает плазминоген и t-РА участков связывания с фибрином [4].

Кроме перечисленных ферментов фибринолиз тормозят α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, C₁-инактиватор и др. (табл. 1).

СВОЙСТВА ФИБРИНОВОГО СГУСТКА

Эффективность фибринолиза зависит не только от активности ферментов, но и от свойств фибринового сгустка, таких как полнота поперечной сшивки под действием фактора XIIIa, плотность и толщина волокон, их разветвлённость, размер пор и т. д. Скорость фибринолиза существенно замедляется при наличии в составе фибринового тромба тромбоцитарных агрегатов или механической деформации тромба. Зависимость скорости фибринолиза от структуры и свойств сгустка или тромба определяется физическими факторами, такими как проницаемость для фибринолитических ферментов, площадь поверхности фибриновых волокон, скорость адсорбции и десорбции белков и др. [4].

ТАБЛИЦА 1
ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

TABLE 1
MAIN COMPONENTS OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM

Фактор	Характеристика
Фибриноген / фибрин	Структурно молекула фибриногена представлена в виде нескольких доменов: два D-домена, центральный E-домен и два фибринопептида (рис. 3). Активация фибриногена происходит путём отрезания тромбином фибринопептидов А и В. Сначала происходит отщепление фибринопептида А – этого достаточно для начала полимеризации, молекулы фибрина начинают образовывать полимерную нить. После отщепления фибринопептидов В нити фибрина получают возможность агрегировать латерально, образуя трёхмерную фибриновую сеть. Параметры фибриновой сети (толщина фибрилл и расстояние между ветвлениями) зависят от условий полимеризации – pH среды, концентрации солей, концентрации тромбина.
Плазминоген / плазмин	Плазминоген – это профермент, предшественник плазмينا, расщепляющего фибрин. Синтезируется в основном в печени, а также в костном мозге и почках. Представляет собой одноцепочечный гликопротеин. Плазмин является сериновой протеазой. Превращение плазминогена в плазмин происходит под действием активаторов плазминогена, под влиянием которых образуется двухцепочечная молекула [6]. В молекуле плазмينا и плазминогена есть участки, комплементарные доменам фибрина, и одна молекула плазмينا может связывать несколько молекул фибрина благодаря своей поливалентности. Это свойство позволяет плазмину действовать на новые интактные молекулы фибрина, оставаясь связанным со своим субстратом. Поливалентность означает, что плазмин может связываться с фибрином посредством нескольких фибрин-связывающих участков (крингл-доменов), которые взаимодействуют с фибрином через лизин-связывающие участки. Из пяти крингл-доменов крингл-1 обеспечивает высокое сродство плазмينا к фибрину, а крингл-5 – низкое, но он может взаимодействовать с частично деградированным фибрином, содержащим С-концевые остатки лизина. Кроме того, крингл-5 имеет наибольшее сродство к клеткам эндотелия, а это значит, что взаимодействие плазминогена с эндотелиальными клетками происходит через этот крингл. Плазмин, обладая широкой субстратной специфичностью, способен расщеплять практически все белки плазмы. Он может гидролизовать протеоглики межклеточного матрикса, в том числе фибронектин и ламинин, также он способен активировать некоторые протеазы и факторы роста. Активируя матриксные металлопротеазы, плазмин способствует перестройке (ремоделированию) межклеточного матрикса [6]. Благодаря способности плазмينا расщеплять фибронектин и ламинин, он служит одним из важнейших факторов, обеспечивающих рост и метастазирование злокачественных опухолей. К плазмину имеются рецепторы на различных клетках, в том числе на моноцитах, гранулоцитах, лимфоцитах, эндотелиоцитах и тромбоцитах. Таким образом, плазминоген и плазмин вовлечены, помимо фибринолиза, в целый ряд физиологических и патологических процессов, например, миграцию клеток, заживление ран, воспаление, атеросклероз, эмбриогенез, овуляцию, ангиогенез, опухолевый рост и метастазирование.

Тканевый активатор плазминогена (t-PA, tissue plasminogen activator)

Сериновая протеаза секретируется эндотелием, моноцитами, мегакариоцитами уже в активном состоянии.

t-PA секретируется в виде одноцепочечной формы. При взаимодействии с плазмином, калликреином и фактором Ха, которые расщепляют пептидную связь Arg275-Иле276, t-PA переходит в двухцепочечную форму. Такая двухцепочечная форма t-PA обладает большей активностью, чем одноцепочечная.

В плазме t-PA циркулирует в концентрации 70 пМ, причём в свободной форме находится лишь 20 % этого количества, остальные молекулы t-PA находятся в связанном состоянии со своим ингибитором (PAI) [8]. Свободный t-PA и комплексы t-PA с ингибиторами быстро удаляются из кровотока, связываясь с рецепторами эндотелиальных клеток и гепатоцитов. Время полувыведения составляет в норме около 3 минут [8].

После взаимодействия с мембранами эндотелиальных клеток и белками межклеточного матрикса (тромбоспондином, желатином, коллагеном IV типа) такой связанный t-PA защищён от ингибирования PAI-I.

t-PA имеет два активных центра: один связывается с фибрином, а другой каталитически активирует плазминоген. Так как t-PA и плазминоген обладают высокой тропностью к фибрину, то на поверхности фибрина образуется комплекс «плазминоген – t-PA – фибрин», в котором действие активатора плазминогена проявляется наиболее интенсивно [6].

В отсутствие фибрина t-PA проявляет низкую активность по отношению к плазминогену. В присутствии фибрина эта активность резко возрастает.

Для высокоэффективной работы молекулы t-PA и плазминоген должны быть фиксированы на одном сайте связывания фибриновых нитей.

При этом фибрин выполняет двойную функцию: является кофактором активации плазминогена и субстратом для образующегося плазмина.

В лизисе фибринового сгустка, вызванном t-PA, можно выделить две фазы. В первой, медленной фазе одноцепочечный t-PA активирует плазминоген на неповреждённой поверхности фибрина. Во второй фазе фибрин частично разрушается плазмином и обнажает дополнительные и, вероятно, другие (т. е. С-концевые, а не внутренние остатки лизина) сайты связывания для плазминогена и, возможно, t-PA [7].

Возникающий под влиянием тромбина фибрин стимулирует синтез эндотелиоцитами простагличина и t-PA. Чем больше образуется фибрина, тем больше простагличина и t-PA секретируют эндотелиоциты. Данная реакция не только препятствует распространению тромба по сосуду, но и способствует его реканализации [6].

u-PA, урокиназа (urokinase plasminogen activator)

Образуется в юкстагломерулярном аппарате почек, эндотелиоцитами, фибробластами, эпителиальными и другими клетками.

Синтезируется в виде одноцепочечного предшественника про-u-PA, который после связывания со специфическими рецепторами на поверхности клеток превращается под действием плазмина, трипсина, фактора XIIa, калликреина и высокомолекулярного кининогена в активную двухцепочечную молекулу.

Связанный с рецептором u-PA не подвергается распаду и приобретает способность активировать плазминоген.

Урокиназа – многофункциональный мультидоменный белок, который стимулирует фибринолиз, ремоделирование внеклеточного матрикса, клеточную миграцию и пролиферацию, оказывает влияние на ремоделирование кровеносных сосудов и течение атеросклероза [6].

Фактор XII (фактор Хагемана)

Контактный фактор, активатор плазминогена и прекалликреина, активируется в результате контакта с субэндотелием сосудов. XIIa протеолитически расщепляет прекалликреин, находящийся в комплексе с высокомолекулярным кининогеном, в калликреин. Мембранный комплекс «калликреин – высокомолекулярный кининоген» по принципу положительной обратной связи частичным протеолизом активирует фактор XII. При этом фактор XII приобретает максимальную ферментативную активность и по принципу положительной обратной связи активирует связанный с высокомолекулярным кининогеном прекалликреин. Участие в фибринолизе заключается в активации плазминогена или непосредственно (Хагеман-зависимый фибринолиз) или опосредованно через активацию t-PA и u-PA (Хагеман-независимый фибринолиз).

Прекалликреин (фактор Флетчера)

Контактный фактор, профермент калликреина, катализирующего образование кининов. Необходим для активации фактора XII.

Высокомолекулярный кининоген (ВМК, фактор Фитцджеральда)

В кровотоке находится в комплексе с фактором XII, является рецептором прекалликреина. Необходим для активации фактора XII.

Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1)	Основной ингибитор фибринолиза. Является ингибитором сериновой протеазы. Белок специфично ингибирует эффект t-PA и u-PA, препятствуя их взаимодействию с плазминогеном. В свою очередь сам PAI-1 ингибируется протеином С. Таким образом, протеин С не только подавляет коагуляцию (через инактивацию факторов Va и VIIIa), но и усиливает фибринолиз. Также PAI-1 стимулирует хемотаксис и активность фагоцитов и ангиогенез. Синтезируется эндотелиоцитами, гепатоцитами, макрофагами, фибробластами и мышечными клетками [6]. Его продукция увеличивается под действием С-реактивного белка, особенно при гипергликемии.
Ингибитор активатора плазминогена 2-го типа (plasminogen activator inhibitor-2 – PAI-2)	Вырабатывается плацентой, моноцитами, эозинофилами, кератиноцитами. Играет важную роль в торможении фибринолиза и развитии тромбозомболических осложнений при беременности. PAI-2 является ингибитором активаторов плазминогена в тканях эпидермиса, пищевода, роговицы, языка и вагины. В норме PAI-2 в плазме не обнаруживается, появляясь лишь при беременности [8]. Его концентрация достигает максимума на 33-й неделе гестации – порядка 250 нг/мл. PAI-2 обнаруживают также у пациентов с миелобластным лейкозом типов M4 и M5 [8]. Покоящиеся эндотелиальные клетки содержат низкие концентрации PAI-2. Однако его синтез может быстро стимулироваться различными воспалительными медиаторами [10]. PAI-2 имеет как внеклеточные, так и внутриклеточные функции и действует как многофункциональный белок [10]: он может изменять экспрессию генов, модулировать скорость пролиферации и дифференцировки клеток и ингибировать апоптоз.
α_2 -антиплазмин (α_2 -AP)	Сериновая протеаза – основной быстродействующий ингибитор плазмина. Он мешает плазминогену адсорбироваться на фибрине, снижая количество образующегося плазмина на поверхности сгустка и тем самым резко замедляя фибринолиз. Для специфического связывания α_2-AP с фибриногеном необходимо присутствие фактора XIII. Также он образует комплекс с плазмином (Pn-α_2-AP), который может прикрепляться к фибрину и конкурировать с плазминогеном за связывание с С-концевым лизином. α_2-AP не активен по отношению к адсорбированному на фибрине плазмину.
α_1 -антитрипсин (α_1 -протеазный ингибитор)	α_1-антитрипсин – одноцепочечный гликопротеин, ингибитор протеаз семейства серпинов, преимущественной мишенью которого является нейтрофильная эластаза. Участие в фибринолизе заключается в инактивации плазмина в кровотоке. Связанный с фибрином плазмин этим ферментом не разрушается [6].
α_2 -макроглобулин	Является основным ингибитором широкого спектра протеиназ. Макроглобулин играет роль ловушки, захватывая протеолитические ферменты, вследствие чего к субстрату блокируется доступ извне. Образуется комплекс «α_2-макроглобулин – протеаза», который затем переносится в печень. В системе гемостаза инактивирует тромбин, XIIIa и плазмин. Макроглобулин начинает оказывать заметный эффект на систему фибринолиза, когда истощаются запасы α_2-AP, и роль основного ингибитора плазмина переходит к макроглобулину, хотя его эффективность по отношению к плазмину в 10 раз ниже, чем у α_2-AP. Повышение концентрации α_2-макроглобулина в крови наблюдается при заболеваниях, связанных с фиброзом печени (цирроз, гепатиты, болезнь Вильсона – Коновалова), нефротическом синдроме, аденоме простаты и сахарном диабете.
C1-ингибитор (ингибитор эстеразы C1)	C1-ингибитор является белком острой фазы. Его синтез индуцируется в моноцитах, гепатоцитах и фибробластах интерфероном-γ, интерлейкином-6 и фактором некроза опухоли альфа. Ингибирует сериновые протеиназы, путём формирования плотного комплекса с целевой протеиназой. Его основными целевыми протеиназами являются белки системы комплемента C1r, C1s, факторы свёртывания XIa, XIIa и калликреин и плазмин [11, 12].
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor – TAFI, карбоксипептидаза Y)	TAFI — одноцепочечный белок плазмы, вырабатывается печенью и мегакариоцитами. Активируется тромбином и плазмином. Образовавшийся TAFIa препятствует связыванию фибрина с плазминогеном и t-PA. В результате происходит уменьшение образования плазмина и торможение фибринолиза. TAFI удаляет С-концевой лизин, разрушая лизин-связывающий сайт фибрина, необходимый для фиксации t-PA и плазминогена. В повышенной концентрации TAFI прямо ингибирует плазминоген, что предотвращает преждевременный лизис тромба [13, 14].

Существует связь между структурой фибрина и риском сердечно-сосудистых событий. Многие исследования свидетельствуют о том, что тонкие волокна (образованные при высоких концентрациях тромбина) труднее растворить, чем толстые волокна, несмотря на более быстрый протеолиз отдельными тонкими волокнами. Предполагают, что плазмин более эффективно действует на плотно упакованные мономеры в пределах одного фибринового сгустка, чем на рыхлый сгусток, где плазмин должен диффундировать через поры фибриновой сети от нити к нити [6].

ПАТОЛОГИЯ ФИБРИНОЛИЗА

Процесс фибринолиза необходим для восстановления кровотока в повреждённом сосуде. При патологии он может быть избыточным (гиперфибринолиз) или недостаточным (гипофибринолиз), усугубляя кровотечение или тромбоз, и тем самым осложняя многие патологические состояния различной этиологии.

Гиперфибринолиз

Повышенную активацию фибринолитической системы, которая вызывает и/или усиливает кровоточивость, можно разделить на первичный и вторичный гиперфибринолиз.

Первичный гиперфибринолиз

При первичном гиперфибринолизе избыточная фибринолитическая активность развивается либо безо всяких признаков, либо с минимальными про-

явлениями гиперкоагуляции или тромбоза. Поскольку первичный гиперфибринолиз развивается в отсутствие фибрина и сопровождается расщеплением фибриногена, его можно назвать «первичный фибринолиз» [4]. Первичный гиперфибринолиз может быть наследственным или приобретённым.

Первичный наследственный гиперфибринолиз

Наследственные нарушения свёртываемости крови при первичном гиперфибринолизе включают дефицит α_2 -АР, дефицит PAI-1 и Квебекский тромбоцитарный синдром.

1) **Дефицит α_2 -антиплазмина** (болезнь Миясото). Малоизученная патология, наследуется, вероятно, аутосомно-рецессивно. Поскольку α_2 -АР является ингибитором плазмينا, то дефицит этого фермента может привести к его избыточному образованию и, следовательно, привести к гиперфибринолизу и кровотечению. Распространённость дефицита α_2 -АР неизвестна, но он встречается очень редко, характеризуется клиническим кровотечением из-за преждевременного растворения гемостатических пробок, обычно проявляющимся в виде повторного кровотечения после травмы или инвазивных/хирургических процедур [14, 15] (рис. 5).

2) **Дефицит ингибитора активатора плазминогена-1**. PAI-1 является основным ингибитором t-PA и u-PA. Врождённый дефицит PAI-1, передаваемый как аутосомно-рецессивный признак, может быть количественным (снижение синтеза) или качественным (синтез патологического PAI-1). Врождённый дефицит PAI-1 является чрезвычайно редким нарушением свёртываемости крови. В то время как у гетерозигот обычно нет про-

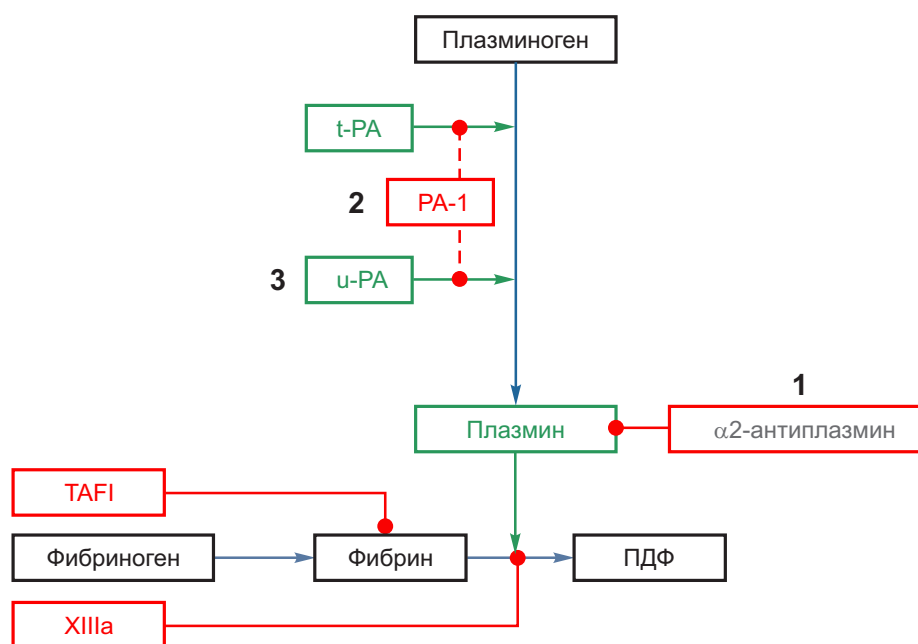


Рис. 5. Схема развития основных механизмов первичного гиперфибринолиза: 1 – дефицит α_2 -антиплазмина, 2 – дефицит PAI-1, 3 – Квебекский тромбоцитарный синдром

Fig. 5. Scheme of development of the main mechanisms of primary hyperfibrinolysis: 1 – α_2 -antiplasmin deficiency, 2 – PAI-1 deficiency, 3 – Quebec platelet syndrome

явлений кровотечения, дефицит PAI-1 у гомозигот, по-видимому, проявляется лёгким или умеренным нарушением свёртываемости крови. У этих пациентов редко бывают спонтанные кровотечения, аномальные кровотечения возникают только после травмы или операции. Склонность к кровотечениям из-за врождённого дефицита PAI-1 также проявляется в младенчестве и у детей. У женщин с дефицитом PAI-1 были зарегистрированы меноррагии и акушерские осложнения (выкидыши и преждевременные роды) (рис. 5) [15, 16].

3) **Квебекский тромбоцитарный синдром** – редкое аутосомно-доминантное нарушение свёртываемости крови, связанное с умеренным снижением количества тромбоцитов и сверхэкспрессией u-PA и его повышенным хранением в α -гранулах тромбоцитов, что приводит к повышенному высвобождению u-PA и гиперфибринолизу. У пациентов с синдромом Квебека обычно наблюдается длительное кровотечение после травмы или хирургических и стоматологических процедур, но также могут наблюдаться лёгкие синяки, носовое кровотечение, гематурия, меноррагия и кровотечения из суставов (рис. 5) [15, 16].

Приобретённый первичный гиперфибринолиз

Чаще в клинической практике встречается приобретённый первичный гиперфибринолиз, и его механизмы во многом определяются патогенезом основного заболевания. Чаще всего данное нарушение формируется при следующих патологиях.

1) **Цирроз печени.** В терминальной стадии цирроза печени, которая часто сопровождается крово-

точивостью, фибринолитическая система активирована за счёт усиленного высвобождения t-PA из эндотелиальных клеток и нарушения его печёночного клиренса, снижения активности TAFIa, подавления синтеза α_2 -AP и PAI-1. При пересадке печени фоновый гиперфибринолиз, сопровождающий хроническое заболевание печени, ещё более усиливается за счёт высокой концентрации t-PA, который высвобождается из эндотелия трансплантата в результате гипоксии и ацидоза (рис. 6) [15, 17].

2) **Острый промиелоцитарный лейкоз.** У пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом формируется тяжёлый геморрагический диатез. Лейкемические клетки экспрессируют много аннексина II. Аннексин II является профибринолитическим ко-рецептором для плазминогена и t-PA на поверхности эндотелиальных клеток и способствует образованию плазмينا. Этот механизм обуславливает усиленное образование активного плазмина, локализованного на клеточной поверхности и потому защищённого от ингибиторов, который усугубляет гиперфибринолиз независимо от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) [15, 18].

3) **Опухоли предстательной железы.** У пациентов с аденомой предстательной железы, которые перенесли аденомэктомию, послеоперационное кровотечение связано с локальным повышением фибринолитической активности за счёт u-PA, который в большом количестве вырабатывается клетками простаты. При раке предстательной железы послеоперационная кровоточивость сочетается с повышенным уровнем u-PA в крови (рис. 7) [4].

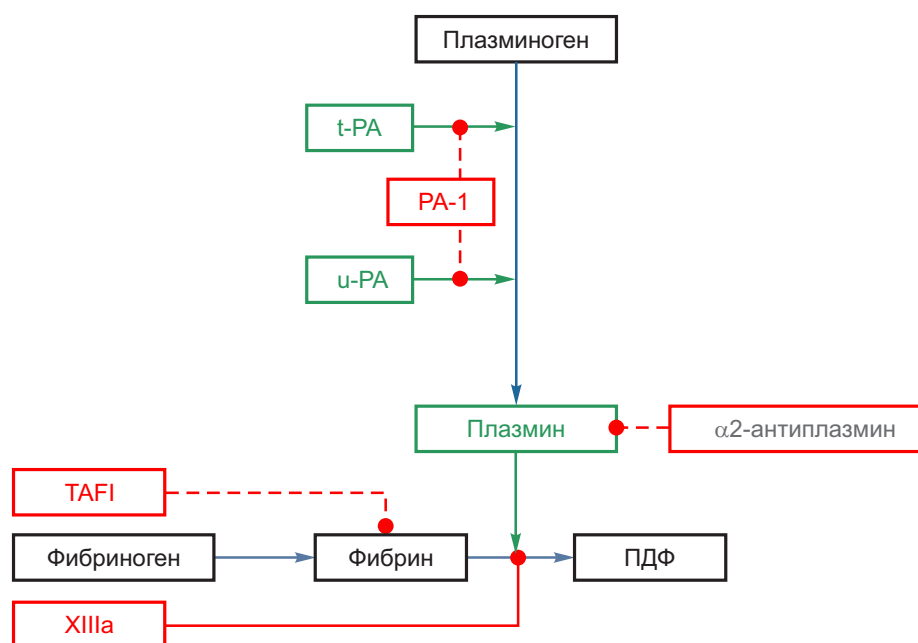


Рис. 6. Схема основных звеньев развития гиперфибринолиза при циррозе печени: серым цветом выделены угнетённые звенья фибринолиза, жирным шрифтом выделено чрезмерно активированное звено фибринолиза

Fig. 6. Scheme of the main links in the development of hyperfibrinolysis in liver cirrhosis: the suppressed links of fibrinolysis are highlighted in gray, and the excessively activated link of fibrinolysis is highlighted in bold

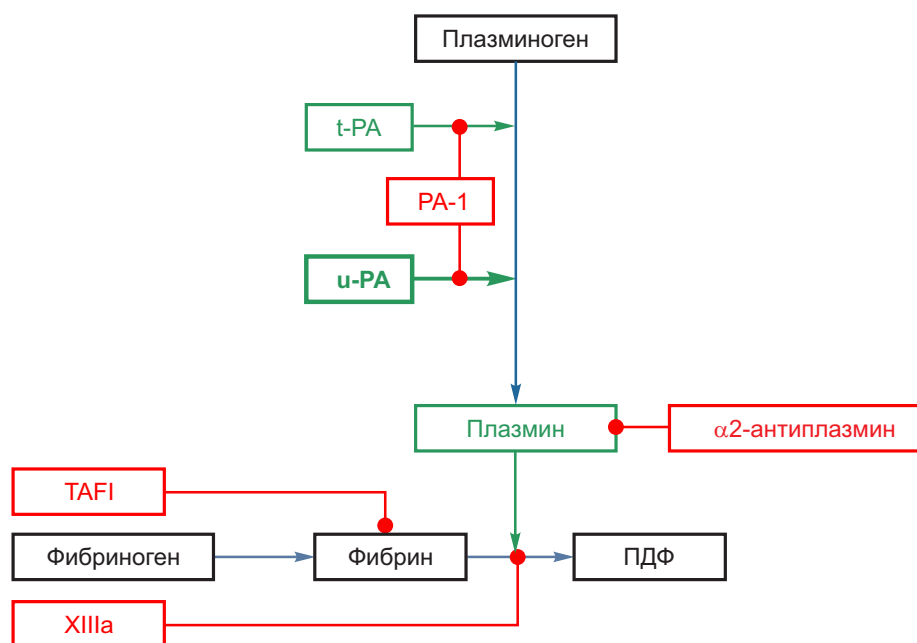


Рис. 7. Схема основных звеньев развития гиперфибринолиза при опухолях предстательной железы

Fig. 7. Scheme of the main links in the development of hyperfibrinolysis in prostate tumors

Системный и локальный первичный гиперфибринолиз вносит существенный вклад в меноррагии различной этиологии, которые поддаются лечению антифибринолитическими препаратами.

Вторичный гиперфибринолиз

В основе вторичного гиперфибринолиза лежит повышенная активность фибринолитической системы на фоне активации коагуляционного гемостаза и образования тромбина. Компоненты фибринолитической системы имеют нормальную структуру, доступность и функцию, но при этом фибрина образуется либо недостаточно, либо он имеет дефектную структуру, либо фибринолиз чрезмерно активируется при системной гиперкоагуляции.

Вторичный гиперфибринолиз может быть наследственным и приобретённым [18, 19].

Вторичный наследственный гиперфибринолиз

1) **Гемофилии.** Гемофилия А, В и С – это редкие врождённые состояния, развивающиеся при дефиците факторов свёртывания крови VIII, IX и XI соответственно. Дефицит этих факторов не оказывает влияние на формирование тромбина в фазу инициации, но тормозит образование тромбина в фазу распространения свёртывания крови. Таким образом, определённое количество фибрина образуется во время свёртывания цельной гемофильной крови, что позволяет предположить, что кровотечение вызвано скорее нестабильностью фибринового сгустка, а не дефицитом фибрина. Фибрин, образующийся в гемофильной плазме, имеет более толстые волокна, большие поры, более низкую плотность и повышенную проницаемость по сравнению с нормальным фибрином. Эти структурные особенности гемофиль-

ных сгустков увеличивают их восприимчивость к действию t-PA за счёт повышенной проницаемости активатора в фибриновый сгусток, более высокой активации фибрином плазминогена и более эффективной работы плазмينا. Низкие уровни тромбина при гемофилии приводят к задержке активации TAFI, тем самым способствуя нестабильности гемофильных сгустков из-за снижения регуляции существенного механизма отрицательной обратной связи. Также сниженная скорость образования тромбина при гемофилии задерживает активацию плазменного фактора XIII, что усугубляет нестабильность сгустка (рис. 8) [18].

2) **Дефицит фактора XIII.** Редкий геморрагический синдром, вызванный дефицитом или низкой активностью плазменного фактора XIII. При отсутствии фактора XIII нарушается формирование ковалентных связей в фибриновом сгустке между фибриновыми нитями, и фибрин становится более чувствителен к действию плазмينا. Может быть наследственным и приобретённым. Наследственная форма встречается очень редко – составляет около 1–2 случая на 1 000 000 [20]. Самым ранним клиническим проявлением врождённого дефицита фактора XIII является отсроченное пупочное кровотечение, возможны рецидивирующие подкожные и внутримышечные гематомы. Незначительные травмы могут спровоцировать опасное для жизни внутричерепное кровотечение [18].

Вторичный приобретённый гиперфибринолиз

1) **Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови.** ДВС-синдром является распространённым тяжёлым осложнением системной инфекции (при сепсисе), обширного разрушения тка-

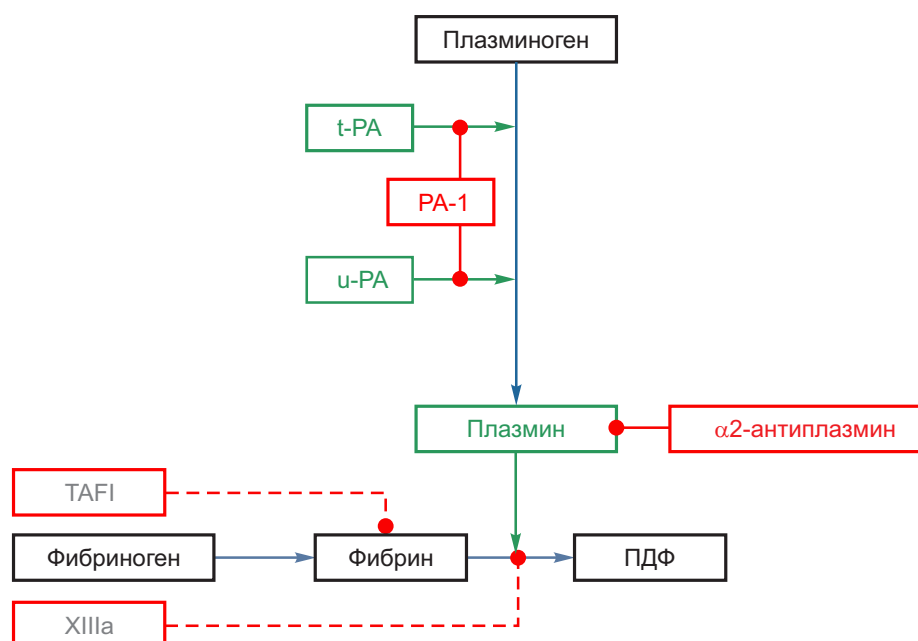


Рис. 8. Схема нарушения фибринолиза при гемофилиях: серым цветом выделены угнетённые звенья фибринолиза

Fig. 8. Scheme of fibrinolysis disorder in hemophilia: inhibited fibrinolysis links are highlighted in gray

ней (при серьёзной травме) и других состояний. Гиперфибринолиз развивается в ответ на внутрисосудистую гиперактивацию системы свёртывания крови. Компенсаторная фибринолитическая реакция пропорциональна обширности отложения фибрина в сосудистом русле. Количество тканевого фактора в крови зависит от объёма повреждения тканей и степени экспрессии тканевого фактора клетками. Все основные антикоагулянты, такие как антитромбин III, система протеина С, ингибитор пути тканевого фактора, оказываются истощёнными из-за потребления, сниженного синтеза и протеолитического разрушения. Продолжающаяся массивная и диффузная активация системы свёртывания крови ведёт к истощению прокоагулянтов и тромбоцитов, которое вызывает тяжёлое кровотечение, известное как коагулопатия потребления. Гиперфибринолиз усугубляет кровоточивость при ДВС путём расщепления фибрина и фибриногена с образованием продуктов их деградации. Фибринолитический потенциал при ДВС определяется главным образом относительной концентрацией в крови t-PA и PAI-1, причём содержание обоих белков существенно возрастает вследствие усиленной секреции и высвобождения из активированных и/или разрушенных клеток сосудистого эндотелия и тромбоцитов. После преобладающей гиперфибринолитической реакции фибринолитическая система при ДВС-синдроме истощается, и наступает гипофибринолиз, который усугубляет отложение фибрина, если условия для внутрисосудистого свёртывания крови сохраняются [4, 18]. После травмы из-за массивной генерации тромбина и его комплексообразования с тромбомодулином на поверхности эндотелия заметно усиливается активация протеина С. Избыток активированного

протеина С в свою очередь ингибирует высвобождение PAI-1 и приводит к повышению концентрации t-PA [15]. Дисбаланс t-PA и его ингибитора приводит к раннему гиперфибринолизу у пациентов с серьёзным травматическим повреждением [15].

2) **Послеродовое кровотечение.** Послеродовое кровотечение – основная причина материнской смертности во всём мире, обычно определяется как потеря 500 мл или более крови в течение 24 часов и характеризуется ранним началом гиперфибринолиза. Предполагают, что основным звеном патогенеза является повышенная активация протеина С, приводящая к ингибированию PAI-1 (протеин С активируется большим количеством тромбина). Торможение высвобождения PAI-1 способствует повышению концентрации t-PA [15, 20].

3) **Тромболитическая терапия (ятрогенный гиперфибринолиз).** Тромболитические (фибринолитические) фармакологические препараты нашли широкое применение в медицине при нарушениях центрального и периферического кровообращения. Принцип их действия заключается в том, что они активируют физиологическую систему фибринолиза (рис. 9).

Одним из широко применяемых фибринолитических средств является стрептокиназа, которую продуцируют β-гемолитические стрептококки группы С. Стрептокиназа эффективна при свежих тромбах (примерно до 3 суток). Чем раньше начато лечение, тем благоприятнее результат. На основе стрептокиназы был создан препарат анистреплаза (эминаза) – нековалентный комплекс стрептокиназы с модифицированным плазминогеном. Является пролекарством: в организме происходит его деацетилирование и активация плазминогена.

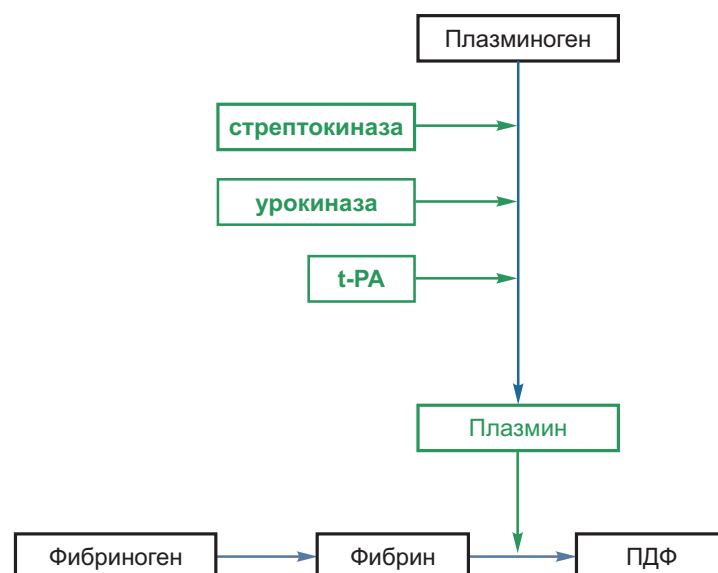


Рис. 9. Схема действия на фибринолиз основных фибринолитических лекарственных препаратов

Fig. 9. Scheme of action on fibrinolysis of the main fibrinolytic drugs

Эффективным фибринолитиком прямого действия является урокиназа. В настоящее время препарат производят методом генной инженерии или получают из культуры эмбриональных клеток почек человека.

Новым типом фибринолитиков является алтеплаза (актилизе), которую получают методом генной инженерии. Это рекомбинантный человеческий тканевый активатор плазминогена [18, 21, 22].

Гипофибринолиз

Гипофибринолиз представляет собой состояние, характеризующееся снижением активности фибринолитической системы организма, что ведёт к замедлению растворения тромбов и повышенной склонности к тромбообразованию. Следует отметить, что поскольку система коагуляции – механизм сложный, многоуровневый и многокомпонентный, включающий разнонаправленно действующие ферменты, активаторы, ингибиторы, то повышенное тромбообразование является проявлением нарушения не только фибринолиза, но и других звеньев гемостаза. И часто при тромбофилии нарушения формируются на всех этапах формирования и разрушения тромба. Можно выделить первичный и вторичный гипофибринолиз.

Первичный гипофибринолиз

Основные механизмы нарушений фибринолиза включают наследственный дефицит и дисфункцию плазминогена, повышенный уровень PAI-1 и α_2 -AP, нарушение выброса t-PA или u-PA, а также высокий уровень TAFIa (рис. 10). Кроме того, задержка фибринолиза коррелирует с аномальной структурой и повышенной механической прочностью фибриновых сгустков [4]. Примером первичного гипофи-

бринолиза является синдром дефицита плазминогена (гипоплазминемия) [23].

Вторичный гипофибринолиз

Возникает вследствие приобретённых состояний и заболеваний, таких как злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, тяжёлые инфекции, эндокринопатии (например, сахарный диабет), сердечно-сосудистые заболевания (например, тромбоз глубоких вен). При этих состояниях наблюдается повышенный уровень PAI-1 или уменьшение высвобождения t-PA. Также нарушенное высвобождение t-PA из сосудов происходит при гипертонии, курении, ожирении и заболевании почек [24]. Диабет, ожирение, воспалительные заболевания кишечника связаны с высокими уровнями PAI-1 и риском тромбоза. Глубокое подавление фибринолиза происходит на поздних стадиях ДВС-синдрома, когда на пике активации системы свёртывания крови фибринолиз подавлен из-за стойкого повышения уровня PAI-1. Если ДВС-синдром развивается вследствие сепсиса, фибринолиз угнетён за счёт образования комплексов Pn- α_2 -AP и блокады активаторов плазминогена PAI-1, который высвобождается из эндотелиальных клеток и тромбоцитов в ответ на стимуляцию эндотоксином и фактором некроза опухоли альфа. Подавление фибринолиза при сепсисе усугубляется также индуцированной тромбином системной активацией TAFI [4].

ТЕСТЫ ОЦЕНКИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Наиболее распространённые тесты исследования фибринолиза: время лизиса эуглобулиновых сгустков

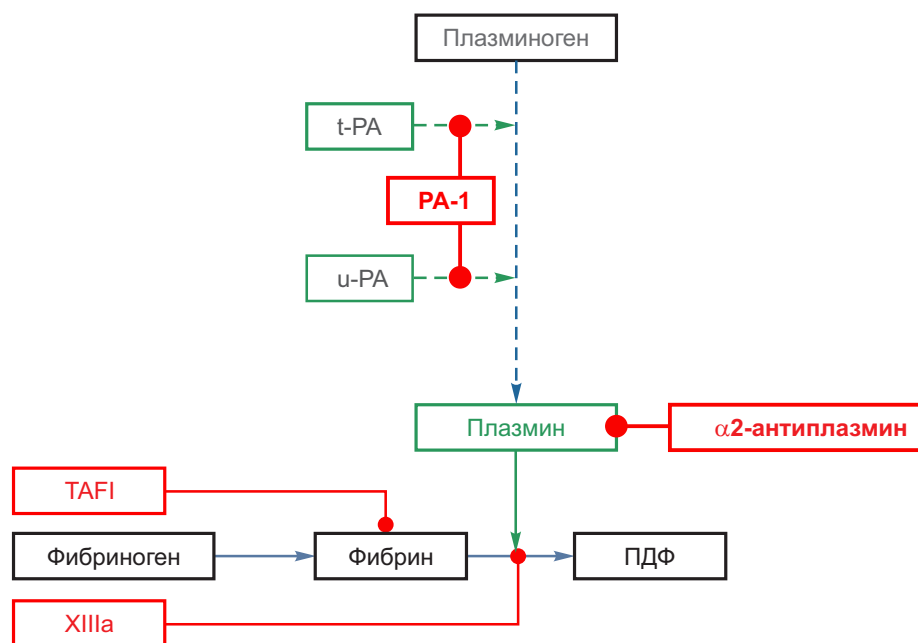


Рис. 10. Схема нарушения основных звеньев фибринолиза при первичном гипофибринолизе: серым цветом выделены угнетённые звенья фибринолиза, жирным шрифтом – чрезмерно активированное звено фибринолиза

Fig. 10. Scheme of disruption of the main links of fibrinolysis in primary hypofibrinolysis: inhibited links of fibrinolysis are highlighted in gray, excessively activated link of fibrinolysis is highlighted in bold

ков и его модификации, тромбоэластография и тромбоэластометрия, определение D-димера, концентрации фибриногена, продуктов деградации фибрина/фибриногена под действием плазмина, активности α_2 -AP, PAI-1, плазминогена, t-PA, u-PA, плазмин-антиплазминовых комплексов (Pn- α_2 -AP) и TAFI [25, 26]. При этом измерение активности отдельных компонентов фибринолитических параметров отражает лишь потенциальный уровень активности системы. Для оценки совокупной работы системы фибринолиза используют глобальные тесты [9].

ТЕСТЫ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ФИБРИНОЛИЗА

Плазминоген

Снижение функциональной активности плазминогена в крови наблюдается у некоторых этнических групп, но связи с повышенным риском тромбоза не выявлено. Даже в случае гомозиготной недостаточности плазминогена у таких людей тромботические патологии не наблюдаются. Отсутствие тромботических патологий у таких пациентов, вероятно, вызвано тем, что даже остаточные концентрации плазминогена (от 4 до 51 %) достаточны для нормальной работы системы фибринолиза [9].

На результаты исследования влияют лекарственные препараты – ингибиторы протеолиза (например, контрикал). Также на результатах теста может отразиться приём эстрогенсодержащих препаратов, стимулирующих синтез белков, в т. ч. плазминогена в печени [27].

Абсолютное снижение плазминогена почти всегда связано с его гиперпотреблением в результате активации фибринолиза, сопровождающей ДВС-синдром, массивные или длительные тромбозы, тромбоэмболии, инфаркт миокарда и медикаментозный тромболизис [27].

Врождённое снижение концентрации плазминогена часто сочетается с его функциональной неполноценностью и проявляется тромбофилией. Приобретённая гипоплазминогемия может развиваться при тяжёлой патологии печени и почек. Гиперплазминогемия наблюдается к концу беременности, при некоторых инфекционных, воспалительных процессах, опухолях, травмах [9, 27].

Тканевый активатор плазминогена

Потеря активности t-PA происходит при связывании с избытком ингибитора плазминогена (PAI-1).

Уровень t-PA увеличивается с возрастом, после физических нагрузок и стрессов. Возрастное повышение концентрации t-PA наблюдается при остром инфаркте миокарда, инсульте, заболеваниях печени, сепсисе и др. Снижение уровня t-PA может сформироваться при тромбозах глубоких вен, ишемическом инсульте, некоторых злокачественных новообразованиях и тяжёлом сепсисе.

Ингибитор активатора плазминогена

Синтез PAI-1 значительно увеличивается при повреждении эндотелия, что приводит к замене антикоагулянтного потенциала эндотелия на прокоагулянтный.

РАI-1 – белок острой фазы, его концентрация в плазме возрастает вместе с интерлейкином-1. Повышенный уровень РАI-1 формируется после травм и операций, при венозных тромбозах, воспалении, инфекционных процессах и сепсисе, злокачественных опухолях, ожирении, болезнях печени, инфаркте миокарда и коронарных заболеваниях, а также при лечении глюкокортикоидами.

ТАFI

Повышение концентрации ТАFI в плазме коррелирует с вероятностью венозной тромбоэмболии – концентрация ТАFI выше 90-го перцентиля соответствует двукратному увеличению риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Содержание в крови ТАFI изменяется при печёночной и почечной недостаточности, некоторых эндокринных заболеваниях, беременности. Как и для остальных тестов фибринолитических факторов, информативность таких исследований довольно низка, так как она отражает лишь потенциальный уровень активности системы [9].

D-димер

D-димер является продуктом деградации фибрина. Он косвенно отражает результат совместной работы систем свёртывания и фибринолиза. Низкая концентрация D-димера соответствует нормальному состоянию.

Повышение концентрации D-димера часто наблюдается при ДВС-синдроме (начиная с ранних стадий), артериальных и венозных тромбозах, тромбоэмболии лёгочной артерии, после травм и хирургических операций, у пожилых и при широком спектре воспалительных и онкологических состояний.

Возможен некоторый рост D-димера при беременности, сахарном диабете, длительной иммобилизации, в пожилом возрасте и др.

Данный тест показывает ложноположительные результаты при гипербилирубинемии, липемии, гемолизе и повышенном уровне ревматоидных факторов.

Глобальные фибринолитические тесты

Как было сказано выше, измерение активности отдельных фибринолитических параметров отражает лишь потенциальный уровень активности системы. Для совокупной оценки состояния системы фибринолиза используются глобальные тесты.

ХIIа-калликреинзависимый фибринолиз (ХIIа-зависимый лизис эуглобулинов)

Замедление ХIIа-зависимого лизиса эуглобулинов (увеличение времени фибринолиза) наблюдается вследствие снижения уровня или недостаточной активации участвующих в реакции компонентов (фактора ХIIа, прекалликреина, ВМК, плазминогена). Чаще всего удлинение времени лизиса связано с дефицитом плазминогена, присутствием большого количества ингибиторов протеолиза, с гиперфибриногенемией.

Тромбоэластография (ТЭГ)

Тромбоэластография – графическая регистрация спонтанного свёртывания венозной крови с помощью тромбоэластографа [9]. Метод базируется на принципе изменения вязкости образца вследствие полимеризации фибрина.

ТЭГ измеряет скорость образования и разрушения фибринового сгустка и позволяет фиксировать гиперфибринолитические состояния. Используется для контроля гемостаза и коррективки антифибринолитической терапии при трансплантациях печени, кардиологических операциях с экстракорпоральным кровообращением, а также при травматических коагулопатиях.

Время лизиса сгустка

Время лизиса сгустка определяется как промежуток времени между моментом образования сгустка и полулизиса сгустка [9]. К плюсам метода можно отнести простоту постановки, возможность использования замороженных образцов, комплексное измерение фибринолиза с участием многих компонентов процесса. Тест времени лизиса сгустка чувствителен к уровню плазминогена, α_2 -AP, РАI-1, ТАFI, в то время как фибриноген, протромбин, факторы VII, X, XI слабо влияют на показания теста. Минусы метода: концентрация добавленного t-РА значительно выше физиологических значений; отсутствуют тромбоциты. Сниженный фибринолитический потенциал, проявляющийся в удлинении времени лизиса сгустка, – фактор риска венозной тромбоэмболии, артериального тромбоза, преэклампсии и других заболеваний.

Геморрагические и тромботические проявления характерны для широкого спектра как наследственных, так и приобретённых заболеваний. Чаще они обусловлены патологией тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза. Но не стоит забывать и о том, что эти нарушения могут быть результатом дисфункции фибринолиза и антифибринолиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения фибринолиза, связанные с нарушением естественного процесса растворения тромбов в организме, могут существенно влиять на развитие различных заболеваний. Снижение фибринолитической активности является фактором риска образования тромбов в венах, что может привести к тромбозу глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии [28]. Нарушение фибринолиза повышает риск развития инфаркта миокарда, усугубляя тяжесть уже имеющейся ишемической болезни сердца [29] и инсульта, способствуя образованию тромбов в кровеносных сосудах головного мозга [30]. Тяжёлые инфекции могут спровоцировать системную воспалительную реакцию, которая влияет на фибринолиз, что может привести как к тромботическим, так и к геморрагическим осложнениям [31]. Синдром инсулинорезистентности, ха-

рактеризующийся ожирением, изменением толерантности к глюкозе и нарушениями липидного обмена, связан с дефектами фибринолиза и повышенным риском тромбоза [32]. Заболевания печени и почек также оказывают большое влияние на течение фибринолиза и могут способствовать развитию кровотечения или тромботических осложнений [33, 34].

Это неполный перечень заболеваний, патогенез которых тесно связан с нарушением системы гемостаза и фибринолиза, в частности. Понимание физиологических и патологических механизмов этой подсистемы расширяет представление практикующих врачей многих специальностей о работе системы гемостаза как единого целого и будет способствовать более точной диагностике и подбору специфического лечения у пациентов с кровотечениями и тромбозами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chapin J.C., Hajjar K.A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015; 29(1): 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>
2. Nesheim M., Fredenburgh J.C., Larsen G.R. The dissociation constants and stoichiometries of the interactions of Lys-plasminogen and chloromethyl ketone derivatives of tissue plasminogen activator and the variant delta FEIX with intact fibrin. *J Biol Chem.* 1990; 265(35): 21541-21548.
3. Hva C.L., Larsen J.B. The fibrinolytic system and its measurement: History, current uses and future directions for diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18): 14179. <https://doi.org/10.3390/ijms241814179>
4. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 4(5): 711-718. [Litvinov R.I. Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis. *Kazan Medical Journal.* 2013; 4(5): 711-718. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/KMJ1926>
5. Marinho D.S. Perioperative hyperfibrinolysis – physiology and pathophysiology. *Braz J Anesthesiol.* 2021; 71(1): 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.12.007>
6. Longstaff C., Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2015; 13 Suppl 1: S98-S105. <https://doi.org/10.1111/jth.12935>
7. Rijken D.C., Lijnen H.R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1): 4-13. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03220.x>
8. Жалялов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д., Шривастава А., Шибек А.М. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики её нарушений. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2017; 16(1): 69-82. [Zhalyalov A.S., Balandina A.N., Kuprash A.D., Srivastava A., Shibeko A.M. Modern concepts of the fibrinolysis system and methods for diagnosing its disorders. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2017; 16(1): 69-82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82>
9. Hur W.S., Mazinani N., Lu X.J., Britton H.M., Byrnes J.R., Wolberg A.S., et al. Coagulation factor XIIIa is inactivated by plasmin. *Blood.* 2015; 126(20): 2329-2337. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-650713>
10. Boncela J., Przygodzka P., Papiewska-Pajak I., Wyroba E., Cierniewski C.S. Association of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) with proteasome within endothelial cells activated with inflammatory stimuli. *J Biol Chem.* 2011; 286(50): 43164-43171. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.245647>
11. Zahedi R., Davis III A.E. *C1 inhibitor: C1 esterase inhibitor; C1 inactivator. The Complement FactsBook.* Academic Press, 2000: 206-209. <https://doi.org/10.1016/B978-012733360-1/50035-X>
12. Тарасова И.В. Система комплемента. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2010; 2(21): 45-46. [Tarasova I.V. Complement system. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2010; 2(21): 45-46. (In Russ.)].
13. Калинин Р.Е., Климентова Э.А., Сучков И.А., Егоров А.А., Пшенников А.С. Влияние системы фибринолиза на исходы применения тромболитической терапии при острой сосудистой патологии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2024; 13(4): 631-640. [Kalinin R.E., Klimentova E.A., Suchkov I.A., Egorov A.A., Pshennikov A.S. The impact of the fibrinolytic system on the outcomes of thrombolytic therapy. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2024; 13(4): 631-640. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-631-640>
14. Бокарев И.Н., Мельников А.П., Бурых С.И. Ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином, и его клиническое значение. *Клиническая медицина.* 2023; 101(11): 521-524. [Bokarev I.N., Melnikov A.P., Burykh S.I. Fibrinolysis inhibitor activated by thrombin and its clinical significance. *Clinical Medicine.* 2023; 101(11): 521-524. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-11-521-524>
15. Franchini M., Zaffanello M., Mannucci P.M. Bleeding disorders in primary fibrinolysis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 7027. <https://doi.org/10.3390/ijms22137027>
16. Saes J.L., Schols S.E.M., van Heerde W.L., Nijziel M.R. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: A clinical review. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(8): 1498-1509. <https://doi.org/10.1111/jth.14160>
17. de Jonge J., Groenland T.H., Metselaar H.J., IJzermans J.N., van Vliet H.H., Visser L., et al. Fibrinolysis during liver transplantation is enhanced by using solvent/detergent virus-inactivated plasma (ESDEP). *Anesth Analg.* 2002; 94(5): 1127-1131. <https://doi.org/10.1097/00000539-200205000-00012>
18. Kolev K., Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2016; 175(1): 12-23. <https://doi.org/10.1111/bjh.14255>
19. Gao L., Li D., Ding M. Hyperfibrinolysis secondary to acquired factor XIII deficiency: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(29): e29446. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029446>
20. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и физиология протеина С. Современные представления о меха-

низмах лечебного действия активированного протеина С. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2009; 7(3): 24-47. [Vaschenko V.I., Vaschenko T.N. Biology and physiology of protein C. Modern concepts of the mechanisms of therapeutic action of activated protein C. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2009; 7(3): 24-47. (In Russ.)].

21. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации*. М., 2024. [Ischemic stroke and transient ischemic attack. *Clinical recommendations*. Moscow, 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1_ [дата доступа: 20.06.2025]

22. Altaf F., Wu S., Kasim V. Role of fibrinolytic enzymes in anti-thrombosis therapy. *Front Mol Biosci*. 2021; 8: 680397. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.680397>

23. Shapiro A.D., Menegatti M., Palla R., Boscarino M., Roberson C., Lanzi P., et al. An international registry of patients with plasminogen deficiency (HISTORY). *Haematologica*. 2020; 105(3): 554-561. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.241158>

24. Moore H.B. Fibrinolysis shutdown and hypofibrinolysis are not synonymous terms: The clinical significance of differentiating low fibrinolytic states. *Semin Thromb Hemost*. 2023; 49(5): 433-443. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758057>

25. Gue Y.X., Ding W.Y., Lip G.Y., Gorog D.A. Assessment of endogenous fibrinolysis in clinical practice using novel tests: Ready for clinical roll-out. *SN Applied Sciences*. 2021; 3(5): 524. <https://doi.org/10.1007/s42452-021-04517-4>

26. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: From research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(4): 652-662. <https://doi.org/10.1111/jth.13957>

27. Zheng Z., Mukhametova L., Boffa M.B., Moore E.E., Wolberg A.S., Urano T., et al. Assays to quantify fibrinolysis:

Strengths and limitations. Communication from the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2023; 21(4): 1043-1054. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.01.008>

28. Lisan T., de Groot P.G., Meijers J.C., Rosendaal F.R. Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. *Blood*. 2005; 105(3): 1102-1105. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3253>

29. Ząbczyk M., Ariëns R.A.S., Undas A. Fibrin clot properties in cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical practice. *Cardiovasc Res*. 2023; 119(1): 94-111. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad017>

30. Stanton K., Philippou H., Ariëns R.A. Ischaemic stroke, thromboembolism and clot structure. *Neuroscience*. 2024; 550: 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.02.024>

31. Tsantes A.G., Parastatidou S., Tsantes E.A., Bonova E., Tsante K.A., Mantzios P.G., et al. Sepsis-induced coagulopathy: An update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life (Basel)*. 2023; 13(2): 350. <https://doi.org/10.3390/life13020350>

32. Kohler H.P. Insulin resistance syndrome: Interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132(19-20): 241-252. <https://doi.org/10.4414/smw.2002.09856>

33. Flores B., Trivedi H.D., Robson S.C., Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci*. 2017; 3(3): 10.15761/JTS.1000182. <https://doi.org/10.15761/JTS.1000182>

34. Saeed Z., Sirolli V., Bonomini M., Gallina S., Renda G. Hallmarks for thrombotic and hemorrhagic risks in chronic kidney disease patients. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(16): 8705. <https://doi.org/10.3390/ijms25168705>

Конфликт интересов

Семинский И.Ж. является членом редакционного совета с мая 2022 г., научным редактором – с сентября 2025 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Информация об авторах

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

Егорова Ирина Эдуардовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры химии и биохимии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>

Conflict of interest

Seminsky I.Zh. has been a member of the editorial board since May 2022, scientific editor – since September 2025, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Information about the authors

Lyudmila O. Gutsol – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

Irina E. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Chemistry and Biochemistry, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

Серебrenникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

Дмитриева Людмила Аркадьевна – к.м.н., заведующий лабораторией клинической диагностики, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия.

Для переписки

Гуцол Людмила Олеговна, gutzol@list.ru

Igor Zh. Seminskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Evgenija V. Guzovskaja – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

Lyudmila A. Dmitrieva – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Diagnostics, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation.

Corresponding author

Liudmila O. Gutsol, gutzol@list.ru

Получена 16.05.2025
Принята 23.07.2025
Опубликована 10.09.2025

Received 16.05.2025
Accepted 23.07.2025
Published 10.09.2025

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-31-45>



СИНДРОМ ТАКОЦУБО. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ

Енисеева Е.С.

Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования», 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Синдром такоцубо – стресс-индуцированная кардиомиопатия, которая характеризуется обратимым поражением миокарда с транзиторной дисфункцией левого желудочка, изменениями на электрокардиограмме, сходными с острым коронарным синдромом. Рост числа зарегистрированных случаев определяет необходимость повышения информированности врачей о заболевании, возможностях различных методов диагностики для проведения дифференциального диагноза с острым коронарным синдромом, а также о тактике лечения.

Цель. Представить современные данные о патогенезе синдрома такоцубо, критериях диагностики, роли различных методов диагностики и дифференциальном диагнозе с острым коронарным синдромом, а также об особенностях лечения.

Результаты. В обзоре представлены данные литературы последних лет об эпидемиологии, патогенезе и диагностике синдрома такоцубо. Обсуждаются возможные патофизиологические механизмы развития заболевания. Описаны современные критерии диагностики, значимость различных методов диагностики, возможность сочетания синдрома такоцубо со стенотическими поражениями коронарных артерий. Обсуждаются возможные осложнения, такие как острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, нарушения ритма. Приведены критерии неблагоприятного прогноза. Представлены данные о рецидивах и возможные факторы, увеличивающие вероятность рецидива. В настоящее время отсутствуют основанные на доказательствах рекомендации по лечению синдрома такоцубо. Обсуждаются показания для бета-блокаторов, левосимендана, роль механической поддержки при кардиогенном шоке.

Заключение. Синдром такоцубо не является очень редким заболеванием. Применение современных методов диагностики позволяет установить диагноз. Течение и прогноз заболевания различны, необходимо выявление пациентов высокого риска. Лечение в острой фазе зависит от наличия осложнений. Необходимы рандомизированные исследования, доказывающие эффективность различных препаратов как в острую фазу, так и при длительном лечении.

Ключевые слова: синдром такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, острый коронарный синдром, микроваскулярная дисфункция

Для цитирования: Енисеева Е.С. Синдром такоцубо. Эпидемиология, механизмы развития, диагноз, лечение. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 31-45. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-31-45>

TAKOTSUBO SYNDROME. EPIDEMIOLOGY, MECHANISMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Elena S. Eniseeva

Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education, 664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Takotsubo syndrome is a stress-induced cardiomyopathy characterized by reversible myocardial damage with transient left ventricular dysfunction and electrocardiogram changes similar to acute coronary syndrome. The observed increase in reported cases of this syndrome. The growing number of reported cases determines the need to increase awareness of this condition, the possibilities of diagnostic methods for differential diagnosis with acute coronary syndrome, and treatment.

Aim. To present modern data of the pathogenesis of takotsubo syndrome, diagnostic criteria, the role of various diagnostic methods and differential diagnosis with acute coronary syndrome, and treatment features.

Results. The review presents recent literature data on the epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of takotsubo syndrome. Possible pathophysiological mechanisms of the disease are discussed. Modern diagnostic criteria, the role of various diagnostic methods, and the possibility of coexistence of takotsubo syndrome with coronary artery stenotic lesions are described. Complications such as acute heart failure, cardiogenic shock, and rhythm disturbances are discussed. The criteria of an unfavorable prognosis are given. Data on recurrence and possible factors that increase the likelihood of recurrent events are discussed. Currently, there are no evidence-based recommendations for the treatment of takotsubo syndrome. Indications for beta-blockers, levosimendan, and the role of mechanical support in patients with cardiogenic shock are discussed.

Conclusion. Takotsubo syndrome is not a very rare disease. The use of modern diagnostic methods makes it possible to establish a diagnosis. The course and prognosis of the disease vary, and it is necessary to identify high-risk patients. Treatment in the acute phase depends on the presence of complications. Randomized trials are needed to prove the effectiveness of various drugs both in the acute phase and in long-term treatment.

Key words: *takotsubo syndrome, stress-induced cardiomyopathy, acute coronary syndrome, microvascular dysfunction*

For citation: Eniseeva E.S. Takotsubo syndrome. Epidemiology, mechanisms, diagnosis and treatment. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 31-45. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-31-45>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром такоцубо (СТ) – стресс-индуцированная кардиомиопатия, которая характеризуется обратимым поражением миокарда с транзиторной дисфункцией левого желудочка, изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), сходными с острым коронарным синдромом. В последние годы отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев, что может быть связано с ростом информированности врачей о заболевании, в то же время возможна ошибочная диагностика инфаркта миокарда при отсутствии детальной интерпретации результатов дополнительных методов исследования. Увеличение объема информации о случаях СТ, анализ данных больших международных регистров привели к изменению критериев диагностики синдрома. В настоящее время наличие поражения коронарных артерий не позволяет исключить СТ. Большую роль в диагностике СТ играет магнитно-резонансная томография (МРТ). Не всегда заболевание имеет благоприятный прогноз, возможны осложнения, приводящие к летальному исходу. Возможны повторные случаи СТ. В литературе анализируются факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом.

ЦЕЛЬ

Анализ данных современной литературы об эпидемиологии, механизмах развития, роли различных триггеров, возможностях методов диагностики, особенностях лечения синдрома такоцубо.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, MEDLINE за период с 2020 по 2025 г. В единичных случаях использованы более ранние высокоинформативные публикации. Поиск проведен по ключевым словам “stress cardiomyopathy”, “cardiomyopathy takotsubo” и “takotsubo syndrome”.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Термин «синдром такоцубо» (СТ) был впервые введен, когда Н. Sato et al. опубликовали свой отчет о пяти случаях в японском медицинском справочнике в 1990 г. Первый случай в этой серии был зарегистрирован в 1983 г. у 64-летней женщины с острой болью в груди, характерной для инфаркта миокарда, с типичными для него ЭКГ-изменениями, но нормальными коронарными артериями и необычным видом левого желудочка с узкой шейкой и расширением верхушки во время систолы. Выраженные нарушения подвижности стенки левого желудочка, выявленные при вентрикулографии, исчезли через две недели [1].

В 2003 г. W.J. Desmet et al. представили первую серию случаев у европеоидов, используя термин «такоцубо» [2].

СТ получил своё название от японского слова, обозначающего ловушку для осьминога, из-за формы левого желудочка в конце систолы, и был описан в литературе под различными названиями – «синдром такоцубо», «синдром разбитого сердца», «синдром апикального баллонирования», «стресс-индуцированная кардиомиопатия». В отличие от других кардиомиопатий, СТ характеризуется проходящим нарушением сократимости стенки левого желудочка и имеет общие черты с острым коронарным синдромом [3].

Эпидемиология

Созданы крупные международные регистры InterTAK, GEIST, Шведский регистр коронарной ангиографии и ангиопластики (SCAAR), регистр Института сердца Шмидта, регистр RETAKO [4–9], в которые включены больные с синдромом такоцубо.

Частота данного синдрома зависит от того, в какой группе она оценивалась. В 2008 г. диагноз СТ установлен у 0,02 % от всех госпитализированных больных по информации общенациональной базы данных США [10]. За период с 2016 по 2020 г. из 7 219 004 взрослых пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, СТ диагностирован у 1,0 % [11]. Ежегодный рост частоты госпитализаций с СТ, по данным общенациональной базы данных США, от 335 случаев в 2006 г. до 21 265 случаев в 2014 г. может отражать рост заболеваемости СТ, но возможно также обусловлен лучшей осведомлённостью об этом синдроме [12]. Среди больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, диагноз СТ установлен у 4,6 % (13 из 280 пациентов) [13].

СТ чаще встречается у женщин, их доля составляет 69–99 % [3–7, 12–14]. Во всех регистрах преобладают лица старших возрастных групп, средний возраст – 61–72 года [7, 11–13, 15]; женщины старше, чем мужчины [14, 15, 16]. У женщин старше 55 лет вероятность развития СТ в 4,8 раза выше, чем у женщин моложе 55 лет [10]. Мужчин больше среди пациентов более молодого возраста [14–16].

Из 2098 пациентов, включённых в регистр InterTAK, 11,5 % составляют люди в возрасте до 50 лет, 56,9 % – от 51 до 74 лет и 31,6 % – в возрасте 75 лет и старше [15]. В регистре GEIST 2,3 % пациентов были в возрасте до 45 лет, 25,1 % – от 45 до 64 лет, 29,4 % – от 65 до 74 лет и 42,6 % – в возрасте ≥ 75 лет [16].

Описано 17 случаев СТ среди детей, средний возраст – $9,71 \pm 5,03$ года; 52,9 % составили девочки [17]. Исследователями регистра RETAKO зарегистрировано 54 случая СТ у детей. В данной группе преобладали мальчики [18].

По неясным причинам СТ относительно чаще встречается среди мужчин в Японии по сравнению

с Европой или США [19]. При сравнении групп, включавших 503 японских и 1670 европейских пациента с СТ, оказалось, что японские пациенты по сравнению с европейскими были старше, доля мужчин была больше. Физические триггеры у японских пациентов встречались чаще, чем у европейских. У японских пациентов чаще развивался кардиогенный шок в острой фазе, и наблюдалась более высокая госпитальная летальность [20]. При сравнении европеоидов и афроамериканцев с СТ в США последние были моложе, доля мужчин больше [12, 21]. Среди больных с СТ в США доля афроамериканцев мала, преобладают европеоиды [3, 11, 22].

Патогенез

Точные патогенетические механизмы СТ до конца не изучены, но имеются доказательства того, что симпатическая стимуляция играет центральную роль в его патогенезе. В большинстве случаев СТ провоцируется эмоциональным или физическим триггером или ассоциируется с состояниями, связанными с избытком катехоламинов (например, феохромоцитомой, нарушениями деятельности центральной нервной системы) и активацией определённых областей головного мозга [3].

Предлагается выделять первичный СТ, когда острые эпизоды вызываются стрессом, и вторичный, при развитии вследствие серьёзного физического заболевания или травмы [23].

Эмоциональный триггер наблюдается у 36–43 % пациентов с СТ [4, 5, 7, 16, 24], чаще у женщин [7, 9, 14, 25, 26]. При анализе типа эмоционального триггера оказалось, что чаще наблюдаются отрицательные эмоции («синдром разбитого сердца»), а «синдром счастливого сердца» при положительных эмоциях в качестве триггера является редким (1,5 %). Его частота выше в более молодом возрасте (до 45 лет) – 5,3 % vs. 1–2 % в старших возрастных группах [16], у мужчин чаще, чем у женщин [24].

Развитие СТ у женщин в постменопаузе, вероятно, связано с более низким уровнем эстрогенов [3, 22, 27, 28]. Активность симпатической нервной системы в состоянии покоя увеличивается с возрастом, что ведёт к повышенной симпатической стимуляции сердца и сосудов у пожилых людей. Эстрогены могут ослаблять реакцию на стресс у женщин до наступления менопаузы. Они являются важным регулятором функции эндотелия и вазомоторного тонуса и могут ослаблять вазоконстрикцию, опосредованную катехоламинами. Сочетание повышенного симпатического тонуса в состоянии покоя и нарушения вазомоторной функции может сделать пожилых женщин особенно восприимчивыми к СТ в периоды острого стресса [9].

Физические триггеры наблюдаются в 33–58 % случаев [4, 5, 7, 16], чаще у мужчин, чем у женщин [4, 9, 14, 25]. Физические триггеры – инсульт, транзиторная ишемическая атака, внутричерепные геморагии, эпилепсия, мигрень, обострение хронической

обструктивной болезни лёгких, пневмония, тромбоэмболия лёгочной артерии, желудочно-кишечные кровотечения, обострение болезни Крона, ущемление грыжи, феохромоцитомы, уросепсис, роды, маточное кровотечение, рак, химиотерапия, сепсис, перитонит, инфицированные раны, переломы, операции, анестезия, применение катехоламинов [23, 29, 30].

В период пандемии COVID-19 наблюдалось значительное увеличение частоты СТ среди пациентов, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром в двух клиниках Кливленда, в сравнении с периодом до пандемии (7,8 % vs. 1,5 %). У всех пациентов с СТ результаты тестирования на COVID-19 были негативными. Повышение уровня стресса и тревожности во время пандемии, а не прямое вирусное воздействие и последствия инфекции, являются более вероятными факторами, связанными с увеличением числа случаев СТ [31]. Однако в большом исследовании, включавшем 1 659 040 пациентов, госпитализированных с COVID-19, СТ наблюдался у 0,1 % больных, частота не отличалась от популяции без инфекции [32].

В регистре InterTAK острые лёгочные заболевания в качестве триггера СТ выявлены у 7 %, из них обострение хронической обструктивной болезни лёгких составило 48 %, острые респираторные инфекции – 24 %, респираторный дистресс синдром – 8,7 %, острая дыхательная недостаточность вследствие других лёгочных заболеваний – 9,7 % [33]. Тромбоэмболия лёгочной артерии также может быть триггером СТ [34].

Установлено, что у онкологических больных СТ встречается чаще, чем в популяции. Среди больных с СТ рак в качестве триггера наблюдается часто. Так, в трёх крупных международных регистрах частота рака составила: в регистре GEIST – 13 %, InterTAK – 17,3 %, RETAKO – 11,8 % [5, 8, 35]. При раке наблюдается сочетание обоих типов триггеров, в дополнение к повышенным эмоциональным нагрузкам, связанным с диагностикой рака, патофизиология рака и специфические методы лечения также могут иметь значение. Многие виды рака связаны как с повышенным симпатическим тонусом, так и с воспалением, что может увеличить риск развития СТ [19, 36]. Имеются наблюдения развития СТ во время противоопухолевой терапии, и 5-фторурацил был наиболее распространённым препаратом, о котором сообщалось более чем в трети случаев. У пациентов через несколько дней после начала противоопухолевого лечения развивался СТ (среднее время – 2 дня) [35, 37, 38].

Неврологические расстройства в качестве триггера в европейской когорте из 2301 пациента с СТ наблюдались у 17 %. Наиболее частыми были перенесённые цереброваскулярные нарушения (39 %), нейродегенеративные расстройства (30,7 %), мигрень (10 %), эпилепсия (9,5 %) и опухоли головного мозга (5 %) [37]. У 161 пациента из регистра

InterTAK (6,7 %) в качестве предшествующего пускового фактора было выявлено острое неврологическое расстройство с преобладанием по частоте судорожного синдрома, внутричерепного кровоизлияния и ишемического инсульта. В 87,3 % случаев время от появления неврологических симптомов до постановки диагноза СТ составляло менее 2 дней [35].

У 26–35 % пациентов триггер определить не удаётся [14, 15, 19, 25].

Точный патогенез СТ остаётся неизвестным. Большинство исследований посвящено изучению возможного влияния резкого повышения уровня катехоламинов [19, 22, 23].

Имеется ряд доказательств роли катехоламинов в патогенезе СТ:

- уровни катехоламинов в плазме крови значительно повышены у пациентов с СТ, до 3 раз превышая таковые у пациентов с инфарктом миокарда;
- нередко наблюдается развитие СТ у больных с феохромоцитомой;
- было показано, что ятрогенное введение катехоламинов (адреналина, добутамина) и агонистов β -адренорецепторов (сальбутамола) может вызывать СТ;
- симпатическая буря, связанная с субарахноидальным кровоизлиянием, является общепризнанной причиной СТ;
- повышенный уровень норадреналина в коронарном синусе свидетельствует об увеличении местного высвобождения катехоламинов эфферентными симпатическими нервами сердца [19, 22, 23].

Несмотря на хорошо установленную связь между катехоламинами и СТ, клинические исследования показали, что уровни катехоламинов в некоторых группах пациентов с СТ близки к нормальным [19, 22, 28].

В настоящее время признано, что, хотя адреналин является положительным инотропом при низких и умеренных концентрациях, при высоких концентрациях он оказывает отрицательное инотропное действие. В ответ на избыточную продукцию катехоламинов происходит переключение регуляторного $\beta 2AR$ G-белка со стимулирующего подтипа (Gs) на ингибирующий (Gi), что приводит к снижению сократимости миокарда [3, 22, 23]. Это воздействие, по-видимому, наиболее выражено в верхушечном миокарде, который обладает наибольшей плотностью бета-адренорецепторов [3, 19, 22, 23, 39].

Чрезмерная активация $\beta 1AR$ и $\beta 2AR$ высокими уровнями циркулирующих катехоламинов приводит к избыточному поступлению кальция в кардиомиоциты желудочков. Катехоламины снижают активность саркоплазматической Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазы 2a (SERCA2a), которая обеспечивает обратный захват ионов кальция в кардиомиоцитах. Результатом является перегрузка кардиомиоцитов кальцием [19, 22, 39].

Эндомиокардиальная биопсия выявила контрактуры кардиомиоцитов с участками некроза и воспа-

лительной инфильтрации в виде поясков (contraction band necrosis) у пациентов с СТ, а также с феохромоцитомой и субарахноидальным кровоизлиянием [23].

Имеются данные о роли воспаления при СТ [22, 23, 28, 30]. Нитрозативный стресс, вызванный образованием пероксинитрита, рассматривается как основной триггер воспаления миокарда при СТ. Катехоламины стимулируют образование свободного радикала оксида азота ($NO^{\cdot}$) и супероксид-аниона радикала ($O_2^{\cdot-}$) с последующим образованием аниона пероксинитрита ($ONOO^-$), который вызывает повреждение белков, нарушение функции митохондрий, истощение аденозинтрифосфата, воспаление в миокарде [28]. При СТ воспаление в миокарде подтверждается обнаружением инфильтрации макрофагами, изменением в распределении субпопуляций моноцитов и повышенным уровнем системных провоспалительных цитокинов [23, 40–43].

Изучалось влияние высоких доз катехоламинов на воспаление миокарда у крыс. Обнаружена нейтрофильная инфильтрация в первые 72 часа, затем в течение 3–5 дней – выявление макрофагов 1-го типа с сопутствующим воспалением, за которым следует рассасывание и восстановление сократительной функции [23]. Увеличение количества макрофагов провоспалительного типа M1 также наблюдалось в посмертных образцах сердец пациентов с СТ [23, 40].

Подтверждением участия воспалительной реакции при СТ было увеличение уровня интерлейкина-6, коррелирующее с нарушенной функцией левого желудочка при СТ. Более высокий уровень интерлейкина-1-Ra и sTIM-3 в коронарном синусе, чем в аорте подтверждает освобождение медиаторов миокардом [41].

Анализ данных МРТ и уровня цитокинов у пациентов с СТ показал наличие воспаления в миокарде и системного воспалительного ответа. Возможно хроническое воспаление, персистирующее после острой презентации СТ [40]. Как миокардиальный, так и системный уровни воспаления могут проявляться в виде снижения фракции выброса левого желудочка, более высокого уровня С-реактивного белка, более высокого нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и могут быть предикторами неблагоприятного прогноза при СТ [42]. Эндомиокардиальная биопсия у пациентов с СТ показывает наличие мононуклеарных инфильтратов [43].

Гипотеза о многососудистом коронарном спазме, возникающем в результате симпатической гиперактивации, была выдвинута в качестве потенциального механизма развития СТ. Известно, что психический стресс вызывает дисфункцию эндотелия через рецепторы эндотелина-A. Синдром Рейно и мигрень также были связаны с СТ, что является дополнительным доказательством важности вазомоторной дисфункции [22].

Микроваскулярная дисфункция коронарных артерий рассматривается как ключевой механизм раз-

вития СТ [14, 22, 44–46]. Было показано, что микроваскулярная дисфункция в острой фазе встречается почти у 80 % пациентов с СТ и более выражена при апикальном по сравнению со срединно-желудочковым фенотипом синдрома. Сопутствующие заболевания, а также гормональные и генетические факторы могут усиливать микроваскулярную дисфункцию во время острого стресса [44]. Степень микроваскулярной дисфункции коррелирует с уровнями натрийуретических пептидов и фракцией выброса левого желудочка, но не с высокочувствительным тропонином Т (hs-cTnT). У пациентов с более высокой степенью микроваскулярной дисфункции наблюдаются более выраженные нарушения сократимости левого желудочка [46].

Клинические признаки

Клинические проявления СТ сходны с острым коронарным синдромом [3, 4, 5, 22, 30, 35]. Наиболее частые симптомы – боль за грудиной (56–76 %), одышка (27–51,8 %). Синкопе наблюдается у 37 % [30]. У мужчин ангинозная боль встречается реже [19].

Диагностика

Электрокардиография

Наиболее частыми изменениями ЭКГ являются элевация ST (38–47 %) и инверсия Т (35–47 %), чаще всего в прекардиальных отведениях [4, 5, 35, 47].

Элевация ST, ограниченная отведениями II, III, aVF, не характерна для СТ [47]. Персистирующая элевация ST после 72 часов наблюдается у 19 % пациентов и ассоциируется с госпитальными осложнениями [30]. Инверсия зубца Т часто более выражена и в большем числе отведений, чем при остром коронарном синдроме [47, 48]. Она связана с наличием отёка миокарда и может сохраняться в течение нескольких месяцев даже после восстановления сократительной способности левого желудочка [30, 47]. Реципрокные изменения наблюдаются редко, что является дифференциальным признаком с острым коронарным синдромом с подъёмом ST [48]. Характерна депрессия ST в avR [28]. Одним из диагностических критериев InterTAK является отсутствие депрессии ST, за исключением отведения avR [4]. По некоторым данным, депрессия ST в других отведениях может регистрироваться в 7–10 % случаев [4, 5, 35].

Проводилась оценка ЭКГ у 104 пациентов с синдромом такоцубо с подъёмом ST на ЭКГ. У 94 % была типичная апикальная форма СТ. У 82 % подъём ST наблюдался в передних отведениях. Распространённый тип подъёма сегмента ST в отведениях от передней, нижней и боковой стенок чаще регистрировался при СТ по сравнению с инфарктом миокарда. На ранней стадии СТ патологический Q выявлялся с такой же частотой, как при инфаркте, однако затем он исчезал, что обусловлено обратимым

оглушением миокарда [48]. Низкий вольтаж QRS, вероятно, свидетельствует об отёке миокарда [47].

Другим важным признаком является удлинение интервала QTc [4, 49–51]. При сравнении ЭКГ при синдроме такоцубо и инфаркте миокарда с подъёмом ST удлинение QTc и инверсия Т чаще, а патологический Q реже выявлялись при СТ [4, 47].

Были проанализированы серийные ЭКГ (0–4-й день) у 27 пациентов с СТ и у 37 пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом ST в передних отведениях. Всем была проведена МРТ. При СТ в первый день реже регистрируется патологический Q в сравнении с инфарктом миокарда. В последующие дни при СТ отмечалась более выраженная инверсия Т. При СТ степень удлинения QTc с 1-го по 3-й день увеличивалась, тогда как при инфаркте – уменьшалась. У больных с СТ по сравнению с инфарктом миокарда наблюдался значительно больший отёк миокарда по результатам МРТ [49].

Интервал QTc был длиннее в группе больных с СТ с вовлечением правого желудочка, что, вероятно, связано с большим отёком миокарда [50].

Динамика интервала QTc имеет прогностическое значение. Было выявлено, что удлинение QTc после 72 часов наблюдается у 60 % пациентов. Динамическое удлинение QTc связано с лучшим прогнозом, тогда как удлинение QTc при госпитализации связано с увеличением риска повторной госпитализации при наблюдении [30].

T. Mir et al. (2020) провели метаанализ, включавший 220 пациентов с СТ и 870 больных с передним инфарктом миокарда с подъёмом ST, который показал, что при СТ реципрокные изменения наблюдаются реже, чем при переднем инфаркте миокарда, что соответствует данным других исследований. Однако не выявлено различий в частоте регистрации зубца Q и степени удлинения интервала QT [52].

ЭКГ-изменения могут зависеть от типа СТ. Было проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в ходе которого были проанализированы ЭКГ в трёх временных точках с момента появления симптомов (в течение первых 12 часов, через 48 часов и через 5–7 дней), и проведено сравнение между пациентами с типичным апикальным СТ ($n = 33$) и пациентами со средне-желудочковым СТ ($n = 27$). ЭКГ в первые 12 часов при апикальном типе СТ характеризуется подъёмом ST в отведениях V3–V6, тогда как при средне-желудочковом типе наблюдалась депрессия ST в нижнелатеральных отведениях. Через 48 часов наиболее значимым изменением была инверсия зубца Т, которая была более распространённой и глубокой при апикальном типе, при этом наиболее выраженная глубина отрицательного зубца Т, превышающая 3 мм, наблюдалась в отведениях V3–V5; при средне-желудочковом типе инверсия зубца Т была в меньшем количестве отведений и меньшей глубины, при этом отрицательные зубцы Т достигали не более 1 мм в отведениях I, aVL и V2. Интервал QTc был увеличен в обеих группах

через 48 часов, это удлинение было более выраженным при апикальном СТ, чем при средне-желудочковом типе. Через 5–7 дней ЭКГ-показатели вернулись к исходному уровню [53].

В редких случаях пациенты с СТ могут иметь нормальную ЭКГ [38, 54].

Биомаркеры

При СТ уровень тропонина повышен, однако пиковые значения значительно ниже по сравнению с классическим инфарктом миокарда в связи с небольшим объёмом некроза или его отсутствием. Высокий уровень тропонина при поступлении является предиктором худшего исхода в стационаре. Выраженные нарушения региональной сократимости не соответствуют незначительному повышению биомаркеров повреждения миокарда, что, вероятно, отражает обратное повреждение миокарда [30, 47].

СТ часто ассоциируется со значительным повышением плазменных уровней натрийуретических пептидов – BNP и NT-proBNP, – достигающих своего пика примерно через 24–48 часов после появления симптомов, что отражает регионарную дисфункцию левого желудочка. Постепенное возвращение натрийуретических пептидов к нормальным уровням происходит в течение следующих нескольких месяцев. Степень повышения натрийуретических пептидов коррелирует с уровнем норметанефрина, концентрацией С-реактивного белка (что позволяет предположить, что высвобождение натрийуретических пептидов может быть, по крайней мере частично, вызвано воспалением) и систолической дисфункцией левого желудочка [47].

Проведён метаанализ, включавший 3933 пациента с острым коронарным синдромом и 1625 с СТ. Сравнение двух групп показало более высокий уровень тропонина при остром коронарном синдроме, что отражает большую степень необратимого повреждения миокарда [55]. Уровень BNP сравнивался у 570 пациентов с СТ и у 575 с острым коронарным синдромом. Более высокий BNP у больных с СТ обусловлен повышением давления наполнения левого желудочка, который внезапно утратил свою сократительную функцию, региональными нарушениями движения стенок левого желудочка и прямым катехоламин-индуцированным высвобождением натрийуретических пептидов [55].

Однако тестирование только на натрийуретические пептиды не обладает достаточной специфичностью, чтобы надёжно дифференцировать синдром такоубо от инфаркта миокарда, особенно у пациентов с обширными инфарктами, при которых натрийуретические пептиды также могут быть очень высокими. Учитывая противоположные закономерности изменений при СТ (более низкий уровень тропонина, более высокий уровень натрийуретических пептидов) по сравнению с инфарктом миокарда, соотношение натрийуретические пептиды/тропонин у пациентов с СТ значительно повышено и облада-

ет более высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики СТ и дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда [55, 56].

Эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является методом визуализации первой линии для обследования пациентов с СТ. ЭхоКГ позволяет определить распределение зон нарушенной сократимости, которые не соответствуют зоне кровоснабжения одной определённой коронарной артерией, установить анатомический вариант. При апикальной форме верхушечные сегменты миокарда диффузно акинетичны, в то время как базальные сегменты гиперкинетичны. При срединно-желудочковой форме акинезия ограничена средними сегментами, в то время как верхушечные сегменты являются нормальными или лишь слегка гипокинетичными. Другие редкие формы (например, базальную или очаговую) трудно с уверенностью диагностировать только с помощью ЭхоКГ [22, 30, 47, 54, 57].

Неапикальные типы СТ наблюдаются в 25–30 % случаев, возможно частота выявления этих форм будет увеличиваться в связи с ростом осведомлённости об атипичных формах СТ [58]. Базальный вариант часто встречается у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, феохромоцитомой и при применении катехоламинов. Средне-желудочковый тип чаще наблюдается при острых лёгочных заболеваниях в качестве триггера [3, 58].

Вовлечение правого желудочка обычно определяется по выраженному акинезу или дискинезии, локализующейся в верхушечных и/или средних сегментах правого желудочка (бивентрикулярное баллонирование) с сохранением сократимости базальных сегментов [51, 57, 58]. Частота поражения правого желудочка при СТ в регистре GEIST составила 11 % [51].

Спонтанное восстановление функции миокарда должно контролироваться при повторной ЭхоКГ во время острой фазы [57].

Эхокардиографические показатели диастолической дисфункции (соотношение E/e'), следует оценивать на ранней стадии, чтобы выявить пациентов с более высоким риском развития острой сердечной недостаточности. Учитывая, что диастолическая дисфункция также является обратимой, снижение соотношения E/e' может быть использовано в качестве дополнительного показателя восстановления функции левого желудочка [57].

Динамическая обструкция выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ), определяемая как градиент в ВОЛЖ > 25 мм рт. ст., является результатом усиления сокращения базальных сегментов с асимметричной гипертрофией межжелудочковой перегородки. Её распространённость при СТ варьирует от 7 до 25 % [54, 57, 59, 60]. Оценка градиента давления позволяет оценить тяжесть обструкции и её уменьшение в динамике [14, 57–59]. Гради-

ент более 50 мм рт. ст. свидетельствует о гемодинамически значимой обструкции [59]. Обструкция ВОЛЖ часто сопровождается митральной регургитацией вследствие передне-систолического движения передней створки митрального клапана [54, 59].

ЭхоКГ позволяет выявить тромбоз левого желудочка, который наблюдается у 1–2 % пациентов с СТ и примерно в трети случаев может привести к инсульту или системной эмболии [14, 57, 58]. Контрастная ЭхоКГ может быть использована для улучшения выявления желудочковых тромбов [30].

Разрыв свободной стенки левого желудочка или межжелудочковой перегородки является очень редким (< 1 %) опасным для жизни осложнением с высокой смертностью из-за кардиогенного шока и/или тампонады сердца. Экстренная ЭхоКГ при наличии явной гемодинамической нестабильности позволяет установить диагноз [57].

Низкая фракция выброса левого желудочка, высокое соотношение E/e' , обратимая митральная регургитация средней и тяжёлой степени тяжести и возраст ≥ 75 лет независимо коррелировали с основными неблагоприятными исходами (острой сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком и госпитальной летальностью) [54].

Коронарография

Коронарография играет решающую роль в диагностике СТ, особенно в случаях с подъёмом сегмента ST [3, 22, 30, 57, 61]. Первоначальная диагностика СТ включает коронарографию и левожелудочковую вентрикулографию, которая в типичных случаях выявляет акинезию верхушечных и средних сегментов левого желудочка и гиперкинез базальных сегментов. При коронарографии у пациентов могут быть обнаружены либо нормальные коронарные артерии, либо степень атеросклероза, которая не соответствует степени дисфункции левого желудочка [22], а также локализации [30].

Сопутствующие поражения коронарных артерий могут наблюдаться примерно у 10–64 % пациентов с СТ [5, 6, 57, 61], у 43 % – выявляются необструктивные поражения [61].

В критерии диагноза СТ клиники Мэйо включалось отсутствие обструктивных поражений коронарных артерий или ангиографически очевидного разрыва бляшки [22]. В настоящее время применяются диагностические критерии InterTAK, в которых обструктивные поражения коронарных артерий не являются критерием исключения СТ, при этом зоны нарушения сократимости левого желудочка обычно выходят за пределы стенозированного эпикардального сосуда [3, 22, 30, 57, 58].

У пациентов с СТ могут выявляться гемодинамически значимые стенозы. Передняя нисходящая артерия поражается в наибольшей степени, однако возможно также наличие других поражённых коронарных сосудов или вовлечение нескольких сосудов [62]. Среди 2898 пациентов с СТ сопутствующая

коронарная патология была выявлена у 26,9 %: поражение одного сосуда – у 13,59 %, двух сосудов – у 7,23 %, трёх сосудов – у 5,48 %, поражение ствола левой коронарной артерии – у 0,66 % [6].

В исследовании, проведённом L.C. Napp et al. (2020), среди 1016 пациентов, которые соответствовали диагностическим критериям InterTAK, наблюдалась высокая частота поражения коронарных артерий (64,2 %). У 23 % коронарные стенозы превышали 50 %; у некоторых из них наблюдалась острая коронарная окклюзия. Это имеет решающее значение, поскольку неполное понимание того, как сосуществуют обструктивные и необструктивные поражения коронарных артерий с СТ, может значительно затруднить диагностику СТ [61].

Сопутствующие поражения коронарных артерий являются независимым предиктором неблагоприятных событий (кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, 30-дневная смертность) [6].

Вентрикулография позволяет исследовать движение стенки левого желудочка и его связь с анатомией и патологией коронарных артерий, дифференцировать СТ от переднего инфаркта миокарда с подъёмом ST [30, 57, 58]. Признак «апикального соска», очень маленькая зона верхушки левого желудочка с сохранённой сократительной способностью, был описан при вентрикулографии примерно у 30 % пациентов с апикальным типом СТ и отличает СТ от переднего инфаркта миокарда с подъёмом ST [30, 57]. У пациентов со средне-желудочковым вариантом систолическое сокращение верхушки может привести к появлению признака «ястребиного клюва» при вентрикулографии. Учитывая обратимость нарушений локальной сократимости, вентрикулографию следует проводить всем пациентам с подозрением на СТ в ранние сроки [57].

Компьютерная томографическая ангиография

Компьютерная томографическая ангиография может быть альтернативой коронарографии у пациентов с внутричерепными гемorragиями, тяжёлым септическим шоком и злокачественными новообразованиями на поздних стадиях, когда инвазивная коронарография не может быть выполнена [22, 57].

Магнитно-резонансная томография

Определение характеристик ткани миокарда является основным преимуществом МРТ благодаря его способности отличать обратимое повреждение миокарда (отёк/воспаление) от необратимого (фиброз/некроз). Отсутствие позднего усиления с отсроченным контрастированием гадолинием в областях левого желудочка с нарушенной сократимостью, которое определяется как диагностический критерий СТ, позволяет проводить дифференциальный диагноз с инфарктом миокарда и миокардитом [3, 30, 39, 47, 57, 58]. В то же время некоторые исследования показали, что позднее накопление гадолиния может возникать и при СТ. В то время как у пациентов с инфар-

ктом миокарда имеются признаки очагового субэндокардиального или трансмурального распространения накопления контрастного вещества, у пациентов с миокардитом обычно наблюдается накопление гадолиния субэпикардиально, у пациентов с СТ в острой фазе контрастирование с гадолинием с трансмуральным распространением в местах соединения дискретического и гиперконтрактильного сегментов [22].

МРТ является предпочтительным методом оценки состояния правого желудочка [47]. По мере того, как МРТ-визуализация становится всё более распространённой, различные исследования показали вовлечение правого желудочка в 26–33 % случаев СТ [22].

При СТ нарушения сократимости апикальных, срединно-желудочковых или базальных сегментов и отёк миокарда являются обратимыми, что может быть оценено при повторном исследовании [22, 57]. МРТ также полезна для выявления осложнений, неочевидных при других методах визуализации (например, тромбов левого желудочка), особенно в острой фазе [22, 39, 57].

Диагностические критерии

Для диагноза СТ предложена диагностическая шкала InterTAK (InterTAK Diagnostic Score) [4].

1. Женский пол – 25 баллов.
2. Эмоциональный стресс – 24 балла.
3. Физический стресс – 13 баллов.
4. Отсутствие депрессии ST на ЭКГ (кроме отведения aVR) – 12 баллов.
5. Психические нарушения – 11 баллов.
6. Неврологические нарушения – 9 баллов.
7. Удлинение QT – 6 баллов.

Вероятность СТ при сумме баллов > 50 – высокая, при сумме баллов 31–50 – умеренная, при сумме < 31 – низкая [4].

Данная система полезна при первичной оценке и проведении дифференциального диагноза с острым коронарным синдромом. Все параметры доступны, что позволяет легко оценить вероятность диагноза СТ при поступлении [4].

При получении дополнительной информации после обследования вновь оценивается вероятность диагноза с использованием диагностических критериев InterTAK (InterTAK Diagnostic Criteria, 2018) [3]:

1. Преходящая дисфункция левого желудочка (гипокинезия, акинезия или дискинезия) в виде баллонирования верхушки или аномалий движения срединного, базального отделов желудочка или локальных участков. Может присутствовать поражение правого желудочка. Регионарные нарушения движения стенки обычно распространяются за территорию кровоснабжения одного эпикардиального сосуда; однако в редких случаях регионарные нарушения движения стенки могут быть на территории одной коронарной артерии (очаговая форма СТ).

2. Наличие предшествующего эмоционального, физического или комбинированного триггера, но это необязательно.

3. Неврологические расстройства (например, субарахноидальное кровоизлияние, инсульт/транзиторная ишемическая атака или судороги), а также феохромоцитомы могут быть триггерами СТ.

4. Новые изменения на ЭКГ (подъём сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T и удлинение интервала QTc); однако в редких случаях ЭКГ не изменяется.

5. Уровни сердечных биомаркеров (тропонина и креатинкиназы) в большинстве случаев умеренно повышены; часто наблюдается значительное повышение уровня натрийуретических пептидов.

6. Выраженные поражения коронарных артерий не противоречат диагнозу.

7. У пациентов нет признаков инфекционного миокардита.

8. В основном страдают женщины в постменопаузе.

Осложнения и рецидивы

Хотя ранее СТ считался доброкачественным заболеванием, при нём возможны осложнения (кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, тяжёлые нарушения ритма, тромбоз) [38, 47]. Кардиогенный шок является основной причиной смерти при СТ. Его частота, по имеющимся данным, колеблется от 1 до 25 % [5, 6, 11, 63]. В регистре RETAKO кардиогенный шок наблюдался у 25,9 % больных, чаще у мужчин, чем у женщин. Среди больных с кардиогенным шоком госпитальная летальность составила 13,3 % [63]. В Шведском регистре сопутствующая ишемическая болезнь сердца увеличивала риск кардиогенного шока в 2,4 раза [6]. Кардиогенный шок является серьёзным осложнением СТ, возникающим в результате различных механизмов, включая снижение сократимости [63, 64], поражение правого желудочка [47, 51, 64], обструкцию выходного отдела левого желудочка [38, 64] и острую митральную регургитацию [47]. Раннее и точное выявление основного механизма с помощью ЭхоКГ имеет решающее значение для выбора наиболее подходящего подхода к лечению. Имеется сильная корреляция между снижением фракцией выброса левого желудочка и развитием кардиогенного шока [64]. Обструкция выходного отдела левого желудочка ассоциируется с развитием кардиогенного шока [59, 64].

Опасные для жизни желудочковые аритмии, такие как пируэтная желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, встречаются в 3,0–8,6 % случаев и являются частой причиной смерти. Желудочковые аритмии чаще всего возникают в подострой фазе (на 2–4-й день пребывания в стационаре) и коррелируют с распространённой инверсией зубца T, удлинением QTc > 500 мс, более низкой фракцией выброса левого желудочка [22, 47, 65].

Впервые возникшая пароксизмальная или персистирующая фибрилляция предсердий встречается у 4,7 %, дисфункция синусового узла – у 1,3 %, атрио-

вентрикулярная блокада – у 2,9 %, что, скорее всего, связано с нервно-вегетативным дисбалансом [47].

Частота летальных исходов при СТ составляет 6 на 100 пациенто-лет [38]. Внесердечными предикторами неблагоприятного прогноза являются мужской пол, физический триггер, острые неврологические нарушения. Кардиальные предикторы – высокий уровень тропонина (более 10 верхних границ нормы), высокий уровень натрийуретических пептидов, фракция выброса менее 45 %, умеренная и тяжёлая митральная регургитация, вовлечение правого желудочка [38].

Была разработана шкала для оценки риска смерти, которая включает коварианты, тесно связанные с прогнозом, с определением балльной оценки каждого фактора (InterTAK Prognostic Score): СТ, связанный с неврологическими расстройствами – 15 баллов; СТ, связанный с физическим триггером, заболеваниями или процедурами – 9 баллов; возраст > 70 лет – 8 баллов; систолическое артериальное давление < 119 мм рт. ст. при поступлении – 7 баллов; фракция выброса левого желудочка ≤ 45 % при поступлении – 6 баллов; сахарный диабет – 6 баллов; мужской пол – 6 баллов; частота сердечных сокращений при поступлении > 94 ударов в минуту – 4 балла; отсутствие определённого провоцирующего фактора – 3 балла.

Были выделены группы низкого риска (сумма баллов ≤ 15), умеренного риска (15–22 балла), высокого (23–28 баллов) и очень высокого риска (≥ 29 баллов) [66].

При СТ возможны рецидивы [38, 47, 67–70], иногда два и более [68–70]. Время возникновения рецидива – от 30 дней до 18 лет [38, 67, 69]. Рецидив может быть в той же зоне, которая вовлекалась во время первого события, другая область вовлекается в 20–30 % случаев [38, 47].

Из 88 пациентов с подтверждённым диагнозом СТ из Регистра института сердца Шмидта Седарс-Синайского медицинского центра повторные случаи были зарегистрированы у 15 (17 %), у 3 пациентов было два повторных события, у 2 – три. У 9 из 15 пациентов с рецидивом нарушения сократимости наблюдались в другой области. У 7 человек триггер повторного события отличался от первого. Одним из возможных объяснений различной локализации при первом и повторном событии является микроваскулярная дисфункция на различной территории [67]. По данным регистра RETAKO, повторные события зарегистрированы у 4 % пациентов, 2 (0,02 %) пациента имели два эпизода рецидивов. Пациенты с повторным событием чаще не имели триггера при рецидиве [68].

В исследовании, включавшем 435 пациентов, повторные случаи СТ наблюдались у 14 (3,2 %) пациентов в сроки от 30 до 1608 дней. При сравнении с группой больных без рецидивов, не выявлено различий по возрасту, полу, частоте триггеров, данным коронарографии, типам СТ. У пациентов с рециди-

вом 30-дневная сердечно-сосудистая смертность была в 5,9 раза выше, чем у пациентов без рецидива. Две трети пациентов с рецидивом умерли от кардиогенного шока, у остальных наступила внезапная сердечная смерть [69].

Анализ данных одного центра США за период с 2001 по 2022 г. показал, что 1,8 % пациентов отмечались два и более повторных события. Пациенты с двумя и более рецидивами – чаще молодые женщины с эмоциональным триггером, частым наличием сопутствующих психиатрических заболеваний и частым употреблением отпускаемых по рецепту психотропных препаратов. У 2 пациентов было по 5 повторных случаев СТ. Более низкая фракция выброса и более высокий уровень тропонина позволяют предположить более тяжёлое повреждение во время индексного события. У 90 % пациентов с повторными рецидивами была диагностирована депрессия/тревожность [70].

Рандомизированных исследований для оценки того, какие препараты могут быть эффективны для предотвращения или уменьшения тяжести рецидива не проводилось. В регистре InterTAK не было выявлено преимуществ бета-блокаторов для предотвращения рецидива СТ. По данным большого мета-анализа, бета-блокаторы и комбинация бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента также не влияли на риск рецидивов [71].

Лечение

В настоящее время нет завершённых рандомизированных исследований, доказывающих эффективность различных препаратов при СТ. Лечение в острой фазе СТ зависит от наличия и тяжести осложнений.

Нет доказательств влияния раннего применения бета-блокаторов на прогноз. Показанием для короткодействующих бета-блокаторов (эсмолол) является обструкция выходного отдела левого желудочка [22, 39, 72].

При кардиогенном шоке применение катехоламинов может увеличить нарушения гемодинамики и ухудшить прогноз [39, 72]. Ассоциацией сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов рекомендовано избегать приёма катехоламинов или отменить их, если были назначены ранее [54]. Левосимендан применяется у пациентов с СТ с нарушением систолической функции без обструкции выходного отдела левого желудочка и с систолическим артериальным давлением ≥ 90 мм рт. ст. [22, 39, 72]. Механическая поддержка должна применяться на ранней стадии кардиогенного шока [22, 72].

При желудочковой тахикардии применяется магнезии сульфат и/или короткодействующие бета-блокаторы или электрическая кардиоверсия. В связи с высокой частотой удлинения QT необходима его оценка перед применением амиодарона и соталола. Антидепрессанты, антибиотики, удлиняющие QTс, должны быть отменены. При пируэтной желудочко-

вой тахикардии на фоне удлинённого QTc показан эсмолол или стимуляция при сопутствующей брадикардии [22, 72].

При выявлении тромба необходимы оральные антикоагулянты [22, 39, 72].

Проведён анализ выживаемости в течение 31 месяца среди 2453 пациентов с СТ, включённых в регистр GEIST. 68 % получали препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II). Отмечалось снижение смертности у больных с фракцией выброса менее 40 % во время острого эпизода и у пациентов с сахарным диабетом [73].

Влияние длительного лечения бета-блокаторами на прогноз оценивалось у 2853 пациентов с СТ при наблюдении в течение 2,6 года после острого эпизода. 17 % умерло, 3,4 % имели рецидивы. 74,5 % пациентов получали бета-блокаторы после выписки. Бета-блокаторы снижали риск смерти на 29 % (отношение риска: 0,71; 95%-й доверительный интервал: 0,55–0,90), но не оказывали влияния на частоту рецидивов [74].

В настоящее время проводятся несколько рандомизированных исследований: BROKEN-SWEETHEART, NACRAM, CIT [75–77]. BROKEN-SWEETHEART позволит оценить влияние аденозина на восстановление сократимости левого желудочка в острой фазе, а также эффективность антикоагулянтной терапии для предотвращения тромбоэмболических осложнений при СТ [75]. NACRAM проводит оценку влияния внутривенного введения N-ацетилцистеина с последующим приёмом рамиприла в течение 12 недель на уменьшение отёка миокарда, улучшение систолической функции левого желудочка, качество жизни и маркеры воспаления [76]. CIT исследует влияние болюсного введения циклоспорина при СТ высокого риска на повреждение миокарда, внутрибольничные осложнения, прогноз [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром такоцубо – заболевание, которое не является очень редким. Частота зарегистрированных случаев зависит от правильной диагностики. Увеличение осведомлённости о заболевании, знания об атипичных формах, признаках, позволяющих провести дифференциальный диагноз с острым коронарным синдромом, применение современных методов диагностики являются необходимыми условиями для диагноза синдрома. Выявление стенотических поражений коронарных артерий не является критерием исключения синдрома такоцубо. Течение и прогноз заболевания различны, необходимо выявление пациентов высокого риска. Лечение в острой фазе зависит от наличия осложнений, таких как кардиогенный шок, обструкция выходного отдела левого желудочка, нарушения ритма. Необ-

ходимы рандомизированные исследования, доказывающие эффективность различных препаратов как в острую фазу, так и при длительном лечении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sato H. Takotsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. *Clinical aspect of myocardial injury: From ischemia to heart failure*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co; 1990: 56-64. (In Japanese).
2. Desmet W.J., Adriaenssens B.F., Dens J.A. Apical ballooning of the left ventricle: First series in white patients. *Heart*. 2003; 89(9): 1027-1031. <https://doi.org/10.1136/heart.89.9.1027>
3. Ghadri J.-R., Wittstein I.S., Prasad A., Sharkey S., Dote K., Akashi Y.J., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018; 39(22): 2032-2046. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>
4. Ghadri J.R., Cammann V.L., Jurisic S., Seifert B., Napp L.C., Diekmann J., et al. A novel clinical score (Inter-TAK Diagnostic Score) to differentiate Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: Results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(8): 1036-1042. <https://doi.org/10.1002/ejhf.683>
5. Arcari L., Musumeci M.B., Stiermaier T., El-Battrawy I., Möller C., Guerra F., et al. Incidence, determinants and prognostic relevance of dyspnea at admission in patients with Takotsubo syndrome: Results from the international multicenter GEIST registry. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 13603. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70445-9>
6. Redfors B., Jha S., Thorleifsson S., Jernberg T., Angerås O., Frobert O., et al. Short- and long-term clinical outcomes for patients with Takotsubo syndrome and patients with myocardial infarction: A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(17): e017290. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.017290>
7. Obrutu O., Maughan J., Tjoe B., Herscovici R., Moy P., Rojas N., et al. Smidt Heart Institute Takotsubo Registry – Study design and baseline characteristics. *Am Heart J Plus*. 2022; 13: 100086. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100086>
8. Núñez-Gil I.J., Vedia O., Almendro-Delia M., Raposeiras-Roubín S., Sionis A., Martín-García A.C., et al. Takotsubo syndrome and cancer, clinical and prognostic implications, insights of RETAKO. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155(12): 521-528. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.01.033>
9. Arcari L., Nunez-Gil I.J., Stiermaier T., El-Battrawy I., Guerra F., Novo G., et al. Gender differences in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79(21): 2085-2093. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.366>
10. Deshmukh A., Kumar G., Pant S., Rihal C., Murugiah K., Mehta J.L. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012; 164(1): 66e1-71.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.020>
11. Agrawal A., Bhagat U., Yesilyaprak A., Bayat A., Sawhney A., Arockiam A.D., et al. Contemporary charac-

teristics, outcomes and novel risk score for Takotsubo cardiomyopathy: A national inpatient sample analysis. *Open Heart*. 2024; 11(2): e002922. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2024-002922>

12. Zaghloul R., Dey A.K., Desale S., Barac A. Racial differences in Takotsubo cardiomyopathy outcomes in a large nationwide sample. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(3): 1056-1063. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12664>

13. Doyen D., Moschietto S., Squara F., Mocerì P., Hyvernat H., Ferrari E., et al. Incidence, clinical features and outcome of Takotsubo syndrome in the intensive care unit. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020; 113(3): 176-188. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.11.005>

14. Giubilato S., Francese G.M., Manes M.T., Rossini R., Della Bona R., Gatto L., et al. Takotsubo syndrome and gender differences: Exploring pathophysiological mechanisms and clinical differences for a personalized approach in patient management. *J Clin Med*. 2024; 13(16): 4925. <https://doi.org/10.3390/jcm13164925>

15. Cammann V.L., Szawan K.A., Stähli B.E., Kato K., Budnik M., Wischniewsky M., et al. Age-related variations in Takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(16): 1869-1877. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.057>

16. El-Battrawy I., Santoro F., Núñez-Gil I.J., Pätz T., Arcari L., Abumayyaleh M., et al. Age-related differences in Takotsubo syndrome: Results from the multicenter GEIST Registry. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13(4): e030623. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030623>

17. Topal Y., Topal H., Dogan C., Tiryaki S.B., Biteker M. Takotsubo (stress) cardiomyopathy in childhood. *Eur J Pediatr*. 2020; 179(4): 619-625. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03536-z>

18. Vazirani R., Rodríguez-González M., Castellano-Martínez A., Andrés M., Uribarri A., Corbí-Pascual M., et al. Pediatric Takotsubo cardiomyopathy: A review and insights from a National Multicentric Registry. *Heart Fail Rev*. 2024; 29(4): 739-750. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10394-x>

19. Omerovic E., Citro R., Bossone E., Redfors B., Backs J., Bruns B., et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome – a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology – Part 1: Overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24(2): 257-273. <https://doi.org/10.1002/ehf2.2400>

20. Imori Y., Kato K., Cammann V.L., Szawan K.A., Wischniewsky M., Dreiding S., et al. Ethnic comparison in takotsubo syndrome: Novel insights from the International Takotsubo Registry. *Clin Res Cardiol*. 2022; 111(2): 186-196. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01857-4>

21. Duong C.N., Bui Q.V.P., Duong T., Phan D.Q., Mazur J., Chung E., et al. Racial disparities in clinical outcomes of Takotsubo cardiomyopathy: An analysis of the National Inpatient Sample 2006 to 2018. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13(15): e034264. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.034264>

22. Salamanca J., Alfonso F. Takotsubo syndrome: Unravelling the enigma of the broken heart syndrome? – A narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2023; 13(6): 1080-1103. <https://doi.org/10.21037/cdt-23-283>

23. Lyon A.R., Citro R., Schneider B., Morel O., Ghadri J.R., Templin C., et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(7): 902-921. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.060>

24. Stiermaier T., Walliser A., El-Battrawy I., Pätz T., Mezger M., Rawish E., et al. Happy heart syndrome: Frequency, characteristics, and outcome of Takotsubo syndrome triggered by positive life events. *JACC Heart Fail*. 2022; 10(7): 459-466. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.02.015>

25. Maskoun W., Alqam B., Habash F., Gheith Z., Sawada S.G., Vallurupalli S. Sex differences in stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *CJC Open*. 2022; 5(2): 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2022.11.012>

26. Ouaddi S., Keirns N.G., Lee S.Y., Dunsiger S., Gathright E., Burg M., et al. Psychological factors and blood pressure responses to acute stress in women with Takotsubo syndrome: An exploratory study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2025; 24(3): 434-443. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvae148>

27. Adu-Amankwaah J. “Happy heart” versus “broken heart” syndrome: The 2 faces of Takotsubo syndrome similarities and differences. *JACC Heart Fail*. 2022; 10(7): 467-469. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.02.016>

28. Yalta K., Madias J.E., Kounis N.G., Y-Hassan S., Polovina M., Altay S., et al. Takotsubo syndrome: An International Expert Consensus report on practical challenges and specific conditions (Part-1: Diagnostic and therapeutic challenges). *Balkan Med J*. 2024; 41(6): 421-441. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-9-98>

29. Yalta K., Madias J.E., Kounis N.G., Y-Hassan S., Polovina M., Altay S., et al. Takotsubo syndrome: An International Expert Consensus report on practical challenges and specific conditions (Part-2: Specific entities, risk stratification and challenges after recovery). *Balkan Med J*. 2024; 41(6): 442-457. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-9-99>

30. Rawish E., Stiermaier T., Santoro F., Brunetti N.D., Eitel I. Current knowledge and future challenges in Takotsubo syndrome: Part 1 – Pathophysiology and diagnosis. *J Clin Med*. 2021; 10(3): 479. <https://doi.org/10.3390/jcm10030479>

31. Jabri A., Kalra A., Kumar A., Alameh A., Adroja S., Bashir H., et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the Coronavirus Disease 2019 pandemic. *JAMA Network Open*. 2020; 3(7): e2014780. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.14780>

32. Davis M.G., Bobba A., Majeed H., Bilal M.I., Nasrullah A., Ratmeyer G.M., et al. COVID-19 with stress cardiomyopathy mortality and outcomes among patients hospitalized in the United States: A propensity matched analysis using the National Inpatient Sample Database. *Curr Probl Cardiol*. 2023; 48(5): 101607. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101607>

33. Kato K., Cammann V.L., Napp L.C., Szawan K.A., Micek J., Dreiding S., et al. Prognostic impact of acute pulmonary triggers in patients with takotsubo syndrome: New insights from the International Takotsubo Registry. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(3): 1924-1932. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13165>

34. Li P., Wang Y., Liang J., Zuo X., Li Q., Sherif A.A., et al. Takotsubo syndrome and respiratory diseases: A sys-

tematic review. *Eur Heart J Open*. 2022; 2(2): oeac009. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac009>

35. Cammann V.L., Scheitz J.F., von Rennenberg R., Jäncke L., Nolte C.H., Szawan K.A., et al. Clinical correlates and prognostic impact of neurologic disorders in Takotsubo syndrome. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 23555. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01496-9>

36. Tini G., Arcari L., Mistrulli R., Follesa F., Cianca A., Sclafani M., et al. A contemporary update on cancer and takotsubo syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2024; 10: 1301383. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1301383>

37. Santoro F., Núñez Gil I.J., Arcari L., Vitale E., Martino T., El-Battrawy I., et al. Neurological disorders in Takotsubo syndrome: Clinical phenotypes and outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13(4): e032128. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032128>

38. Cammann V.L., Würdinger M., Ghadri J.R., Templin C. Takotsubo syndrome: Uncovering myths and misconceptions. *Curr Atheroscler Rep*. 2021; 23(9): 53. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00946-z>

39. Matta A.G., Carrié D. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and principles of management of Takotsubo cardiomyopathy: A review. *Med Sci Monit*. 2023; 29: e939020. <https://doi.org/10.12659/MSM.939020>

40. Wilson H.M., Cheyne L., Brown P.A.J., Kerr K., Hannah A., Srinivasan J., et al. Characterization of the myocardial inflammatory response in acute stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2018; 3(6): 766-778. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.08.006>

41. Solberg O.G., Aaberge L., Bosse G., Ueland T., Gullestad L., Aukrust P., et al. Microvascular function and inflammatory activation in takotsubo cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2023; 10(5): 3216-3222. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14461>

42. Ahn H.J., Kang J., Lee S.R., Park J.J., Lee H.Y., Choi D.J., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of in-hospital complications and overall mortality in Takotsubo syndrome preceded by physical triggers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023; 23(1): 51. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03078-1>

43. Maurizi N., Antiochos P., Monney P. Takotsubo cardiomyopathy mimicking an apical hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024; 40(6): 1389-1391. <https://doi.org/10.1007/s10554-024-03109-8>

44. Ekenbäck C., Nickander J., Jokhaji F., Tornvall P., Engblom H., Spaak J., et al. Coronary microvascular dysfunction in Takotsubo syndrome and associations with left ventricular function. *ESC Heart Fail*. 2023; 10(4): 2395-2405. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14394>

45. Möller C., Stiermaier T., Meusel M., Jung C., Graf T., Eitel I. Microcirculation in patients with Takotsubo syndrome – The prospective CIRCUS-TTS study. *J Clin Med*. 2021; 10(10): 2127. <https://doi.org/10.3390/jcm10102127>

46. Sans-Roselló J., Fernández-Peregrina E., Duran-Cambra A., Carreras-Mora J., Sionis A., Álvarez-García J., et al. Coronary microvascular dysfunction in Takotsubo syndrome assessed by angiography-derived index of microcirculatory resistance: A pressure-wire-free tool. *J Clin Med*. 2021; 10(19): 4331. <https://doi.org/10.3390/jcm10194331>

47. Ghadri J.-R., Wittstein I.S., Prasad A., Sharkey S., Dote K., Akashi Y.J., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo syndrome (Part II): Diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J*. 2018; 39(22): 2047-2062. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077>

48. Zeijlon R., Chamat J., Le V., Wågerman J., Enabta-wi I., Jha S., et al. ECG differences and ECG predictors in patients presenting with ST segment elevation due to myocardial infarction versus takotsubo syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022; 40: 101047. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101047>

49. Scally C., Choo W., Rudd A., Neil C., Siddiqi N., Mezincescu A.M., et al. The early dynamic of ECG in Takotsubo syndrome presenting with ST-elevation: A comparison with age and gender-matched ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2020; 320: 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.07.025>

50. El-Battrawy I., Santoro F., Stiermaier T., Möller C., Guastafierro F., Novo G., et al. Incidence and clinical impact of right ventricular involvement (biventricular ballooning) in Takotsubo syndrome: Results from the GEIST registry. *Chest*. 2021; 160(4): 1433-1441. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.072>

51. Watson G.M., Chan C.W., Belluscio L., Doudney K., Lacey C.J., Kennedy M.A., et al. Comparing the variants of Takotsubo syndrome: An observational study of the ECG and structural changes from a New Zealand tertiary hospital. *BMJ Open*. 2019; 9(5): e025253. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025253>

52. Mir T., Prakash P., Sattar Y., Ahmad U., Pervez E., Javed A., et al. Takotsubo syndrome vs anterior STEMI electrocardiography; a meta-analysis and systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020; 18(11): 819-825. <https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1813027>

53. Padilla-Lopez M., Duran-Cambra A., Belmar-Cliville D., Soriano-Amores M., Arakama-Goikoetxea S., Vila-Perales M., et al. Comparative electrocardiographic analysis of midventricular and typical takotsubo syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1286975. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1286975>

54. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B., Sechtem U., Citro R., Underwood S.R., et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A position statement from the task-force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(1): 8-27. <https://doi.org/10.1002/ehf.424>

55. Couch L.S., Garrard J.W., Henry J.A., Kotronias R.A., Alaour B., De Maria G.L., et al. Comparison of troponin and natriuretic peptides in Takotsubo syndrome and acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Open Heart*. 2024; 11(1): e002607. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2024-002607>

56. Khan H., Gamble D., Mezincescu A., Abbas H., Rudd A., Dawson D. A systematic review of biomarkers in Takotsubo syndrome: A focus on better understanding the pathophysiology. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021; 34: 100795. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100795>

57. Citro R., Okura H., Ghadri J.R., Izumi C., Meimoun P., Izumo M., et al. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: A joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese

Society of Echocardiography (JSE). *J Echocardiogr.* 2020; 18(4): 199-224. <https://doi.org/10.1007/s12574-020-00480-y>

58. Napp L.C., Bauersachs J. Takotsubo syndrome: Between evidence, myths, and misunderstandings. *Herz.* 2020; 45(3): 252-266. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04906-2>

59. Di Vece D., Silverio A., Bellino M., Galasso G., Vecchione C., La Canna G., et al. Dynamic left intraventricular obstruction phenotype in Takotsubo syndrome. *J Clin Med.* 2021; 10(15): 3235. <https://doi.org/10.3390/jcm10153235>

60. Singh A., Razzouk L., Massera D., Sherrid M.V. Acute left ventricular ballooning: Tools to differentiate hypertrophic cardiomyopathy with outflow obstruction from neurohumoral Takotsubo syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 2023; 24(5): 154. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2405154>

61. Napp L.C., Cammann V.L., Jaguszewski M., Szawan K.A., Wischnewsky M., Gili S., et al. Coexistence and outcome of coronary artery disease in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2020; 41(34): 3255-3268. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa210>

62. Celeski M., Nusca A., De Luca V.M., Antonelli G., Cammalleri V., Melfi R., et al. Takotsubo syndrome and coronary artery disease: Which came first – the chicken or the egg? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024; 11(2): 39. <https://doi.org/10.3390/jcdd11020039>

63. Tomasino M., Núñez-Gil I.J., Martínez-Selles M., Vedia O., Corbi-Pascual M., Salamanca J., et al. Cardiogenic shock complicating Takotsubo syndrome: Sex-related differences. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13(23): e036800. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.036800>

64. Kato K., Di Vece D., Kitagawa M., Yamamoto K., Aoki S., Goto H., et al. Cardiogenic shock in takotsubo syndrome: Etiology and treatment. *Cardiovasc Interv Ther.* 2024; 39(4): 421-427. <https://doi.org/10.1007/s12928-024-01031-3>

65. El-Battrawy I., Santoro F., Stiermaier T., Möller C., Guastafierro F., Novo G., et al. Prevalence, management, and outcome of adverse rhythm disorders in takotsubo syndrome: Insights from the international multicenter GEIST registry. *Heart Fail Rev.* 2020; 25(3): 505-511. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09856-4>

66. Wischnewsky M.B., Candrea A., Bacchi B., Cammann V.L., Kato K., Szawan K.A., et al. Prediction of short- and long-term mortality in takotsubo syndrome: The InterTAK Prognostic Score. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(11): 1469-1472. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1561>

67. Marano P., Maughan J., Obrutu O., Lauzon M., Tjoe B., Herscovici R., et al. Evaluation of recurrent Takotsubo syndrome. *JACC Adv.* 2024; 3(10): 101247. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101247>

68. Fernández-Cordón C., Núñez-Gil I.J., de Miguel I.M., Pérez-Castellanos A., Vedia O., Almendro-Delia M., et al. Ta-

kotsubo syndrome, stressful triggers, and risk of recurrence. *Am J Cardiol.* 2023; 205: 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.07.155>

69. Topf A., Mirna M., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Motloch L., Vazirani R., et al. Takotsubo syndrome recurrence: A trigger for increased 30-day cardiovascular mortality. *Med Princ Pract.* 2025; 34(4) 391-399. <https://doi.org/10.1159/000545544>

70. Shaw K.E., Lund P.G., Witt D., Okeson B.K., Loheise O., Schmitz K., et al. Super recurrence of Takotsubo syndrome: Clinical characteristics and late cardiac outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12(9): e029144. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029144>

71. Santoro F., Sharkey S., Citro R., Miura T., Arcari L., Urbano-Moral J.A., et al. Beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors for Takotsubo syndrome recurrence: A network meta-analysis. *Heart.* 2024; 110(7): 476-481. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-322980>

72. Santoro F., Mallardi A., Leopizzi A., Vitale E., Rawish E., Stiermaier T., et al. Current knowledge and future challenges in Takotsubo syndrome: Part 2 – treatment and prognosis. *J Clin Med.* 2021; 10(3): 468. <https://doi.org/10.3390/jcm10030468>

73. Santoro F., Stiermaier T., Gil I.J.N., El-Battrawy I., Pätz T., Cacciotti L., et al. Renin angiotensin system inhibitors and outcome in patients with takotsubo syndrome: A propensity score analysis of the GEIST registry. *Am Heart J.* 2024; 278: 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2024.08.019>

74. Raposeiras-Roubin S., Santoro F., Arcari L., Vazirani R., Novo G., Uribarri A., et al. Beta-blockers and long-term mortality in Takotsubo syndrome: Results of the multicenter GEIST registry. *JACC Heart Fail.* 2025; 13(5): 815-825. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.11.015>

75. Omerovic E., James S., Erlinge D., Hagström H., Venetsanos D., Henareh L., et al. Rationale and design of BROKEN-SWEDEHEART: A registry-based, randomized, parallel, open-label multicenter trial to test pharmacological treatments for broken heart (takotsubo) syndrome. *Am Heart J.* 2023; 257: 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.11.010>

76. Ong G.J., Nguyen T.H., Stansborough J., Surikow S., Mahadavan G., Worthley M., et al. The N-AcetylCysteine and RAMipril in Takotsubo Syndrome Trial (NACRAM): Rationale and design of a randomized controlled trial of sequential N-Acetylcysteine and ramipril for the management of Takotsubo syndrome. *Contemp Clin Trials.* 2020; 90: 105894. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.105894>

77. Bruns B., Elsous N., Burghaus I., Steyrer K., Joos M., Krämer T., et al. Rationale and design of the cyclosporine in Takotsubo syndrome (CIT) trial. *Am Heart J.* 2025; 289: 147-157. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2025.04.020>

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Conflict of interest

The author declares no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The author declares no external funding for the study and publication of the article.

Информация об авторе

Елена Сергеевна Енисеева – к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия;
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Для переписки

Енисеева Елена Сергеевна, enisееva-irk@yandex.ru

Получена 07.07.2025
Принята 20.07.2025
Опубликована 10.09.2025

Information about the author

Elena S. Eniseeva – Cand. Sci. (Med.), Docent, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation;
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 664049, Irkutsk, Yubileiny, 100, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Corresponding author

Elena S. Eniseeva, enisееva-irk@yandex.ru

Received 07.07.2025
Accepted 20.07.2025
Published 10.09.2025

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-46-62>



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: КОЛЛАГЕНОПАТИИ

Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.

Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Нарушения развития соединительной ткани отличаются широким полиморфизмом клинических проявлений. Осложнения, которые развиваются на их основе, часто имеют тяжёлые последствия и значительно ухудшают качество жизни пациента. Клиническая диагностика наследственных дисплазий соединительной ткани достаточно сложная задача, в виду широкого спектра клинических проявлений, но и важная часть успешной диагностики. Одним из распространённых вариантов дисплазий соединительной ткани являются коллагенопатии.

Цель. Провести анализ молекулярно-генетических причин развития коллагенопатий и определить особенности их клинического проявления.

Результаты. Проанализированы молекулярно-генетические основы развития коллагенопатий. Рассмотрены современные представления о строении соединительной ткани, её функциях и формировании коллагеновых волокон. Показаны клинические особенности различных вариантов синдромальных коллагенопатий, их молекулярно-генетические причины и функции 28 типов коллагенов. Приведены основные несиндромальные виды коллагенопатий.

Заключение. Диагностика наследственной патологии, в частности вариантов нарушения строения коллагеновых волокон, является достаточно сложной задачей, а окончательный диагноз определяется с помощью ДНК-диагностики. В связи с этим особую важность имеет понимание клинических особенностей и молекулярно-генетических основ наследственных коллагенопатий, а также их систематизация для успешной диагностики и своевременного эффективного лечения.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, коллагенопатии, COL1A- COL28A

Для цитирования: Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Молекулярно-генетические факторы развития дисплазии соединительной ткани: коллагенопатии. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 46-62. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-46-62>

MOLECULAR GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: COLLAGENOPATHIES

Elena A. Tkachuk, Igor Zh. Seminsky

Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Connective tissue development disorders are characterized by a wide polymorphism of clinical manifestations. Complications that develop on their basis often have severe consequences and significantly worsen the patient's quality of life. Clinical diagnostics of hereditary connective tissue dysplasia is quite a complex task, due to the wide range of clinical manifestations, but also an important part of successful diagnostics. One of the common variants of connective tissue dysplasia is collagenopathies.

Aim. To analyze the molecular genetic causes of collagenopathies and determine the features of their clinical manifestation.

Results. The molecular genetic basis for the development of collagenopathies is analyzed. Modern concepts of the structure of connective tissue, its functions and the formation of collagen fibers are considered. Clinical features of various variants of syndromic collagenopathies, their molecular genetic causes and functions of 28 types of collagens are shown. The main non-syndromic types of collagenopathies are given.

Conclusion. Diagnosis of hereditary pathology, in particular, variants of collagen fiber structure disorder, is a rather complex task, and the final diagnosis is determined using expensive DNA diagnostics. In this regard, understanding the clinical features and molecular genetic basis of hereditary collagenopathies, as well as their systematization for successful diagnosis and timely effective treatment, is of particular importance.

Key words: *connective tissue dysplasia, collagenopathies, COL1A- COL28A*

For citation: Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh. Molecular genetic factors in the development of connective tissue dysplasia: Collagenopathies. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 46-62. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-46-62>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Понятие «дисплазии соединительной ткани» (ДСТ) объединяет достаточно большое количество заболеваний, которые можно встретить в любом возрасте. Клинические проявления ДСТ отличаются широким полиморфизмом [1] и часто игнорируются врачами. Однако осложнения, которые развиваются на их основе, имеют тяжёлые последствия и значительно ухудшают качество жизни пациента. ДСТ представлены несколькими типами нарушений, среди них самыми распространёнными являются коллагенопатии. В связи с этим понимание роли ДСТ в развитии патологических состояний и её молекулярно-генетическая диагностика может иметь решающее значение для назначения эффективного лечения и профилактики осложнений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ молекулярно-генетических причин развития коллагенопатий и определить особенности их клинического проявления.

ВВЕДЕНИЕ

ДСТ – это нарушение развития соединительной ткани, имеющее полисистемный и полиорганный характер, наследственную природу, моногенный и мультифакториальный тип наследования [2].

Моногенные нарушения развития соединительной ткани – гетерогенная группа заболеваний, которые имеют множественные полиорганные нарушения и встречаются сразу при нескольких синдромах [2]. Многие практикующие врачи считают, что моногенных нарушений соединительной ткани не так много и в основном это синдром Марфана и Элерса – Данлоса, а также несовершенный остеогенез. Однако моногенных заболеваний соединительной ткани насчитывается около 400, но большинство из них диагностируется редко [3].

Мультифакториальные (полигенные) заболевания диагностировать ещё труднее, и поэтому в большинстве случаев можно встретить диагноз «недифференцированное нарушение соединительной ткани», что конечно не способствует назначению адекватного лечения и профилактике.

Классификация ДСТ до сих пор является дискуссионной, однако для клинициста важно знать молекулярно-генетическую причину заболевания. Именно молекулярно-генетическая классификация основана на понимании наследования механизмов, отвечающих за образование и функционирование соединительной ткани. Известно, что в этих процессах участвуют следующие гены: гены коллагенов (Col1A–Col28A), эластинов, фибриллинов, фибулинов, ламинов, тромбоспондинов, протеогликанов, факторов роста фибробластов, а также их рецепторов и антагонистов. Продукты этих генов присутствуют во всех видах тканей, поэтому ДСТ характеризуются полисистемными и полиорганными клиническими проявлениями [3].

В эмбриональном периоде соединительная ткань представлена мезенхимой, из которой развиваются все остальные виды соединительной ткани, и слизистой тканью пупочного канатика. Мезенхима во взрослом организме даёт начало собственно соединительной ткани, соединительной ткани со специфическими свойствами (ретикулярная, жировая, пигментная), скелетной (твёрдой) соединительной ткани (костной и хрящевой) и жидкой соединительной ткани (крови и лимфы) (табл. 1). Нарушения гистогенеза мезенхимы вызывают развитие структурных дефектов во всех этих тканях и дают самую разнообразную клиническую картину (табл. 2) [4].

Соединительная ткань состоит из волокон, основного вещества и клеток. Нарушения в составе каждого компонента приводит к заболеваниям, протекающим по типу ДСТ.

Волокна собственно соединительной ткани представлены коллагеновыми, эластиновыми и ретикулярными волокнами.

ТАБЛИЦА 1

ГИСТОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОСНОВНЫХ ТИПОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Тип соединительной ткани	Виды волокон (1), клеток (2) и межклеточного вещества (3)	Место нахождения	Функции
Рыхлая	1. Коллагеновые , эластические, ретикулярные волокна. 2. Фибробласты, фиброциты, ретикулоциты, макрофаги, лимфоциты, моноциты, базофилы, плазмоциты, адипоциты, меланоциты, гранулоциты. 3. Гликозаминогликаны, протеогликаны.	Все органы и ткани организма	Опорная, защитная, трофическая, репаративная

TABLE 1

HISTOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE MAIN
TYPES OF CONNECTIVE TISSUE

Плотная волокнистая неоформленная	1. Коллагеновые (расположены в различных направлениях), эластические (небольшое количество) и ретикулярные волокна. 2. Фиброциты, фибробласты.	Футляры нервов, твёрдая оболочка мозга, капсулы органов, трабекулы, склера, надкостница, суставные капсулы, клапаны сердца, перикард	Формообразующая, механическая, защитная, регенеративная
Плотная волокнистая оформленная	1. Коллагеновые (расположены в одной плоскости в виде параллельных пучков), эластические (небольшое количество) и ретикулярные волокна. 2. Фиброциты. 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны).	Сухожилия, связки, фасции	Формообразующая, механическая, двигательная, регенеративная
Эластическая	1. Эластические волокна (образуют окончатые эластические мембраны), коллагеновые (расположены тонкой сетью между эластиновыми волокнами) и ретикулярные волокна. 2. Фибробласты, фиброциты 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны).	Аорта и другие артерии эластического типа, жёлтые связки, эластический конус гортани	Механическая, двигательная, регенеративная
Костная грубоволокнистая	1. Грубые пучки коллагеновых (оссеиновых) волокон. 2. Остеоциты 3. Фосфат кальция (меньше, чем в пластинчатой).	Заросшие швы черепа и в зоне прикрепления сухожилий к костям	Формообразующая, механическая, защитная
Костная пластинчатая	1. Коллагеновые волокна. 2. Остеобласты, остеоциты, остеокласты (моноклеарные фагоциты). 3. Аморфное вещество (небольшое количество в виде гликозаминопротеогликанов, гликопротеинов) – костный матрикс. Аморфное вещество (пропитанное солями кальция) – костные пластинки.	Все кости скелета	Формообразующая, механическая, защитная
Хрящевая гиалиновая	1. Коллагеновые волокна. 2. Хондроциты (образуют изогенные группы). 3. Аморфное вещество (гомогенное прозрачное в виде геля – гликозамины, протеогликаны, гликопротеины).	Рёберные и суставные хрящи, хрящи воздухоносных путей, носовые хрящи	Формообразующая, механическая, защитная
Хрящевая эластическая	1. Эластические волокна (расположенные в разных направлениях). 2. Хондроциты (изогенные группы образуют реже). 3. Протеогликаны.	Ушная раковина, надгортанник, рожковидный и клиновидный хрящи, голосовые отростки черпаловидных хрящей гортани, наружный слуховой проход, слуховая труба	Формообразующая, механическая, защитная
Хрящевая волокнистая	1. Коллагеновые волокна (расположены в направлении сил давления и натяжения). 2. Хондроциты (расположены в лакунах). 3. Аморфное вещество – протеогликаны (в небольшом количестве).	Межпозвоночные диски, лобковый симфиз, в участках прикрепления сухожилий к хрящам	Формообразующая, механическая, защитная

Кровь	1. Фибриноген. 2. Эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лимфоциты, моноциты. 3. Плазма крови (содержит белки, соли, ферменты)	Кровеносные сосуды	Трофическая, иммунная, транспортная, терморегуляторная
Лимфа	1. Фибриноген. 2. Лимфоциты (90–98 %) из них Т-лимфоцитов 55 %, В-лимфоцитов 2 %, довольно много моноцитов (8–10 %). Также вуалевые и дендритные клетки, родственные макрофагам. При воспалении появляются гранулоциты. 3. Белки, соли, ферменты.	Лимфатические сосуды	Формообразующая, механическая, защитная, транспортная, терморегуляторная, иммунная
Ретикулярная	1. Ретикулярные волокна. 2. Ретикулярные клетки. 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны).	Органы кроветворения и иммунной системы	Опорная, трофическая, регенеративная
Белая жировая	1. Ретикулярные и коллагеновые волокна. 2. Однокапельные адипоциты (жировые клетки). 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны)	Подкожная основа	Защитная, энергетическая, теплоизоляционная, гормональная
Бурая жировая	1. Ретикулярные и коллагеновые волокна. 2. Мелкие многокапельные адипоциты. 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны)	Область шеи, позвоночника и вокруг почек. У новорождённых и детей грудного возраста в забрюшинном пространстве	Защитная, энергетическая, теплоизоляционная
Пигментная	1. Рыхлая волокнистая соединительная ткань. 2. Меланоциты (отростчатые пигментные клетки). 3. Аморфное вещество (гликозаминогликаны).	Радужка и сосудистая оболочка глаза, кожа сосков, мошонки, вокруг заднего прохода	Защитная

В настоящем обзоре рассмотрены заболевания, возникающие вследствие мутаций в генах коллагена (коллагенопатии).

КОЛЛАГЕНОВЫЕ ВОЛОКНА

Среди коллагеновых волокон различают 28 типов [5]. Они характеризуются прочностью и упругостью, не растягиваются. Коллагеновые волокна синтезируются фибробластами. Их синтез происходит в два основных этапа: внутриклеточный – собственно синтез молекул коллагена; внеклеточный (плазмолеммальный) – окончательное созревание и сборка фибрилл (фибриллогенез). Первоначально синтезируются левозакрученные α -цепи проколлагена, которые содержат глицин, пролин и лизин, далее такие цепи дозревают с образованием гидроксипролина и гидроксилизина и собираются в трёхцепочечную правозакрученную спираль тропоколлагена. Молекулы тропоколлагена

собираются в фибриллы, в которых одна нить тропоколлагена сдвинута относительно другой на четверть, что придаёт особую прочность собранной фибрилле коллагена. Дополнительную прочность фибриллам придают радикалы лизина и гидроксизина, образующие сшивки между молекулами тропоколлагена [5].

Каждый тип коллагена контролируется одним или несколькими генами (всего более 40), которые отвечают за последовательность аминокислот в молекуле α -цепи, сочетание вариантов α -цепей в молекуле тропоколлагена и его дозревание. В результате формируется 28 типов коллагена, которые образуют фибриллярные, сетевидные формы, якорные фибриллы, филаменты, фибрилл-ассоциированные и трансмембранные коллагены [6, 7].

Каждый тип коллагена выполняет особую функцию в организме, характерен для определённых органов и систем, а мутации в его генах определяют клинические особенности наследственных заболеваний (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ТИПОВ КОЛЛАГЕНА И СВЯЗАННЫЕ
С ИХ НАРУШЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ [8, 9]

TABLE 2

GENETIC AND MORPHOFUNCTIONAL
CHARACTERISTICS OF COLLAGEN TYPES AND
DISEASES ASSOCIATED WITH THEIR DISRUPTION [8, 9]

Гены/генные координаты	Органы	Функции	Ассоциированные болезни
I тип коллагена			
Фибриллярные коллагены			
COL1A1 17q21.33	Мягкие и твёрдые ткани, кожа, кости, роговица глаза, склера, стенка артерий и др.	Структурная функция	Синдром Элерса – Данлоса тип 1, несовершенный остеогенез I–IV типов, артрохалазия 1-го типа, болезнь Каффи, остеопороз, склонность к ревматизму
COL1A2 7q21.3	Кожа, кости, сухожилия	Структурная функция	Остеопороз постменопаузальный, синдром Элерса – Данлоса тип 2, артрохалазия 2-го типа, несовершенный остеогенез II–IV типов
II тип коллагена			
Фибриллярные коллагены			
COL2A1 12q13.11	Гиалиновые и фиброзные хрящи, стекловидное тело, роговица	Основные структурные компоненты внеклеточного матрикса	Эпифизарная дисплазия, витреоретинопатия, аваскулярный некроз головки бедренной кости, дисплазия Книста, болезнь Легга – Кальве – Пертеса, синдром Стиклера, спондилометафизарная дисплазия, ахондрогенез
III тип коллагена			
Фибриллярные коллагены			
COL3A1 2q32.2	Дерма кожи плода, стенки крупных кровеносных сосудов, ретикулярные волокна органов кроветворения	Регулирует целостность базальной мембраны и кортикальной пластинки в головном мозге, что важно для миграции нейронов [10]	Синдром Элерса – Данлоса сосудистого типа, фибромышечная дисплазия, аневризма аорты, полимикрогирия сосудистого типа
IV тип коллагена			
Интерстициальные (сетеобразующие) коллагены			
COL4A1 13q34	Базальные мембраны, капсула хрусталика	Ингибирует ангиогенез [11]	Наследственная ангиопатия (с нефропатией, аневризмами и мышечными судорогами), заболевание мелких сосудов головного мозга (с аномалиями зрения или без них), микроангиопатия и лейкоэнцефалопатия мостовая, синдром Гудпасчера
COL4A2 13q34	Базальные мембраны	Образует листообразные базальные мембраны, которые отделяют эпителий от соединительной ткани совместно с ламинином, энтактином и гепарансульфатными протеогликанами	Заболевания мелких сосудов головного мозга 2-го типа с порэнцефалией [12]
COL4A3 2q36.3	Базальные мембраны почек, скелетные мышцы и лёгкие взрослого человека, а также почки и лёгкие плода	Образует базальные мембраны	Синдром Альпорта, семейная доброкачественная гематурия 2-го типа
COL4A4 2q36.3	Базальные мембраны	Образует базальные мембраны	Синдром Альпорта 2-го типа (аутосомно-рецессивный), семейная доброкачественная гематурия
COL4A5 Xq22.3	Базальные мембраны	Участвуют в управлении аксонами во время развития (за счёт Col4a5 на поверхности базальной мембраны происходит управление аксонами ганглиозных клеток сетчатки)	Синдром Альпорта 1-го типа (сцепленный с X-хромосомой)

COL4A6 Xq22.3	Базальные мембраны	Участвует в нормальной дифференцировке гладких мышц	Глухота (сцепленная с X-хромосомой). В сочетании с мутацией COL4A5 вызывает X-сцепленную форму синдрома Альпорта в сочетании с диффузным лейомиоматозом пищевода
-------------------------	--------------------	---	--

V тип коллагена**Фибриллярные коллагены**

COL5A1 9q34.3	Мягкие ткани, плацента, сосуды, хорион	Регулирует фибрилlogenез за счёт формирования сердцевин внутри фибрилл	Синдром Элерса – Данлоса, фиброзно-мышечная дисплазия мультифокального типа
COL5A2 2q32.2	Распределён перичеллюлярно	Способствует ориентации волокон большого диаметра [13]	Синдром Элерса – Данлоса классического типа
COL5A3 19p13.2	Молочная железа, плацента, матка, сердце и лёгкие плода и умеренно в сердце и мозге взрослого человека	Обеспечивает прочность на разрыв	Тендопатия ахиллова сухожилия

VI тип коллагена**Коллагены, формирующие филаменты-бусины**

COL6A1 21q22.3	Мягкие ткани и хрящи, нервы, кровеносные сосуды и крупные коллагеновые фибриллы	Поддерживает структуру и функции внеклеточного матрикса	Миопатия Бетлема 1А типа, врождённая мышечная дистрофия Ульриха 1А типа
COL6A2 21q22.3	Повсеместно	Поддерживает структуру и функции внеклеточного матрикса	Миопатия Бетлема 1В типа, врождённая мышечная дистрофия Ульриха 1В типа, врождённый миосклероз
COL6A3 2q37.3	Нейроны мозга, мозжечок и полосатое тело, максимально в стволе мозга и среднем мозге [14]	Структура внеклеточного матрикса мозга	Миопатия Бетлема 1С типа, дистония-27, врождённая мышечная дистрофия Ульриха 1С типа
COL6A4 3p25.1	Хрящ	Содержит домены фактора Виллебранда	Остеоартрит
COL6A5 3q22.1	Кожа, лёгкие, тонкий кишечник, толстая кишка и яички, скелетные мышцы	Содержащих домены фактора Виллебранда. Образует филаменты с глобулярными доменами, которые участвуют во взаимодействиях белок-лиганд для организации тканевой архитектуры и клеточной адгезии [15]	Хронический нейропатический зуд Мартинелли-Бонески [16]
COL6A6 3q22.1	Скелетные мышцы	Образуют особые сети микрофирилл в соединительной ткани и взаимодействуют с другими компонентами внеклеточного матрикса	Наследственная миопатия

VII тип коллагена**Коллаген, формирующий якорные фибриллы**

COL7A1 3p21.31	Кожа (под базальной мембраной в зоне дермо-эпидермальной базальной мембраны)	Якорные фибриллы при соединении кожи и эпидермиса	Буллёзный эпидермолиз, несиндромное врождённое заболевание ногтей, транзиторный буллёз новорождённых
--------------------------	--	---	--

VIII тип коллагена**Сетеобразующие коллагены**

COL8A1 3q12.1	Роговица, эндотелий	Структурная функция	Дистрофия роговицы
-------------------------	---------------------	---------------------	--------------------

COL8A2 1p34.3	Эндотелиальные клетки роговицы и сосудов	Структурная функция роговицы	Дистрофия роговицы эндотелиального типа Фукса 1, задняя полиморфная дистрофия роговицы 2-го типа
-------------------------	--	------------------------------	--

IX тип коллагена**Фибриллярные коллагены**

COL9A1 6q13	Хрящи, стекловидное тело гиалинового хряща	Хондрогенез	Синдром Стиклера 4-го типа, остеоартрит, эпифизарная дисплазия
COL9A2 1p34.2	Хрящ	Хондрогенез	Синдром Стиклера 5-го типа, множественная эпифизарная дисплазия 2-го типа
COL9A3 20q13.33	Головной мозг, сетчатка глаза	Хондрогенез	Заболевания межпозвоночных дисков, множественная эпифизарная дисплазия 3-го типа (с миопатией или без неё), синдром Стиклера 6-го типа

X тип коллагена**Сетеобразующие коллагены**

COL10A1 6q22.1	Гипертрофическая зона области роста хрящ	Хондрогенез	Метафизарная дисплазия Шмида
--------------------------	--	-------------	------------------------------

XI тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL11A1 1p21.1	Хрящи, стекловидное тело, покровная мембрана внутреннего уха	Формирование костей, пространственной организации хондроцитов пластинки роста	Грыжа межпозвоночного диска поясничного отдела, фиброхондрогенез, глухота (аутосомно-доминантная), синдром Маршалла, синдром Стиклера 1-го типа
COL11A2 6p21.32	Внеклеточный матрикс хряща	Определяет целостность и развитие скелета	Глухота (аутосомно-рецессивная и аутосомно-доминантная), фиброхондрогенез, отоспондиломегаэпифизарная дисплазия, (аутосомно-доминантная), отоспондиломегаэпифизарная дисплазия (аутосомно-рецессивная)

XII тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL12A1 6q13-q14.1	Мягкие ткани	Регулирует синтез коллагена I	Повреждения сухожилий, врождённая мышечная дистрофия Ульриха 2-го типа, миопатия Бетлема 2-го типа
------------------------------	--------------	-------------------------------	--

XIII тип коллагена**Трансмембранные коллагены (нефибриллярный)**

COL13A1 10q22.1	Поверхность клеток, эпителиальные клетки	Участвует в развитии и созревании нервно-мышечного соединения	Врождённый миастенический синдром [16]
---------------------------	--	---	--

XIV тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL14A1 Ундулин 8q24.12	Мягкие ткани	Формирование интерстициального внеклеточного матрикса кожи и плаценты	Изменение биомеханических свойств соединительной ткани со сниженной максимальной толерантностью к стрессу и сниженным модулем упругости
--------------------------------------	--------------	---	---

XV тип коллагена**Коллаген – предшественник эндостатина, обладающий мощным антиангиогенным действием**

COL15A1 9q22.33	Эндотелиальные клетки во внутренних органах эмбриона (надпочечники, почки и поджелудочная железа)	Является предшественником эндостатина, обладающего мощным антиангиогенным действием	Карцинома, склонность к мышечным повреждениям, вызванным физической нагрузкой [17]
---------------------------	---	---	--

XVI тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL16A1 1p35.2	Повсеместно, роговица	Регенерация тканей, в частности, в заживлении ран и формировании рубцовой ткани	Фиброз, онкологические заболевания
--------------------------	-----------------------	---	------------------------------------

XVII тип коллагена**Трансмембранные коллагены**

COL17A1 10q25.1	Поверхность эпидермальных клеток	Является трансмембранным белком	Буллёзный эпидермолиз, пузырчатка, рецидивирующая эрозивная дистрофия эпителия
---------------------------	----------------------------------	---------------------------------	--

XVIII тип коллагена**Коллаген – предшественник эндостатина, обладающий мощным антиангиогенным действием**

COL18A1 эндостатин (мульти-плексины) 21q22.3	Эндотелиальные клетки печени, лёгких и почек	Является мощным антиангиогенным белком	Глаукома (первичная закрытоугольная), синдром Кноблеха 1-го типа
---	--	--	--

XIX тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL19A1 6q13	Повсеместно	Ремоделирование, рост, дифференцировка и выживаемость тканей	Меланома, карцинома
------------------------	-------------	--	---------------------

XX тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL20A1 20q13.33	Эмбриональные ткани	Формирование интерстициального внеклеточного матрикса	Полосатая ладонно-подошвенная кератодермия [1]
----------------------------	---------------------	---	--

XXI тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL21A1 6p12.1	Кровеносные сосуды гладкомышечных клеток аорты сердца, плацента, тощая кишка, скелетные мышцы, толстая кишка, почки, печень и лёгкие	Связывание коллагеновых фибрилл с другими молекулами матрикса, участие в развитии кровеносных сосудов	Несиндромная расщелина губы и/или нёба [18]
--------------------------	--	---	---

XXII тип коллагена**Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT)**

COL22A1 8q24.23-q24.3	Только в местах мышечно-сухожильных соединений. Максимальная экспрессия в ранних сперматозоидах	Лиганд клеточной адгезии для лёгочных фибробластов	Нет данных
---------------------------------	---	--	------------

XXIII тип коллагена**Трансмембранные коллагены**

COL23A1 5q35.3	Опухолевые клетки	Цитоплазматический и трансмембранный домены данного коллагена необходимы для нацеливания на клеточную поверхность	Обнаружен в метастатических опухолевых клетках
--------------------------	-------------------	---	--

XXIV тип коллагена**Фибриллярные коллагены**

COL24A1 1p22.3	Кости, сетчатка, меньше в роговице, коже и сухожилиях	Формирует скелетные элементы головы и конечностей	Остеохондроз
--------------------------	---	---	--------------

XXV тип коллагена**Трансмембранные коллагены**

COL25A1 4q25	Атеросклеротические бляшки мозга, гиппокамп, затылочная доля, лобная доля, зрительный нерв, меньше в левом полушарии мозжечка	Мембраносвязанный коллаген, специфичный для мозга	Болезнь Альцгеймера, врождённый фиброз экстракюлярных мышц 5-го типа
------------------------	---	---	--

XXVI тип коллагена**Фибриллярные коллагены**

COL26A1 7q22.1	Половые органы трансфицированных эмбриональных клеток почек, спинномозговые нервы и ганглии, мезенхима головы (слюнные железы, внутреннее уха), скелетные мышцы	Образование внеклеточного матрикса, формирование конечностей	Голопрозэнцефалия, тяжёлая синдактилия верхних и синполидактилия нижних конечностей
--------------------------	---	--	---

XXVII тип коллагена**Фибриллярные коллагены**

COL27A1 9q32	Мягкие ткани хрящей, кожи и сухожилий, мозжечок, спинной мозг, меньше – в скелетных мышцах и мозге плода	Структурообразующая функция	Синдром Стила, низкий рост, дисплазия тазобедренного сустава, сколиоз, аномалии шейного отдела позвоночника, запястная коалиция, дегенерации позвоночника
------------------------	--	-----------------------------	---

XXVIII тип коллагена**Коллаген, содержащий домены фактора фон Виллебранда**

COL28A1 7p21.3	Нервная система, ганглии задних корешков спинного мозга, периферические нервы, сердце, лёгкие, соединительная ткань свода черепа и кожи	Структурный компонент внеклеточного матрикса, обеспечивающий прочность на разрыв и клеточную адгезию	Нет данных
--------------------------	---	--	------------

Все коллагенопатии можно разделить на синдромальные и несиндромальные, а также среди этих же заболеваний можно выделить моногенные и мультифакториальные (развивающиеся при сочетании мутаций в гене коллагена и других генов).

НЕСИНДРОМАЛЬНЫЕ КОЛЛАГЕНОПАТИИ

К несиндромальным коллагенопатиям относят наследственную ангиопатию (с нефропатией, аневризмами и мышечными судорогами), аневризму аорты, артрохалазию, ахондрогенез, буллёзный эпидермолиз, витреоретинопатию, семейную доброкачественную гематурию, первичную закрытоугольную глаукому, X-сцепленную глухоту, дистрофию роговицы, несиндромное врождённое заболевание ногтей, заболевание межпозвоночных дисков, карциному, лейкоэнцефалопатию, меланому, микроангиопатию, врождённый миосклероз, остеоартрит, остеопороз, остеохондроз, повреждения сухожилий, полимикрогирию, полосатую ладонно-подошвенную кератодермию, рецидивирующую эрозивную дистрофию эпителия, спондилометафизарную дисплазию, транзиторный буллёз новорождённых, врождённый фиброз экстраокулярных мышц, фибромышечную дисплазию, хронический нейропатиче-

ский зуд Мартинелли-Бонески, эпилептиформную дисплазию [8–18].

СИНДРОМАЛЬНЫЕ КОЛЛАГЕНОПАТИИ**Болезнь Альцгеймера**

Несмотря на то, что болезнь Альцгеймера вызывается мутациями в генах пресенилина-1 (*PSEN1*), синтазы оксида азота (*NOS3*), урокиназы (*PLAU*), миелопероксидазы (*MPO*), церебрососудистого амилоидного пептида (*APP*) и др., при этом заболевании в синильных бляшках мозга обнаруживается коллаген XXV типа, кодируемый геном *COL25A1*. В синильных бляшках этот коллаген связан с толстыми пучками или крупными гранулоподобными структурами амилоида [19], что способствует формированию синильной бляшки.

Болезнь Каффи (инфантильный кортикальный гиперостоз)

Это аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене *COL1A1*. При этом синдроме у детей в возрасте до 5–6 месяцев формируются поднадкостничные костные образования. Клинически заболевание проявляется отёком суставов, лихорадкой и болезненностью. Также может наблюдаться

ся гипермобильность суставов, повышенная эластичность кожи, грыжи, переломы костей. Чаще поражаются диафизы длинных трубчатых костей, нижняя челюсть и ключица. К 2 годам заболевание проходит самостоятельно и требуется только симптоматическое лечение [20].

Болезнь Легга – Кальве – Пертеса (аваскулярный некроз головки бедренной кости)

Заболевание характеризуется нарушением кровообращения в головке бедренной кости, что приводит к аваскулярному некрозу при интенсивном росте у ребёнка. Связано с гетерогенной мутацией в гене *COL2A1*, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу, но само заболевание зависит и от других генов (полигенное наследование), что доказали популяционные исследования [21]. При рождении может проявляться врождённым вывихом бедра, а при прогрессировании заболевания – ишемией, реваскуляризацией, переломами, репарацией и remodelированием кости, низким ростом. К 20–30 годам бедренный сустав разрушается [21].

Врождённая мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема

По сути, это два синдрома с очень похожей клиникой и мутациями в генах коллагена VI типа – *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*. Считается, что миопатия Бетлема протекает более мягко, манифестирует во взрослом возрасте и связана с аллельной мутацией в одном из этих генов [22]. По мнению других авторов, полиморфизм клинических проявлений при этих заболеваниях может быть связан с мутацией в одном или сразу нескольких генах коллагена VI типа, либо в сочетании с мутацией в других генах [23], либо с дисфункцией митохондрий [24]. Помимо этого, авторы указывают, что эти заболевания могут наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу, что осложняет диагностику [22].

Миодистрофия Ульриха дебютирует в большинстве случаев мышечной слабостью и множественными контрактурами при рождении или в раннем младенчестве. В дальнейшем развивается гиперэластичность связок (преимущественно межфаланговых суставов и лодыжек), гиперкератоз, поверхностный фолликулит, келоидные рубцы, прогрессирующее нарастание аксиальных и проксимальных ретракций с утратой навыка самостоятельного передвижения, ригидностью позвоночника с кифозом и прогрессирующим сколиозом. При миодистрофии Ульриха большинство пациентов утрачивают способность самостоятельно передвигаться, нарушается функция диафрагмы с нарастанием дыхательной недостаточности. При лёгких формах миопатии Бетлема пациенты могут считать себя полностью здоровыми [23]. Фенотипической особенностью пациентов может быть округлое лицо, оттопыренные уши, слабость нижних век [22].

Дисплазия Книста

Вызвана мутацией в гене *COL2A1* и характеризуется скелетными и краниофациальными аномалиями: непропорциональная карликовость, короткое туловище и конечности, маленький таз, кифосколиоз, выступающие суставы, ранний остеоартрит (ограничивающий движение), гипоплазия средней части лица, расщелина нёба, ранняя миопия, отслоение сетчатки и потеря слуха, коронарные расщелины позвонков и гантелеобразные бедренные кости, хрящи в виде «швейцарского сыра» [25]. Также при данном заболевании обнаружены мукополисахаридные нарушения в виде высокой экскреции кератансульфата с мочой [26].

Метафизарная дисплазия типа Шмида

Вызвана мутацией в гене *COL10A1*. Характеризуется низким ростом, искривлением длинных трубчатых костей, расширением и неравномерностью пластин роста (особенно в дистальном и проксимальном отделах бедренной кости), увеличением эпифиза головки бедренной кости в раннем детстве, варусной деформацией тазобедренного сустава, изменением передних отделов рёбер, платиспондилией, аномалией тел позвонков и неровностью замыкательных пластинок позвонков [27].

Несовершенный остеогенез (болезнь Лобштейна – Вролика)

Это заболевание характеризуется уменьшением костной массы и её хрупкостью. Клинические проявления включают: повышенную ломкость костей (в том числе внутриутробные переломы), развитие деформаций костей конечностей, голубые склеры, треугольную форму лица, макроцефалию, гидроцефалию, базилярную инвагинацию, нарушение слуха, добавочные кости черепа, гипермобильность суставов, «янтарные» зубы с высокой стираемостью, сколиоз, кифоз, лёгкую ранимость кожи, грыжи (паховая и/или пупочная), поражение клапанного аппарата сердца, дыхательную недостаточность, астигматизм, кератоконус, глаукому [28]. В 90 % случаев причиной заболевания является мутация в генах *COL1A1* и *COL1A2*. В остальных случаях заболевание связано с мутациями в других генах: *IFITM5* (интерферон-индуцированный трансмембранный белок 5), *SERPINF1* (серпин, ингибитор сериновых протеаз), *CRTAP* (хрящ-ассоциированный белок), *LEPRE1* (протеогликан, обогащённый лейцином и пролином 1), *PPIB* (пептидил-пролил изомераза В), *SERPINH1* (серпин, ингибитор сериновых протеаз), *FKBP10* (FK506-связывающий белок 10), *SP7* (Sp7 транскрипционный фактор), *BMP1* (морфогенетический протеин кости 1), *TMEM38B* (трансмембранный белок 38В), *WNT1* (Wnt семейный белок 1), *CREB3L1* (цАМФ-чувствительный элемент-связывающий белок 3-подобный 1), *SPARC* (секретируемый кислый белок богатый цистеином), *FAM64A* (регулятор расщепления хромосом 1), *MBTPS2* (протеаза мембра-

носвязанного фактора транскрипции), *PLOD2* (лилизгидроксилаза 2), *PLS3* (Т-пластин) [28]. В связи с этим молекулярно-генетическая классификация представлена 19 типами заболеваний, при этой патологии мутации, связанные с генами коллагена, наследуются по аутосомно-доминантному типу, а практически все остальные дефекты – по аутосомно-рецессивному. Однако такая классификация неудобна в клинической практике, и в настоящий момент используется классификация Д. Силленса с соавт., предложенная в 1979 г. и дополненная в 2009 г. на встрече Международного комитета номенклатуры конституциональных нарушений скелета (INCDS). Она основана на клиническом принципе и включает 5 типов несовершенного остеогенеза [28] (табл. 3).

Синдром Элерса – Данлоса

Заболевание характеризуется чрезмерной гибкостью суставов, аномальной эластичностью и нарушением прочности кожи. Другими признаками заболевания могут быть: снижение сосудистого тонуса, сосудистая недостаточность, птоз, отслойка сетчатки, частичная адонтия, сверхкомплектные зубы, опалесцирующая эмаль, пародонтоз, множественный кариес, сколиоз, кифоз, лордоз, плоская спина, вдавление грудины, грыжи (пупочная, белой линии, паховая, диафрагмальная), спонтанная перфорация

кишечника, варикозные вены, подкожные подвижные узелки на голенях, пролапс митрального клапана, аритмии, вегетососудистая дистония, птоз желудка, почек и матки, аневризма сосудов мозга, субарахноидальные кровоизлияния, стремительные роды. Причиной служат мутации в генах, контролирующих синтез и созревание коллагена. В зависимости от клинических проявлений и генетической основы была разработана классификация синдрома Элерса – Данлоса, которая включила 13 подтипов заболевания (табл. 4) [29].

Как видно из таблицы 4, большинство клинических типов связано с мутациями в генах коллагенов, а часть – с мутациями в других генах.

Синдром Стиклера

При этом заболевании нарушается структура и функция фибриллярных коллагенов II, IX или XI типов, экспрессирующихся в стекловидном теле, гиалиновых и эластических хрящах. Выделяют 5 типов синдрома Стиклера (табл. 5) [30].

Синдром Маршалла

Характеризуется гипоплазией средней части лица, расщелиной нёба, аномалиями зрения, включая высокую миопию и катаракту, нейросенсорную тугоухость, низкорослость со спондилоэпифизарной дис-

ТАБЛИЦА 3
КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСОВЕРШЕННОГО
ОСТЕОГЕНЕЗА (ПО Д. СИЛЛЕНСУ)

Клинический тип	Тяжесть заболевания	Тип наследования	Ген	Клинические особенности
I тип	лёгкая, средняя	АД	<i>COL1A1</i>	Голубые склеры, возможно нарушение слуха
II тип	тяжёлая летальная перинатальная форма	АД	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	Внутриутробные переломы, нарушение минерализации костей черепа, деформации конечностей, респираторные осложнения (приводят к летальному исходу)
III тип	тяжёлая	АД АР	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	Множественные переломы и прогрессирующая деформация скелета, несовершенный дентиногенез
IV тип	от лёгких (как при I типе) до тяжёлых форм (напоминающих III тип)	АД	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Отсутствие голубых склер и варьирующая клиническая картина
V тип	тяжёлая	АД	<i>IFITM5</i>	Отсутствие голубых склер, формирование гиперпластических костных мозолей после корригирующих операций и переломов, наличие прогрессирующей гетеротопической оссификации межкостной мембраны предплечья, вывих головки лучевой кости

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

ТАБЛИЦА 4
КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ СИНДРОМА
ЭЛЕРСА – ДАНЛОСА

TABLE 4
CLINICAL MANIFESTATIONS OF EHLERS – DANLOS
SYNDROME

Клинический тип	Тип наследования	Генетическая основа	Протеин	Клинические проявления
Классический, I тип	АД	<i>COL5A1</i> <i>COL5A1</i> <i>COL1A1</i> (реже)	Коллаген V типа Коллаген I типа	Гиперрастяжимость кожи, лёгкое образование синяков, гипермобильность суставов и аномальное рубцевание
Подобный классическому, II тип	АР	<i>TNXB</i>	Тенасцин XB	Гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, врождённая гиперплазия надпочечников, скрытое расщепление позвоночника, пролапс митрального клапана, инсульт, желудочно-кишечные кровотечения и преждевременный атеросклероз
Кардиоваскулярный (сердечно-клапанный), III тип	АР	<i>COL1A2</i>	Коллаген I типа	Нарушения со стороны сердечных клапанов
Сосудистый, IV тип	АД	<i>COL3A1</i> <i>COL1A1</i> (реже)	Коллаген III типа Коллаген I типа	Хрупкость кровеносных сосудов и повышенный риск разрывов
Гипермобильный, V тип	АД	Неизвестно	Неизвестно	Генерализованная гипермобильность суставов
Артрохалазия, VI тип	АД	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	Коллаген I типа	Гипермобильность суставов, врождённый вывих бедра и ломкость костей
Дерматоспараксис, VII тип	АР	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2	Дряблая, складчатая кожа
Кифосколиотический, VIII тип	АР	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22	Тяжёлый сколиоз, мышечная гипотония и повышенный риск разрыва глазного яблока
Синдром хрупкой роговицы, IX тип	АР	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5	Истончение и склонность к разрывам роговицы
Спондилодиспластический, X тип	АР	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	β 4GalT7 β 3GalT6 ZIP13	Низкорослость, аномалии развития костей предплечья и локтя, искривление конечностей, слабость суставов, повышенная растяжимость кожи и плохое заживление ран
Мышечно-контрактурный, XI тип	АР	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE	Краниофациальный дисморфизм, врождённые контрактуры пальцев, косолапость, тяжёлый кифосколиоз, мышечная гипотония, гиперрастяжимая тонкая кожа, склонная к образованию синяков и атрофических рубцов, морщинистые ладони и поражение глаз
Миопатический, XII тип	АД АР	<i>COL12A1</i>	Коллаген XII типа	Гипермобильность суставов, проксимальные контрактуры и мышечная слабость
Периодонтальный, XIII тип	АД	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s	Тяжёлое воспаление пародонта, гингивит, преждевременная потеря зубов. Претибиальная гиперпигментация, акрогерия, хрупкость кожи и дёсен

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

ТАБЛИЦА 5
КЛИНИЧЕСКИЕ ТИПЫ СИНДРОМА СТИКЛЕРА

TABLE 5
CLINICAL TYPES OF STICKLER SYNDROME

Клинический тип	Тип наследования	Генетическая основа	Клинические проявления
I тип, классический	АД	COL2A1	Глазная симптоматика: миопия, мембранозная аномалия стекловидного тела 1-го типа, отслойка сетчатки, увеличение размера роговицы и глазного яблока. Орофациальные нарушения: уплощение средней части лица, маленький, вздернутый нос с запавшей переносицей и вывернутыми ноздрями, палатосхизис, микроретрогения. Скелетная патология: артропатия, деформация грудной клетки, спондилоэпифизарная дисплазия, гипермобильность суставов, кифосколиотическая осанка, иногда марфаноидный фенотип и др.
I тип, несиндромальный (преимущественно с глазной симптоматикой)	АД	COL2A1	Глазная симптоматика: врожденная мембранозная аномалия стекловидного тела 1-го типа, регматогенная отслойка, решётчатая дегенерация сетчатки, увеличение глазного яблока и др.
II тип, с формированием фенотипа «стекловидного тела с бусинами»	АД	COL11A1	Глазная симптоматика: ранняя миопия, мембранозная аномалия стекловидного тела 2-го типа, отслойка сетчатки, решётчатая дистрофия, увеличение размера глазного яблока, катаракта. Тяжёлые нарушения слуха (52 %): сенсоневральная тугоухость, гипермобильность барабанной перепонки. Черепно-лицевые аномалии, раздвоенный язычок. Мышечно-скелетные аномалии: мягкая форма спондилоэпифизарной дисплазии, гипермобильность суставов и артропатии на 3–4-м десятилетиях жизни.
III тип, отоспондиломега-эпифизарная дисплазия	АД	COL11A1	Нейросенсорная тугоухость. Увеличение эпифизов. Орофациальные дисморфии. Глазная симптоматика: отсутствует.
IV тип	АР	COL9A1	Глазная симптоматика: витреоретинопатия и миопия. Нейросенсорная тугоухость. Эпифизарная дисплазия.
V тип	АР	COL9A2	Глазная симптоматика: миопия высокой степени, витреоретинальная дегенерация и отслойка сетчатки. Нейросенсорная тугоухость.

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

плазией и артропатией. В отличие от синдрома Стиклера II типа, он характеризуется менее выраженными глазными проявлениями, но выраженным гипертелоризмом глаз, более выраженной гипоплазией верхней челюсти и эктодермальными аномалиями. Заболевание вызывается мутацией в гене *COL11A1* [31].

Синдром Альпорта

Это наследственное прогрессирующее заболевание, обусловленное мутацией в генах коллагена IV типа (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*), характеризующееся развитием нефропатии в сочетании с нейросенсорной тугоухостью и патологией органов зрения, лейомиоматозом пищевода и желудка, аномалиями сосудов (дилатация аорты, аневризмы нисходящего отдела аорты, внутримозговых и коронарных артерий).

Выделяют несколько типов заболевания, которые клинически различаются тяжестью, началом развития нарушений и половыми особенностями (табл. 6) [32].

Синдром Гудпасчера

Это заболевание является аутоиммунным, при этом антитела образуются к коллагенам IV типа. Проявляется рецидивирующими лёгочными кровотечениями, прогрессирующим гломерулонефритом и почечной недостаточностью. Исследователи связывают это заболевание с мутациями в генах *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* [32].

Синдром Стила

Это отдельная клиническая форма, характеризующаяся низким ростом, двусторонним вывихом бе-

ТАБЛИЦА 6
ТИПЫ СИНДРОМА АЛЬПОРТАTABLE 6
TYPES OF ALPORT SYNDROME

Тип синдрома	Тип наследования	Генетические нарушения	Клинические особенности
тип 1	X-сцепленный	Патогенная мутация в гене COL4A5 у пациента или родственников	Мужчины с дефектным геном обычно имеют более тяжёлые симптомы и часто страдают от почечной недостаточности к 40 годам. Женщины-носительницы могут иметь более лёгкие симптомы, либо вообще не иметь.
тип 2	АР	Два аллеля патогенной мутации в генах COL4A3 или COL4A4 у пациента	Заболевание обычно проявляется в детстве или раннем подростковом возрасте.
тип 3А	АД	Гетерозиготная патогенная мутация в генах COL4A3 или COL4A4	Фенотипы варьируются от гематурии до терминальной стадии почечной недостаточности.
тип 3В	Дигенный АР	Патогенные мутации в генах COL4A3 и COL4A4 (в транс-/цисположении) или COL4A5 и COL4A3, или COL4A4	Фенотипы варьируются от гематурии до терминальной стадии почечной недостаточности.

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

дра и головки лучевой кости, коалицией запястья, сколиозом, полыми стопами и характерными чертами лица, с неудовлетворительными результатами попыток вправления бёдер. Заболевание вызвано мутацией в гене *COL27A1* и наследуется по аутосомно-рецессивному типу [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения развития соединительной ткани, такие как коллагенопатии, являются серьёзной проблемой для диагностики, учитывая наличие не только моногенных и синдромальных, но также несиндромальных и полигенных форм. В связи с этим определение и анализ мутаций в генах коллагена является необходимым этапом обследования больного перед назначением терапии. Необходимо отметить, что среди коллагенопатий встречаются клинические формы, которые относятся к разным синдромам, однако имеют сходную клинику и связаны с мутациями в одних и тех же генах, что может вызывать затруднения при постановке правильного диагноза. Поэтому систематизация фенотипических проявлений и молекулярно-генетических основ коллагенопатий должна способствовать совершенствованию клинической диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Борzych О.Б., Петрова М.М., Карпова Е.И., Шнайдер Н.А. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов. *Вестник дерматологии*

и венерологии. 2022; 98(1): 19-32. [Borzykh O.B., Petrova M.M., Karpova E.I., Shnayder N.A. Connective tissue disease in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022; 98(1): 19-32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25208/vdv1232>

2. Жолинский А.В., Кадыкова А.И., Деев Р.В. Современные представления о генетической регуляции гистофизиологии соединительной ткани и её отношение к физическому качеству «гибкости». *Гены и клетки*. 2021; 16(4): 6-13. [Zholinsky A.V., Kadykova A.I., Deev R.V. Modern concepts about genetic regulation of connective tissue gystophysiology and its relationship to the physical quality of “flexibility”. *Genes & Cells*. 2021; 16(4): 6-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23868/202112001>

3. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., Иванова И.И., Кадурин Т.И., Трисветова Е.Л. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. *Педиатрия*. 2016; 7(2): 5-39. [Abbakumova L.N., Arsentev V.G., Gnusaev S.F., Ivanova I.I., Kadurina T.I., Trisvetova E.L., et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016; 7(2): 5-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED725-39>

4. Дисплазии соединительной ткани. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов. *Терапия*. 2018; 6: 10-58. [Connective tissue dysplasia. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Therapists. *Therapy*. 2018; 6: 10-58. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2018.6.10-58>

5. Борzych О.Б., Шнайдер Н.А., Карпова Е.И., Петрова М.М., Демина О.М., Насырова Р.Ф. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности.

Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021; 16(4): 443-450. [Borzykh O.B., Schneider N.A., Karpova E.I., Petrova M.M., Demina O.M., Nasyrova R.F. Collagen synthesis in the skin, its functional and structural features. *Medical News of North Caucasus*. 2021; 16(4): 443-450. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>

6. Потехина Ю.П. Структура и функции коллагена. *Российский остеопатический журнал*. 2016; (1-2): 87-99. [Potekhina Yu.P. Collagen structure and function. *Russian Osteopathic Journal*. 2016; (1-2): 87-99. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>

7. Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2015; 2(8): 5-17. [Rumyantseva V.A., Zaklyazminskaya E.V. Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasias. *Clinical and experimental surgery*. 2015; 2(8): 5-17. (In Russ.)].

8. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани. *Здоровье ребёнка*. 2010; (5): 131-133. [Nesterenko Z.V. Classification concepts of connective tissue dysplasia. *Child Health*. 2010; (5): 131-133. (In Russ.)].

9. Хайбуллина Д.Х., Есин Р.Г. Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123(7): 7-11. [Khaibullina D.Kh., Esin R.G. Neurological aspects of connective tissue dysplasia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023; 123(7): 7-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230717>

10. Vandervore L., Stouffs K., Tanyalçin I., Vanderhaselt T., Roelens F., Holder-Espinasse M., et al. Bi-allelic variants in *COL3A1* encoding the ligand to GPR56 are associated with cobblestone-like cortical malformation, white matter changes and cerebellar cysts. *J Med Genet*. 2017; 54(6): 432-440. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104421>

11. Maeshima Y., Colorado P.C., Torre A., Holthaus K.A., Grunkemeyer J.A., Ericksen M.B., et al. Distinct antitumor properties of a type IV collagen domain derived from basement membrane. *J Biol Chem*. 2000; 275(28): 21340-21348. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001956200>

12. Yoneda Y., Haginoya K., Arai H., Yamaoka S., Tsurusaki Y., Doi H., et al. De novo and inherited mutations in *COL4A2*, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(1): 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.016>

13. El Masri H., Loong T.H., Meurette G., Podevin J., Zinzindohoue F., Lehur P.A. Bowel perforation in type IV vascular Ehlers – Danlos syndrome. A systematic review. *Tech Coloproctol*. 2018; 22(5): 333-341. <https://doi.org/10.1007/s10151-018-1783-4>

14. Zech M., Lam D.D., Francescato L., Schormair B., Salminen A.V., Jochim A., et al. Recessive mutations in the $\alpha 3$ (VI) collagen gene *COL6A3* cause early-onset isolated dystonia. *Am J Hum Genet*. 2015; 96(6): 883-893. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.04.010>

15. Söderhäll C., Marenholz I., Kerscher T., Rüschen-dorf F., Esparza-Gordillo J., Worm M., et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (*COL29A1*) are associated with atopic

dermatitis. *PLoS Biol*. 2007; 5(9): e242. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050242>

16. Martinelli-Boneschi F., Colombi M., Castori M., Devigili G., Eleopra R., Malik R.A., et al. COL6A5 variants in familial neuropathic chronic itch. *Brain*. 2017; 140(3): 555-567. <https://doi.org/10.1093/brain/aww343>

17. Eklund L., Piihola J., Komulainen J., Sormunen R., Ongvarrasopone C., Fässler R., et al. Lack of type XV collagen causes a skeletal myopathy and cardiovascular defects in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(3): 1194-1199. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.3.1194>

18. Mohamad Shah N.S., Sulong S., Wan Sulaiman W.A., Halim A.S. Two novel genes *TOX3* and *COL21A1* in large extended Malay families with nonsyndromic cleft lip and/or palate. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(5): e635. <https://doi.org/10.1002/mgg3.635>

19. Sennvik K., Fastbom J., Blomberg M., Wahlund L.O., Winblad B., Benedikz E. Levels of alpha- and beta-secretase cleaved amyloid precursor protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*. 2000; 278(3): 169-172. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00929-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00929-5)

20. Miyamoto Y., Matsuda T., Kitoh H., Haga N., Ohashi H., Nishimura G., et al. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg – Calvé – Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet*. 2007; 121(5): 625-629. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0354-y>

21. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U., Mercier M., Echenne B., Quijano-Roy S. Врождённые мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; (1): 6-20. [Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U., Mercier M., Echenne B., Quijano-Roy S. Congenital muscular dystrophies: Classification and diagnostic strategy. *Neuromuscular Diseases*. 2014; (1): 6-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2014-0-1-6-14>

22. Ishikawa H., Sugie K., Murayama K., Ito M., Minami N., Nishino I., et al. Ullrich disease: Collagen VI deficiency: EM suggests a new basis for muscular weakness. *Neurology*. 2002; 59(6): 920-923. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.6.920>

23. Merlini L., Angelin A., Tiepolo T., Braghetta P., Sabatelli P., Zamparelli A., et al. Cyclosporin A corrects mitochondrial dysfunction and muscle apoptosis in patients with collagen VI myopathies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(13): 5225-5229. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800962105>

24. Al Kaissi A., Ganger R., Roetzer K.M., Schwarzbrown T., Klaushofer K., Grill F. Re-alignment-procedures for skeletal dysplasia in three patients with genetically diverse syndromes. *Orthop Surg*. 2013; 5(1): 33-39. <https://doi.org/10.1111/os.12023>

25. Sergouniotis P.I., Fincham G.S., McNinch A.M., Spickett C., Poulson A.V., Richards A.J., et al. Ophthalmic and molecular genetic findings in Kniest dysplasia. *Eye (Lond)*. 2015; 29(4): 475-482. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.334>

26. Savarirayan R., Cormier-Daire V., Lachman R.S., Rimoin D.L. Schmid type metaphyseal chondrodysplasia: A spondylometaphyseal dysplasia identical to the “Japanese” type. *Pediatr Radiol*. 2000; 30(7): 460-463. <https://doi.org/10.1007/s002470000181>

27. Гребенникова Т.А., Гаврилова А.О., Тюльпак-ков А.Н., Тарбаева Н.В., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Первое в России описание клинического случая несовершенного остеогенеза V типа с тяжёлыми деформациями скелета, обусловленного мутацией с.119С>Т в гене *IFITM5*. *Остеопороз и остеопатии*. 2019; 22(2): 32-37. [Grebennikova T.A., Gavrilova A.O., Tiulpakov A.N., Tarbaeva N.V., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A. First description of a type V osteogenesis imperfecta clinical case with severe skeletal deformities caused by a mutation p.119C>T in *IFITM5* gene in Russia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019; 22(2): 32-37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/osteol2103>

28. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J., et al. The 2017 international classification of the Ehlers – Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(1): 8-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>

29. Кадурина Т.И., Воронцова Т.Н., Осинская Н.С., Гуламшаева А.Н. Синдромы Стиклера. Генетическая гетерогенность. Клинический полиморфизм. Новые мутации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023; 18(3): 260-264. [Kadurina T.I., Vorontsova T.N., Osinovskaya N.S., Gulamshaeva A.N. Stickler syndrome. Genetic heterogeneity. Clinical polymorphism. Novel mutations. *Medical News*

of the North Caucasus. 2023; 18(3): 260-264. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18061>

30. Al Kaissi A., Ganger R., Klaushofer K., Grill F. Significant ophthalmopathy associated with ectodermal dysplasia in a child with Marshall – Stickler overlap: A case report. *Cases J*. 2008; 1(1): 270. <https://doi.org/10.1186/1757-1626-1-270>

31. Kashtan C.E., Ding J., Garosi G., Heidet L., Massella L., Nakanishi K., et al. Alport syndrome: A unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha345$: A position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018; 93(5): 1045-1051. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.018>

32. Коломиец В.И., Брежнева Е.Б., Лысогоров Б.Н., Манохина О.Ю. Синдром Гудпасчера. *Крымский терапевтический журнал*. 2020; (4): 68-72. [Kolomiets V.I., Brezhneva E.B., Lysogorov B.N., Manokhina O.Yu. Goodpasture's syndrome. *Crimean therapeutic journal*. 2020; (4): 68-72. (In Russ.)].

33. Flynn J.M., Ramirez N., Betz R., Mulcahey M.J., Pino F., Herrera-Soto J.A., et al. Steel syndrome: Dislocated hips and radial heads, carpal coalition, scoliosis, short stature, and characteristic facial features. *J Pediatr Orthop*. 2010; 30(3): 282-288. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e3181d3e464>

Конфликт интересов

Ткачук Е.А. является членом редакционного совета с мая 2022 г., заведующим редакцией – с сентября 2025 г.; Семинский И.Ж. является членом редакционного совета с мая 2022 г., научным редактором – с сентября 2025 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Ткачук Е.А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи
Семинский И.Ж. – написание статьи, научное редактирование.

Информация об авторах

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры генетики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Conflict of interest

Tkachuk E.A. has been a member of the editorial board since May 2022, Head of the editorial board – since September 2025; Seminsky I.Zh. has been a member of the editorial board since May 2022, Scientific Editor – since September 2025, but have nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

Tkachuk E.A. – development of the study design, review of publications, writing the manuscript
Seminsky I.Zh. – writing the manuscript, scientific editing.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Genetics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>

Igor Zh. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 29.04.2025
Принята 10.05.2025
Опубликована 10.09.2025

Received 29.04.2025
Accepted 10.05.2025
Published 10.09.2025

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-63-73>



СУЩЕСТВУЮЩИЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ

Юршев Ю.А.^{1,2}, Ткачук В.А.¹, Карагяур М.Н.¹

¹ Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., 27/1, Россия

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., 3, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Черепно-мозговая травма остаётся одной из ведущих причин инвалидизации и смертности людей в современном обществе. При этом существующие методы лечения демонстрируют ограниченную эффективность в предотвращении развития вторичного повреждения головного мозга и возникновения отсроченных неврологических осложнений. Отсутствие препаратов с комплексным мультитаргетным действием на основные патогенетические механизмы черепно-мозговой травмы предопределяет необходимость поиска новых терапевтических подходов.

Цель исследования: провести анализ современных и эффективных подходов к терапии последствий черепно-мозговых травм, выявить наиболее перспективные направления.

Методы. Систематический обзор научной литературы, анализ результатов доклинических и клинических исследований по применению различных терапевтических подходов при черепно-мозговой травме, включая стандартную интенсивную терапию, экспериментальные нейропротективные препараты и клеточную терапию.

Результаты. Установлено, что существующая стандартная терапия последствий черепно-мозговых травм направлена преимущественно на поддержание витальных функций и контроль внутричерепного давления, но она не воздействует на ключевые механизмы развития вторичного повреждения мозговой ткани. Большинство экспериментальных нейропротективных препаратов не продемонстрировали выраженной клинической эффективности. Одним из наиболее перспективных подходов к стимуляции нейропротекции мозговой ткани и предотвращению развития её вторичного повреждения после черепно-мозговой травмы является терапия стволовыми клетками или продуктами их секреции. Секретом мезенхимных стромальных клеток, содержащий широкий спектр биологически активных молекул и молекулярных комплексов, обладает уникальной способностью воздействовать на широкий спектр патогенетических механизмов, возникающих после черепно-мозговой травмы. Последние достижения молекулярной и клеточной биологии (в частности, получение клеточных линий с пролонгированным пролиферативным потенциалом) открывают возможности клинической трансляции данной технологии.

Заключение. Существующая терапия последствий черепно-мозговых травм обладает ограниченной эффективностью и не позволяет осуществлять профилактику развития отсроченных повреждений мозговой ткани. Одним из наиболее перспективных подходов к предотвращению развития нежелательных последствий черепно-мозговой травмы является терапия стволовыми клетками или продуктами их секреции.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, вторичное повреждение мозга, регенеративная медицина, нейропротекция, мезенхимные стромальные клетки, секретом

Для цитирования: Юршев Ю.А., Ткачук В.А., Карагяур М.Н. Существующие и перспективные подходы к терапии последствий черепно-мозговых травм. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 63-73. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-63-73>

CURRENT AND PROSPECTIVE APPROACHES TO THE TREATMENT OF TRAUMATIC BRAIN INJURIES

Yury A. Yurshev ^{1, 2}, Vsevolod A. Tkachuk ¹, Maxim N. Karagyaur ¹

¹ Medical Scientific and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovsky Avenue, 27/1, Russian Federation

² N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Traumatic brain injury remains one of the leading causes of disability and mortality in modern society, while existing treatment methods demonstrate limited effectiveness in preventing the development of secondary brain damage and the occurrence of delayed neurological complications. The lack of drugs with a complex multitarget effect on the main pathogenetic mechanisms of traumatic brain injury necessitates the search for new therapeutic approaches.

Aim. To analyze current and promising approaches to the treatment of the consequences of traumatic brain injury, to identify the most promising areas.

Methods. A systematic review of the scientific literature, analysis of the results of preclinical and clinical studies on the use of various therapeutic approaches in traumatic brain injury, including standard intensive care, experimental neuroprotective drugs and cell therapy.

Results. It was found that the standard existing therapy for the consequences of traumatic brain injury is aimed primarily at maintaining vital functions and controlling intracranial pressure, but does not affect the key mechanisms of secondary brain tissue damage. Most experimental neuroprotective drugs have not demonstrated significant clinical efficacy. One of the most promising approaches to stimulating brain tissue neuroprotection and preventing the development of its secondary damage after traumatic brain injury is therapy with stem cells or their secretion products. The secretome of mesenchymal stromal cells, containing a wide range of biologically active molecules and molecular complexes, has a unique ability to affect a wide range of pathogenetic mechanisms that occur after traumatic brain injury. Recent advances in molecular and cellular biology (in particular, obtaining cell lines with prolonged proliferative potential) open up opportunities for clinical translation of this technology.

Conclusion. Existing therapy for the consequences of traumatic brain injury has limited effectiveness and does not allow for the prevention of delayed damage to brain tissue. One of the most promising approaches to preventing the development of undesirable consequences of traumatic brain injury is therapy with stem cells or products of their secretion.

Key words: *traumatic brain injury, regenerative medicine, neuroprotection, secondary brain injury, mesenchymal stromal cells, secretome*

For citation: Yurshev Yu.A., Tkachuk V.A., Karagyaur M.N. Current and prospective approaches to the treatment of traumatic brain injuries. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 63-73. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-63-73>

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к числу одной из наиболее значимых причин нетрудоспособности и инвалидизации населения во всём мире. По разным оценкам, в мировом масштабе ежегодный прирост людей, пострадавших от ЧМТ, колеблется от 27 до 69 млн [1, 2]. Смертность при тяжёлой ЧМТ достигает 65–70 %, тогда как примерно половина выживших пациентов отмечает различную степень стойкой утраты трудоспособности [3]. У значительной части пациентов, перенёсших черепно-мозговую травму, формируются стойкие неврологические нарушения, сохраняющиеся на протяжении всей жизни, что приводит к снижению качества жизни и существенным социально-экономическим издержкам, связанным с инвалидностью. Глобальные экономические потери, обусловленные утратой трудоспособности и расходами на медицинскую помощь пострадавшим с черепно-мозговой травмой, оцениваются примерно в 100 млрд долларов США ежегодно [3]. Американская ассоциация черепно-мозговых травм определяет ЧМТ как повреждение, характеризующееся нарушением функций головного мозга или наличием иных признаков его поражения, возникающих в результате воздействия внешних механических факторов [4]. В определении указывается, что клиническая симптоматика ЧМТ может отсутствовать либо проявляться не сразу; под «другими признаками патологии головного мозга» подразумеваются, в том числе, данные нейровизуализационных или лабораторных исследований.

1. ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ЧМТ

В основу патофизиологии черепно-мозговой травмы положена концепция первичного и вторичного повреждения головного мозга. Данная классификация является определяющей в тактике лечения больных с ЧМТ.

Первичное повреждение возникает непосредственно в момент травмы и включает очаговые ушибы, внутримозговые кровоизлияния, диффузное аксональное повреждение, а также очаговый и диффузный отёк мозговой ткани.

Диффузное аксональное повреждение развивается вследствие смещения структур головного мозга под действием его инерции, характеризуется множественными микроповреждениями в трактах белого вещества. Патологический процесс преимущественно затрагивает зоны перехода между белым и серым веществом головного мозга, а при тяжёлых травмах – мозолистое тело и ствольные структуры [5]. Пациенты с выраженным диффузным аксональным повреждением, как правило, находятся в состоянии глубокой комы без признаков внутричерепной гипертензии и имеют неблагоприятный прогноз.

Очаговые ушибы головного мозга являются наиболее распространёнными травмами при ЧМТ. Ушибы обычно наблюдаются в базальных лобных и височных областях, которые особенно чувствительны к прямому удару при травмах, связанных с ускорением/замедлением. Повреждение целостности кровеносных сосудов головного мозга может привести к внутримозговому кровоизлиянию, которое вместе с повреждённой тканью головного мозга образует первичный очаг поражения. Кровоизлияния опасны не только потому, что нарушают цитоархитектонику головного мозга и вызывают гибель клеток, но и потому, что провоцируют так называемый масс-эффект, т. е. появление инородного объекта в замкнутом пространстве черепа, что приводит к повышению внутричерепного давления. Попадание крови в ткани приводит к активации системы свёртывания крови. Её компоненты, в первую очередь тромбин, влияют на эндотелий, увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, вызывают диффузию сывороточных белков в паренхиму головного мозга и провоцируют отёк мозговой ткани, что ухудшает кровоснабжение головного мозга и отток спинномозговой жидкости [6]. В течение следующих 7–14 дней отёк, окружающий гематому, продолжает расширяться из-за прогрессирования отсроченных негативных последствий ЧМТ, таких как нейровоспаление и вторичное повреждение головного мозга (ВППМ) [7, 8].

ВППМ представляет собой каскад молекулярных механизмов повреждения, которые запускаются в момент первоначальной травмы и продолжают в течение нескольких часов или дней. Считается, что ВППМ является общим отсроченным негативным эффектом любого повреждения головного мозга (ЧМТ, инсульт, внутримозговое кровоизлияние и т. д.). Основными механизмами, вызывающими ВППМ, являются эксайтотоксичность, вызванная чрезмерным высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров, митохондриальная дисфункция, возникающая в результате нарушений трофики мозговой ткани (из-за вторичного вазоспазма, очаговой микрососудистой окклюзии и повреждения сосудов), повреждение клеточных мембран свободными радикалами и нейровоспаление. Эти механизмы поддерживают повреждение мозговой ткани и способствуют распространению очага поражения. Некроптоз, ферроптоз, апоптоз и иммуно-опосредованная гибель нейронов способствуют выделению ещё большего количества воспалительных факторов в очагах повреждения и «полутени» [9, 10], что вместе с повышенной продукцией матриксных металлопротеиназ поддерживает высокую проницаемость гематоэнцефалического барьера, стимулирует экспрессию молекул адгезии эндотелиальных клеток и стимулирует миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг повреждения.

Лейкоциты, проникающие в ткани головного мозга, способствуют резорбции кровоизлияний и не-

кратических масс [11], но из-за избыточной продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-1b, IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и др.) они вызывают повреждение нервных клеток в зоне «полутени» и стимулируют длительную самоподдерживающуюся активацию микроглиальных клеток [12, 13]. В ответ на повреждение и воспаление активируется экспрессия противовоспалительных молекул, и вектор дальнейших процессов в значительной степени определяется соотношением провоспалительных и противовоспалительных сигналов [12, 13].

Частыми и крайне неблагоприятными последствиями ЧМТ являются отсроченные когнитивные нарушения (вплоть до деменции) и эмоциональные расстройства (депрессия), обусловленные дисфункцией гиппокампа. Гиппокамп представляет собой сложную гетерогенную структуру, интегрирующую когнитивные и эмоциональные процессы. Его дорсальные отделы преимущественно участвуют в механизмах обучения и памяти, тогда как вентральные – в стресс-реакциях и эмоциональном реагировании [14]. Повреждение гиппокампальных структур носит вторичный характер и связано с длительным воздействием высоких доз глюкокортикоидов, секретируемых в ответ на черепно-мозговую травму. Глюкокортикоиды взаимодействуют с кортикостероидными рецепторами, которые в избытке присутствуют в гиппокампе, и активируют сигнальные пути, стимулирующие нейровоспаление, которое в свою очередь нарушает нейрогенез в субгранулярной нише и вызывает нейродегенерацию гиппокампа [15]. При этом эти изменения могут затрагивать не только ипсилатеральный гиппокамп (на стороне повреждения), но и контралатеральный, а также другие структуры головного мозга, что лежит в основе нейродегенеративных и психиатрических заболеваний, индуцированных травмой. Это является серьёзной нерешённой проблемой современной неврологии и реабилитационной медицины.

2. СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧМТ

Существующие подходы к коррекции последствий ЧМТ глобально нацелены на удаление повреждающего фактора: кровоизлияние, кость, инородное тело (через оказание нейрохирургического пособия), на предотвращение вторичной гибели мозговой ткани путём обеспечения её адекватной оксигенации и трофики, а также на поддержание жизненных функций всего организма с помощью интенсивной терапии.

Нейрохирургическое лечение при тяжёлой ЧМТ показано при наличии внутричерепных кровоизлияний с выраженным масс-эффектом, вдавленных переломов черепа, окклюзионной гидроцефалии, внутричерепных инородных тел, ликвореи, а также

других состояний по индивидуальным показаниям. Спектр нейрохирургических вмешательств включает экстренную эвакуацию гематом, установку наружного вентрикулярного дренажа, декомпрессионную краниотомию при рефрактерной внутричерепной гипертензии, а также хирургическую обработку проникающих ранений с пластикой твёрдой мозговой оболочки для предотвращения ликвореи [5]. Более подробно с нейрохирургическими подходами к терапии последствий ЧМТ можно ознакомиться в обзорах [16, 17]. В рамках данной работы основное внимание уделено консервативным методам лечения ЧМТ.

Для предотвращения вторичной гибели нейронов необходимо поддерживать оптимальный уровень доставки кислорода к мозговой ткани. Данный показатель определяется двумя ключевыми параметрами: церебральным перфузионным давлением и насыщением крови кислородом и глюкозой. Для поддержания этих показателей в физиологических пределах в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии необходим мониторинг и коррекция комплекса параметров, объединённых в аббревиатуру «THE MANTLE» [18].

Temperature (температура). Гипертермия усиливает метаболизм нервной ткани и стимулирует продукцию свободных радикалов, что может провоцировать вторичные церебральные повреждения. Целевой уровень центральной температуры тела составляет 36–37 °C [19]. Ранее предлагалась индукция управляемой гипотермии (32–35 °C) с целью снижения метаболических потребностей мозга и нейропротекции, однако в настоящее время данный подход не рекомендован из-за значительных побочных эффектов: коагулопатии, полиурии, электролитных нарушений, проблем кондиционирования дыхательной смеси и повышенного риска инфекционных осложнений [20].

Hemoglobin (гемоглобин). Необходимо поддерживать оптимальные уровни основного переносчика кислорода. Хотя единые референсные значения не установлены, снижение гемоглобина ниже 80 г/л ассоциировано с ухудшением прогноза у пациентов с ЧМТ [20]. При этом повышение уровня гемоглобина свыше 120 г/л не улучшает кислородтранспортную функцию крови [21].

Electrolytes and acid basic status (электролиты и кислотно-щелочное состояние крови). Мониторинг данных параметров необходим для поддержания оптимальной кривой диссоциации гемоглобина и нормального внутричерепного давления. Целевые показатели включают: натрий сыворотки 140–150 ммоль/л (умеренная гиперосмолярность), pH 7,35–7,45 и нормокапнию (PaCO₂ 35–45 мм рт. ст.). Гипокапния вызывает рефлекторную вазоконстрикцию церебральных артерий, тогда как гиперкапния нарушает транспорт кислорода [22].

Metabolism (метаболизм). Повышение церебрального метаболизма повышает потребность моз-

говой ткани в кислороде. При травматическом повреждении необходимо снижать энергетические потребности мозга посредством адекватной седации, анальгезии, купирования психомотормного возбуждения и эпилептической активности. Мониторинг церебрального метаболизма может осуществляться с помощью нескольких методов исследования. Югулярная оксиметрия (SvO_2) определяет насыщение гемоглобина кислородом в венозной крови, оттекающей от головного мозга; нормальные значения составляют 55–75 %. Прямое измерение напряжения кислорода в мозговой ткани ($PbrO_2$) выполняется с помощью датчика, имплантируемого в паренхиму мозга, при этом физиологические значения находятся в пределах 25–48 мм рт. ст. Церебральная оксиметрия представляет собой неинвазивный метод оценки мозговой перфузии, основанный на ближней инфракрасной спектроскопии, с нормальным диапазоном 55–75 %, аналогичным югулярной оксиметрии. Значения ниже указанного диапазона свидетельствуют о церебральной ишемии, тогда как более высокие показатели указывают на гиперемию мозговой ткани [12, 22].

Arterial blood pressure (артериальное давление крови, АД). Артериальное давление оказывает прямое влияние на церебральное перфузионное давление, поэтому требует поддержания на оптимальном уровне [23]. Согласно различным рекомендациям, систолическое АД должно превышать 90 мм рт. ст., а среднее артериальное давление – 60 мм рт. ст. [20]. По другим данным, систолическое АД следует поддерживать выше 110 мм рт. ст. [24].

Nutrition and glucose (питание и глюкоза). Мозговая ткань, особенно при повреждении, требует адекватного энергетического обеспечения, основным источником которого служит глюкоза. Повреждённые нейроны преимущественно используют анаэробный гликолиз, при этом собственные запасы глюкозы в центральной нервной системе практически отсутствуют. Однако избыточный уровень глюкозы также неблагоприятен, поскольку приводит к нарушению электролитного баланса, развитию воспаления, микротромбозов и отёка мозга. Целевой уровень гликемии составляет 110–180 мг/дл [25] или 4–10 ммоль/л [20, 22]. Нутритивная поддержка также является важным компонентом терапии ЧМТ. В первые сутки после травмы пациент получает 30–50 % от расчётной калорической потребности с постепенным увеличением до полного объёма к 5–7 суткам [20].

Target of oxygenation (цель оксигенации). Для обеспечения энергетических потребностей повреждённой мозговой ткани необходимо поддерживать оптимальный уровень оксигенации крови, избегая как гипоксии, так и избыточной оксигенации, способной вызвать окислительный стресс. Целевые параметры включают парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) в пределах 80–120 мм рт. ст. и сатурацию кислорода (SaO_2) более 95 % [26].

Lung protective ventilation (протективная искусственная вентиляция лёгких, ИВЛ). Стратегия протективной искусственной вентиляции лёгких направлена на минимизацию вентилятор-ассоциированного повреждения лёгких посредством применения специальных режимов и параметров вентиляции. Ключевые параметры протективной ИВЛ включают: дыхательный объём 6–10 мл/кг идеальной массы тела, минимальную частоту дыхания для поддержания нормокапнии ($PaCO_2$), механическую мощность менее 17 Дж/мин, давление плато менее 30 см вод. ст. и движущее давление менее 15 см вод. ст. [27, 28].

Edema and ICP control (отёк и контроль внутричерепного давления (ВЧД)). Отёк мозговой ткани нарушает доставку кислорода к нейронам, как вследствие ишемической гипоксии на фоне снижения церебрального перфузионного давления, так и за счёт ухудшения диффузии кислорода в паренхиму мозга. В связи с этим у пациентов с тяжёлой ЧМТ часто проводится инвазивный мониторинг ВЧД. При повышении внутричерепного давления свыше 20 мм рт. ст. более, чем на 10 минут применяются различные методы его коррекции. Немедикаментозные методы включают возвышенное положение головного конца кровати под углом 30° и кратковременную умеренную гипервентиляцию. Медикаментозная терапия предусматривает поддержание адекватной гемодинамики, введение осмотических диуретиков (маннитол) и гипертонических растворов (гипертонический раствор натрия хлорида). При неэффективности консервативных мер применяются хирургические методы: установка наружного вентрикулярного дренажа, вентрикулоперитонеальное шунтирование и декомпрессивная краниотомия. При невозможности инвазивного мониторинга ВЧД ориентируются на клинические признаки внутричерепной гипертензии: динамику уровня сознания, наличие очаговой неврологической симптоматики, офтальмоскопические изменения (отёк диска зрительного нерва) [18, 20, 22].

Конкретные значения вышеприведённых параметров требуют индивидуальной коррекции в зависимости от соматического состояния пациента и сопутствующей патологии.

Антифибринолитическая терапия при умеренной ЧМТ (шкала комы Глазго – 8–13 баллов) в первые 3 часа после травмы может проводиться с использованием транексамовой кислоты. Данный подход направлен на коррекцию посттравматической коагулопатии и снижение риска прогрессирования внутримозговых кровоизлияний. Механизм действия заключается в ингибировании фибринолиза, что способствует стабилизации тромба в зоне повреждения и остановке активного кровотечения. Терапия транексамовой кислотой считается относительно безопасной и ассоциирована со снижением летальности при ЧМТ [29].

Были предприняты попытки стимулировать нейропротекцию повреждённой мозговой ткани с по-

мощью прогестерона, цитидиндифосфат-холина [30] и эритропозина [31], но они не привели к достоверному улучшению состояния пациентов после тяжёлой ЧМТ. Натуральные антиоксиданты, такие как куркумин, ресвератрол и катехины, демонстрируют определённый терапевтический потенциал, который, впрочем, не был клинически подтверждён [32, 33]. Существует ряд других молекул, которые обладают нейропротективным действием. К ним относятся молекулярный водород, миноксидин, сероводород, тиазолидиндионы, глибенкламид, амантадин и экстракты крови или тканей мозга животных. Их заявленные эффекты обусловлены снижением производства активных форм кислорода, уменьшением апоптоза клеток, уменьшением воспаления, улучшением функции митохондрий, ингибированием каспазы-3, уменьшением активации микроглии, изменениями в синтезе ряда белков и т. д. Однако, как отмечалось выше, ни один из них в настоящее время не используется широко в клинической практике [34].

Статины изучаются в качестве потенциальных нейропротективных агентов при ЧМТ благодаря их плейотропным эффектам, включающим противовоспалительное действие, улучшение эндотелиальной функции и модуляцию церебрального кровотока. Несмотря на накопление определённых положительных результатов в ряде исследований — улучшение показателей по шкале комы Глазго, потенциальное повышение выживаемости и сокращение длительности госпитализации — клиническая эффективность статинов при ЧМТ остаётся недостаточно доказанной для включения в стандартные протоколы лечения. Имеющиеся исследования характеризуются значительной гетерогенностью по дизайну, объёму выборки и качеству данных, а информация о влиянии на долгосрочные функциональные исходы ограничена. Кроме того, не исключено влияние сопутствующих факторов, таких как предшествующий приём статинов по кардиоваскулярным показаниям. В настоящее время применение статинов при ЧМТ не может рассматриваться как общепринятый терапевтический стандарт, и решение об их назначении должно приниматься индивидуально с учётом конкретной клинической ситуации [35].

Глюкокортикостероиды рассматривались в качестве потенциальных нейропротективных препаратов при ЧМТ благодаря их потенциальной способности подавлять нейровоспаление и снижать продукцию провоспалительных цитокинов. Однако клинические исследования продемонстрировали ограниченную терапевтическую эффективность данной группы препаратов на фоне значительных нежелательных эффектов. К числу основных осложнений глюкокортикостероидной терапии, особенно при длительном применении, относятся парадоксальное потенцирование воспалительных процессов на фоне предшествующего стресса, усиление глутамат-опосредованной эксайтотоксичности и индукция нейродегенера-

тивных процессов [36]. В связи с неблагоприятным соотношением польза/риск глюкокортикостероиды в настоящее время не рекомендованы для применения у пациентов с ЧМТ [20].

Несмотря на достаточно широкий спектр существующих подходов к терапии последствий ЧМТ, когортные исследования показывают, что летальность при тяжёлой ЧМТ (шкала комы Глазго ≤ 8 баллов) по-прежнему составляет около 30 %, а 5–15 % пациентов, перенёсших ЧМТ, пожизненно остаются в вегетативном состоянии. Эти данные подчёркивают необходимость поиска новых эффективных комплексных методов стимуляции нейропротекции и предотвращения развития нежелательных последствий ЧМТ [37].

3. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧМТ

Описанные выше механизмы вторичного повреждения тканей головного мозга после ЧМТ потенциально могут быть остановлены путём стимулирования прямой нейропротекции клеток головного мозга, повышения их устойчивости к повреждающим и токсическим факторам, стабилизации барьерной функции гематоэнцефалического барьера и подавления нейровоспаления, причём наилучший терапевтический эффект достигается за счёт комплексного воздействия на эти механизмы. На сегодняшний день практически нет зарегистрированных препаратов с такой комплексной активностью, способных предотвратить развитие нежелательных острых и отсроченных последствий ЧМТ. Это побуждает к необходимости их поиска среди лекарственных молекул и композиций с потенциальной нейропротективной и противовоспалительной активностью. Необходимой плейотропностью действия обладают мезенхимные стромальные клетки (МСК) и продукты их секреции, которые потенциально могут быть использованы для терапии последствий ЧМТ.

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки считаются одним из ключевых регуляторов процессов обновления и регенерации органов и тканей. Предполагается, что одним из основных механизмов реализации их регенеративной активности является продукция широкого спектра факторов роста, цитокинов, матриксных белков, микроРНК и других молекул, обладающих нейропротективной, проангиогенной и противовоспалительной активностью.

Ранее мы показали, что секретом МСК человека может стимулировать выживаемость экспериментальных животных, восстанавливать их неврологические параметры и уменьшать объём повреждения мозговой ткани в модели внутримозговой гематомы (геморрагического инсульта) у крыс [38, 39].

Поскольку патогенетические механизмы ЧМТ и геморрагического инсульта в значительной степени схожи, есть все основания полагать, что се-

кретом МСК может обладать нейропротективной активностью и уменьшать отсроченные негативные последствия ЧМТ. Предыдущие исследования показали, что МСК или их секретом стимулируют выживание нервных клеток, стабилизируют гематоэнцефалический барьер и подавляют нейровоспаление [40]. Согласно ряду исследований, при введении в поврежденный мозг МСК могут дифференцироваться в нейроно- и астроцито-подобные клетки, как будто способствуя улучшению сенсорных и моторных функций. Функциональность таких вновь образованных «нейронов» и клеток глии в настоящий момент не доказана.

Несмотря на всю перспективность, клеточная терапия ЧМТ имеет ряд недостатков (сложность получения и хранения, иммунологические проблемы), ограничивающих возможность её клинического применения. Применение продуктов секреции стволовых клеток (секретома), в частности МСК, во многом способно заменить использование самих клеток, при этом является практически более удобным (удобство хранения и транспортировки) и обладает меньшим количеством недостатков и ограничений (меньшая вероятность иммунологических осложнений, есть возможность фармакологической стандартизации) [18, 41].

Секретом МСК представляет собой совокупность биологически активных молекул (факторов роста, цитокинов, матриксных белков, микроРНК и др.) и молекулярных комплексов (внеклеточные везикулы), секретируемых МСК во внеклеточное пространство [42, 43].

В составе секретома МСК с точки зрения его терапевтической активности в лечении заболеваний ЦНС можно выделить три основные группы биологически активных молекул: нейропротективные молекулы (BDNF, GDNF, NGF, miR-133b, miR-17/92 и др.), проангиогенные молекулы (VEGF, HGF, uPA, ангиопоэтин, ангиопоэтин-подобные белки-2/4, MMP-2, -9; miR-377, miR-132 и др.) и молекулы, обладающие иммуномодулирующей активностью (TGF- β , CCL2, CXCL-3, -5, -10, G-CSF, IL-4, -6, -8, -10, -13, M-CSF, MIF) [44, 45]. Таким образом, секретом МСК проявляет иммуномодулирующий, проангиогенный и антиапоптотический эффекты, которые в совокупности способны снижать влияние повреждающих факторов при ЧМТ и стимулировать восстановление и регенерацию тканей [46, 47]. Важным компонентом секретома МСК являются внеклеточные везикулы, способствующие переносу антиапоптотических молекул, транскрипционных факторов и микроРНК непосредственно в цитоплазму целевых клеток. Подробнее про свойства внеклеточных везикул и перспективу их использования для стимуляции нейропротекции мозговой ткани после повреждения можно узнать в обзоре Н.А. Басаловой и соавт. [39].

Использование секретомов МСК имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием самих МСК с точки зрения хранения, доставки, безопас-

ности и вариативности терапевтического ответа при черепно-мозговых травмах [41, 48]. Метаанализ 31 доклинического исследования, опубликованного до июня 2021 г., показал, что лечение ЧМТ секретомом МСК улучшает структурное и неврологическое восстановление, уменьшает воспаление и увеличивает выработку противовоспалительных цитокинов, что способствует восстановлению тканей и функциональному восстановлению [37]. Другие исследования, как *in vitro*, так и *in vivo*, показывают, что секретом МСК является многообещающим средством для лечения черепно-мозговой травмы. Однако отмечается, что необходимы дальнейшие исследования для понимания механизмов действия секретома и разработки стандартных протоколов лечения, особенно для пожилых пациентов [49, 50].

Существенным недостатком использования первичных культур МСК в качестве продуцентов секретома является их быстрое старение и накопление в их секретоме компонентов секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP) [51]. Компоненты SASP представляют собой провоспалительные молекулы, которые препятствуют регенерации тканей, запускают и поддерживают воспаление и старение тканей [52]. Альтернативой использованию первичных МСК является использование культур МСК с продленным пролиферативным потенциалом. Ранее посредством эктопической экспрессии гена каталитической субъединицы теломеразы нами были созданы линии immortalized мезенхимных стромальных клеток человека. Это продлило пролиферативный потенциал этой культуры до примерно 30–40 пассажей, сохранив качественный и количественный состав и биологическую активность продуцируемого ими секретома [53, 54]. Помимо этого, данные клеточные культуры показали отсрочку начала производства компонентов SASP (до 20 пассажей) по сравнению с тем, что наблюдалось в первичных культурах МСК (обычно 8–10 пассажей). Предположительно, immortalized культуры МСК являются перспективным источником для получения клинически значимых количеств высокоактивного секретома, обладающего относительно постоянным составом и биологическими свойствами [55].

Совокупность накопленных данных позволяет предположить, что МСК и, в особенности, продукты их секреции могут служить основой для разработки перспективных лекарственных препаратов с комплексной терапевтической активностью, нацеленных на предотвращение и снижение негативных последствий черепно-мозговой травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЧМТ остаётся одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в мире, а возможности современной медицины по коррекции отсроченных неврологических осложнений и восстановле-

нию утраченных функций после ЧМТ всё ещё крайне ограничены, что подталкивает к необходимости поиска альтернативных более эффективных терапевтических подходов, способных оказывать комплексное действие на патогенетические механизмы вторичного повреждения мозга после ЧМТ. Одним из наиболее перспективных направлений стимуляции нейропротекции и регенерации повреждённой нервной ткани представляется использование природоподобных технологий: клеточной терапии или терапии продуктами секреции (секретами) стволовых клеток. Совокупность биологических активных молекул, входящих в состав секрета, оказывает комплексное нейропротективное, антиапоптотическое, противовоспалительное и проангиогенное действие, что, по данным доклинических исследований, стимулирует структурное и функциональное восстановление повреждённой нервной ткани. Возможности продления пролиферативного потенциала и генетической модификации клеток продуцентов значительно увеличивают вероятность и ускоряют возможность клинической трансляции данной технологии для терапии последствий ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S., Baticulon R.E., Hung Y.C., Punchak M., et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018; 130(4): 1080-1097. <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352>
2. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(1): 56-87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30415-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30415-0)
3. Zhu X., Tao L., Tejima-Mandeville E., Qiu J., Park J., Garber K., et al. Plasmalemma permeability and necrotic cell death phenotypes after intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke.* 2012; 43(2): 524-531. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.635672>
4. Menon D., Harrison D. Prognostic modelling in traumatic brain injury. *BMJ.* 2008; 336(7641): 397-398. <https://doi.org/10.1136/bmj.39461.616991.80>
5. Mishra R., Ucros H.E.V., Florez-Perdomo W.A., Suarez J.R., Moscote-Salazar L.R., Rahman M.M., et al. Predictive value of Rotterdam score and Marshall score in traumatic brain injury: A contemporary review. *Indian J Neurotrauma.* 2022; 19(02): 069-077. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727404>
6. Butcher K.S., Baird T., MacGregor L., Desmond P., Tress B., Davis S. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke.* 2004; 35(8): 1879-1885. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000131807.54742.1A>
7. Balami J.S., Buchan A.M. Complications of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2012; 11(1): 101-118. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70264-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70264-2)
8. Koliarakis V., Prados A., Armaka M., Kollias G. The mesenchymal context in inflammation, immunity and cancer. *Nat Immunol.* 2020; 21(9): 974-982. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0741-2>
9. Lu D., Xu Y., Liu Q., Zhang Q. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and maintenance of inflammatory microenvironment homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 681171. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.681171>
10. Orr T.J., Lesha E., Kramer A.H., Cecia A., Dugan J.E., Schwartz B., et al. Traumatic brain injury: A comprehensive review of biomechanics and molecular pathophysiology. *World Neurosurg.* 2024; 185: 74-88. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.01.084>
11. Chang C.F., Goods B.A., Askenase M.H., Hammond M.D., Renfro S.C., Steinschneider A.F., et al. Erythrocyte efferocytosis modulates macrophages towards recovery after intracerebral hemorrhage. *J Clin Invest.* 2018; 128(2): 607-624. <https://doi.org/10.1172/JCI95612>
12. Taran S., Pelosi P., Robba C. Optimizing oxygen delivery to the injured brain. *Curr Opin Crit Care.* 2022; 28(2): 145-156. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000913>
13. Wafaisade A., Lefering R., Tjardes T., Wutzler S., Simanski C., Paffrath T., et al. Trauma registry of DGU. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2010; 12(2): 211-219. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9281-1>
14. Rao S.M., Harrington D.L., Haaland K.Y., Bobholz J.A., Cox R.W., Binder J.R. Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci.* 1997; 17(14): 5528-5535. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-14-05528.1997>
15. Shin M.S., Park S.Y., Park S.R., Seol S.H., Kwon J.S. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc.* 2006; 1(2): 892-899. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.115>
16. Algahtany M., Kumar A., Algahtany M., Alqahtani M., Alnaami M., Algahtany A., et al. Surgical intervention in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of decompressive craniotomy. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2025; 51(1): 30. <https://doi.org/10.1007/s00068-024-02725-2>
17. Хирургия тяжёлой черепно-мозговой травмы. Под общ. ред. В.В. Крылова, А.Э. Талыпова, А.А. Гриня, О.В. Левченко. 2-е изд., доп. М.: АБВ-пресс; 2022. [Surgery of severe traumatic brain injury. Eds: V.V. Krylov, A.E. Talygov, A.A. Grin, O.V. Levchenko. 2nd ed., suppl. Moscow: ABV-press Publ.; 2022. (In Russ.)].
18. Godoy D.A., Murillo-Cabezas F., Suarez J.I., Badenes R., Pelosi P., Robba C. "THE MANTLE" bundle for minimizing cerebral hypoxia in severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2023; 27(1): 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04242-3>
19. Bao L., Chen D., Ding L., Ling W., Xu F. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. *PLoS One.* 2014; 9(3): e90956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090956>
20. Клинические рекомендации МЗ РФ 2022. Очаговая травма головного мозга. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2022. Focal brain injury. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/732_1 [дата доступа: 29.08.2025]
21. Godoy D.A., Lubillo S., Rabinstein A.A. Pathophysiology and management of intracranial hypertension

and tissular brain hypoxia after severe traumatic brain injury: An integrative approach. *Neurosurg Clin N Am.* 2018; 29(2): 195-212. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.12.001>

22. Крылов В.В., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Солодов А.А. *Нейрореаниматология: практическое руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Krylov V.V., Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Solodov A.A. *Neuroresuscitation: A practical guide*. 2nd ed., revised and suppl. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)].

23. Chesnut R.M., Videtta W. Situational intracranial pressure management: An argument against a fixed treatment threshold. *Crit Care Med.* 2020; 48(8): 1214-1216. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004395>

24. Rauch S., Marzolo M., Cappello T.D., Ströhle M., Mair P., Pietsch U., et al. Severe traumatic brain injury and hypotension is a frequent and lethal combination in multiple trauma patients in mountain areas – an analysis of the prospective international Alpine Trauma Registry. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021; 29(1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13049-021-00879-1>

25. Godoy D.A., Behrouz R., Di Napoli M. Glucose control in acute brain injury: Does it matter? *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22(2): 120-127. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000292>

26. Robba C., Poole D., McNett M., Asehnoune K., Bösel J., Bruder N., et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: Recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Med.* 2020; 46(12): 2397-2410. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06283-0>

27. Трембач Н.В., Заболотских И.Б., Стаканов А.В., Ярошецкий А.И. Протективная вентиляция лёгких в абдоминальной хирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; (3): 25. [Trembach N.V., Zabolotskih I.B., Stakanov A.V., Yaroshetsky A.I. Protective lung ventilation in abdominal surgery. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2018; (3): 25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803125>

28. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342(18): 1301-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>

29. Bulger E.M., May S., Brasel K.J., Schreiber M., Kerby J.D., Tisherman S.A., et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304(13): 1455-1464. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2010.1405>

30. Zafonte R.D., Bagiella E., Ansel B.M., Novack T.A., Friedewald W.T., Hesdorffer D.C., et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA.* 2012; 308(19): 1993-2000. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2012.13256>

31. Nichol A., French C., Little L., Haddad S., Presneill J., Arabi Y., et al. Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): A double-blind randomised controlled trial. *Lan-*

cet. 2015; 386(10012): 2499-2506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00386-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00386-4)

32. Hasan G.M., Anwar S., Shamsi A., Sohal S.S., Hassan M.I. The neuroprotective potential of phytochemicals in traumatic brain injury: Mechanistic insights and pharmacological implications. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1330098. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1330098>

33. Zhao Q., Li H., Li H., Zhang J. Research progress on pleiotropic neuroprotective drugs for traumatic brain injury. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1185533. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1185533>

34. Maas A.I., Stocchetti N., Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008; 7(8): 728-741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)

35. Susanto M., Pangihutan Siahaan A.M., Wirjomartani B.A., Setiawan H., Aryanti C., Michael. The neuroprotective effect of statin in traumatic brain injury: A systematic review. *World Neurosurg X.* 2023; 19: 100211. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2023.100211>

36. Komoltsev I.G., Gulyaeva N.V. Brain trauma, glucocorticoids and neuroinflammation: Dangerous liaisons for the hippocampus. *Biomedicines.* 2022; 10(5): 1139. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051139>

37. Mugenyi N., Sakaiwa N., Darko K., Shituluka M., Tango T., Tunde O., et al. Assessing the neuroprotective efficacy of atorvastatin in traumatic brain injury: A systematic review protocol. *J Surg Protoc Res Methodol.* 2023; 2023(3): 1-4. <https://doi.org/10.1093/jsprm/snad011>

38. Dzshauri S., Basalova N., Primak A., Balabanyan V., Efimenko A., Skryabina M., et al. The secretome of mesenchymal stromal cells in treating intracerebral hemorrhage: The first step to bedside. *Pharmaceutics.* 2023; 15(6): 1608. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061608>

39. Karagyaur M., Dzshauri S., Basalova N., Aleksandrushkina N., Sagaradze G., Danilova N., et al. MSC secretome as a promising tool for neuroprotection and neuroregeneration in a model of intracerebral hemorrhage. *Pharmaceutics.* 2021; 13(12): 2031. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122031>

40. Hasan A., Deeb G., Rahal R., Atwi K., Mondello S., Marei H.E., et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2017; 8: 28. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00028>

41. Cui L., Saeed Y., Li H., Yang J. Regenerative medicine and traumatic brain injury: From stem cell to cell-free therapeutic strategies. *Regen Med.* 2022; 17(1): 37-53. <https://doi.org/10.2217/rme-2021-0069>

42. Maguire G. Stem cell therapy without the cells. *Commun Integr Biol.* 2013; 6(6): e26631. <https://doi.org/10.4161/cib.26631>

43. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9): 1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>

44. Efimenko A., Sagaradze G., Akopyan Z., Lopatina T., Kalinina N. Data supporting that miR-92a suppresses angiogenic activity of adipose-derived mesenchymal stromal cells by down-regulating hepatocyte growth factor.

Data Brief. 2016; 6: 295-310. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2015.12.021>

45. Kalinina N., Kharlampieva D., Loguinova M., Butenko I., Pobeguts O., Efimenko A., et al. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6: 221. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0209-8>

46. Harrell C.R., Fellabaum C., Jovicic N., Djonov V., Arsenijevic N., Volarevic V. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome. *Cells.* 2019; 8(5): 467. <https://doi.org/10.3390/cells8050467>

47. Vishnubhatla I., Corteling R., Stevanato L., Hicks C., Sinden J. The development of stem cell-derived exosomes as a cell-free regenerative medicine. *J Circ Biomark.* 2014; 3(1): 1-14. <https://doi.org/10.5772/58597>

48. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P., Arango M., Clayton T., Edwards P., Komolafe E., Pocock S., et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ.* 2008; 336(7641): 425-429. <https://doi.org/10.1136/bmj.39461.643438.25>

49. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1): 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>

50. Pischiutta F., Caruso E., Cavaleiro H., Salgado A.J., Loane D.J., Zanier E.R. Mesenchymal stromal cell secretome for traumatic brain injury: Focus on immunomodulatory action. *Exp Neurol.* 2022; 357: 114199. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114199>

51. Samsonraj R.M., Law S.F., Chandra A., Pignolo R.J. An unbiased proteomics approach to identify the senescence-

associated secretory phenotype of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Bone Rep.* 2023; 18: 101674. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101674>

52. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5: 99-118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>

53. Primak A., Kalinina N., Skryabina M., Usachev V., Chechekhin V., Vigovskiy M., et al. Novel immortalized human multipotent mesenchymal stromal cell line for studying hormonal signaling. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(4): 2421. <https://doi.org/10.3390/ijms25042421>

54. Примак А.Л., Калинина Н.И., Скрябина М.Н., Усачёв В.А., Чечехин В.И., Виговский М.А. и др. Создание и характеристика культур мезенхимных стромальных клеток человека с пролонгированным пролиферативным потенциалом для задач регенеративной медицины. *Регенерация органов и тканей.* 2024; 2(2): 24-45. [Primak A.L., Kalinina N.I., Skryabina M.N., Usachev V.A., Chechekhin V.I., Vigovskiy M.A., et al. Creation and characterization of human mesenchymal stromal cell cultures with prolonged proliferative potential for regenerative medicine tasks. *Regeneration of Organs and Tissues.* 2024; 2(2): 24-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-24-45>

55. Dzhauari S.S., Primak A.L., Basalova N.A., Kalinina N.I., Monakova A.O., Bozov K.D., et al. Overexpression of BDNF and uPA combined with the suppression of Von Hippel – Lindau tumor suppressor enhances the neuroprotective activity of the secretome of human mesenchymal stromal cells in the model of intracerebral hemorrhage. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(14): 6697. <https://doi.org/10.3390/ijms26146697>

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-30007; <https://rscf.ru/project/23-75-33001/>).

Вклад авторов

Юршев Ю.А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи;
Ткачук В.А., Карагаур М.Н. – написание статьи, научное редактирование.

Информация об авторах

Юршев Юрий Андреевич – соискатель, кафедра биохимии и регенеративной биомедицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., 27/1, Россия; врач-ординатор, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129090, г. Москва, Большая Сухареvская пл., 3, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-7918>

Ткачук Всеволод Арсеньевич – д.б.н., академик РАН, директор, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., 27/1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7492-747X>

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The study was supported by the Russian Science Foundation (project No. 19-75-30007; <https://rscf.ru/project/23-75-33001/>).

Authors' contribution

Yurshev Yu.A. – development of the study design, review of publications, writing the manuscript;
Tkachuk V.A., Karagayur M.N. – article writing, scientific editing.

Information about the authors

Yury A. Yurshev – Postgraduate, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Medical Research and Education Institute, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovsky Avenue, 27/1, Russian Federation; Physician, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-7918>

Vsevolod A. Tkachuk – Dr. Sci. (Biol.), Academician of the Russian Academy of Sciences; Director, Medical Research and Education Institute, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovsky Avenue, 27/1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7492-747X>

Карагяур Максим Николаевич – д.б.н., доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, старший научный сотрудник Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., 27/1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

Для переписки

Карагяур Максим Николаевич, m.karagyaour@mail.com

Maxim N. Karagyaour – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Senior Researcher of the Center for Regenerative Medicine of the Medical Scientific and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovsky Avenue, 27/1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

Corresponding author

Maxim N. Karagyaour, m.karagyaour@mail.com

Получена 10.08.2025
Принята 31.08.2025
Опубликована 10.09.2025

Received 10.08.2025
Accepted 31.08.2025
Published 10.09.2025

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-74-83>



ВОДНО-ПАРОВАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ REZŪM В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Воробьёв В.А. ¹, Тухиев А.Р. ¹, Лелявин К.Б. ², Осадчинский А.Е. ³, Фокин С.О. ¹,
Белых К.Р. ¹, Су-Янз К.М. ¹

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия

³ ООО «БОСТОН СЭНТИФИК», 125315, г. Москва, Ленинградский просп., 72, корп. 2, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – одно из самых распространённых урологических заболеваний у мужчин пожилого возраста, причём её распространённость и тяжесть симптомов увеличиваются пропорционально возрасту. В то же время возможности консервативной терапии нередко ограничены (многие пациенты сохраняют выраженные симптомы на фоне лечения), а стандартная операция трансуретральной резекции простаты сопряжена с риском осложнений – кровотечения, госпитализации, а также высоким процентом сексуальных дисфункций (ретроградная эякуляция наблюдается у 50–70 % пациентов). На этом фоне водно-паровая термотерапия Rezūm выступает перспективной малоинвазивной альтернативой: она обеспечивает стойкое снижение симптоматики доброкачественной гиперплазии предстательной железы при минимальном травматизме, позволяя избежать длительного медикаментозного лечения и снизить риск хирургических осложнений, сохраняя при этом орган и половую функцию пациента.

Цель. Оценить ранние клинические исходы и безопасность водно-паровой термотерапии Rezūm у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный одноцентровый анализ результатов лечения 9 мужчин (49–78 лет; средний возраст – $59,4 \pm 9,1$ года) с тяжёлыми симптомами со стороны нижних мочевых путей (IPSS ≥ 22) и умеренным увеличением простаты (30,8–70,0 мл). Всем пациентам проведена термоабляция Rezūm (4–6 инъекций пара; средняя продолжительность – $7,8 \pm 1,5$ мин). Контрольная оценка через 3 месяца включала оценку по шкале International Prostate Symptom Score и связанный с симптомами индекс качества жизни, максимальную скорость потока мочи, объём остаточной мочи, объём простаты и регистрацию осложнений (по классификации Клавье – Диндо).

Результаты. По истечению трёх месяцев суммарный балл по шкале International Prostate Symptom Score снизился с $25,8 \pm 2,9$ до $5,9 \pm 1,3$ балла (77 %; $p < 0,01$); индекс качества жизни – с $5,0 \pm 0,5$ до $1,1 \pm 0,3$ (78 %; $p < 0,01$). Максимальная скорость потока мочи увеличилась с $6,6 \pm 2,8$ до $20,8 \pm 2,8$ мл/с (+215 %; $p < 0,01$); объём остаточной мочи снизился с 128 ± 116 до 0 мл ($p < 0,01$). Объём простаты уменьшился на 65 % ($53,3 \pm 14,8$ до $18,6 \pm 2,9$ мл; $p < 0,01$). Восстановление самостоятельного мочеиспускания достигнуто у 100 % больных (медиана – 7 суток). Осложнения I–II степени зарегистрированы у 2 пациентов (11 % – макрогематурия, 11 % – преходящая задержка мочи); осложнений $\geq$ III степени, инфекций и сексуальных дисфункций не выявлено.

Заключение. Водно-паровая термотерапия Rezūm обеспечивает значимое снижение симптомов доброкачественной гиперплазии простаты, улучшение уродинамики и быстрое восстановление мочеиспускания при минимальном риске осложнений. Метод может рассматриваться как эффективная малоинвазивная альтернатива трансуретральной резекции простаты.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия простаты, Rezūm, водяной пар, минимально инвазивная хирургия, IPSS, Qmax

Для цитирования: Воробьёв В.А., Тухиев А.Р., Лелявин К.Б., Осадчинский А.Е., Фокин С.О., Белых К.Р., Су-Янз К.М. Водно-паровая термотерапия Rezūm в лечении доброкачественной гиперплазии простаты: клинические исходы и эффективность. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 74–83. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-74-83>

REZŪM WATER VAPOR THERMAL THERAPY IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: CLINICAL OUTCOMES AND EFFICACY

Vladimir A. Vorobev¹, Artur R. Tukhiev¹, Kirill B. Lelyavin², Aleksandr E. Osadchinskii³, Semyon O. Fokin¹, Konstantin R. Belih¹, Kirill M. Su-Yanz¹

¹ Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 664049, Irkutsk, Yubileiny, 100, Russian Federation

³ BOSTON SCIENTIFIC, 125315, Moscow, Leningradsky ave., 72, build. 2, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common urological conditions in elderly men, with both its prevalence and symptom severity increasing proportionally with age. At the same time, the effectiveness of conservative therapy is often limited, as many patients continue to experience significant lower urinary tract symptoms despite medical treatment. The standard surgical option – transurethral resection of the prostate – is associated with risks such as bleeding, hospitalization, and a high incidence of sexual dysfunction, with retrograde ejaculation occurring in 50–70 % of patients. In this context, water vapor thermal therapy (Rezūm) represents a promising minimally invasive alternative. It provides durable relief of BPH-related symptoms with minimal invasiveness, allowing patients to avoid long-term pharmacotherapy and reduce the risk of surgical complications, while preserving the prostate gland and sexual function.

Aim. To evaluate the early clinical outcomes and safety of Rezūm water vapor thermal therapy in patients with benign prostatic hyperplasia.

Materials and methods. A retrospective single-center analysis was conducted on the treatment outcomes of 9 men (aged 49–78 years; mean age – 59.4 ± 9.1 years) presenting with severe lower urinary tract symptoms (International Prostate Symptom Score (IPSS) ≥ 22) and moderate prostate enlargement (30.8–70.0 mL). All patients underwent Rezūm thermal ablation (4–6 vapor injections; mean procedure duration – 7.8 ± 1.5 minutes). Follow-up at 3 months included assessment using the IPSS, quality of life (QoL) index related to symptoms, maximum urinary flow rate (Qmax), post-void residual urine volume (PVR), prostate volume, and complication recording according to the Clavien – Dindo classification.

Results. By the 3-month follow-up, the total IPSS score had significantly decreased from 25.8 ± 2.9 to 5.9 ± 1.3 points (77 % reduction; $p < 0.01$), and the QoL index improved from 5.0 ± 0.5 to 1.1 ± 0.3 (78 % reduction; $p < 0.01$). Qmax increased from 6.6 ± 2.8 to 20.8 ± 2.8 mL/s (+215 %; $p < 0.01$), while the PVR decreased from 128 ± 116 to 0 mL ($p < 0.01$). Prostate volume was reduced by 65 % (from 53.3 ± 14.8 to 18.6 ± 2.9 mL; $p < 0.01$). Spontaneous voiding was restored in 100 % of patients (median time – 7 days). Grade I–II complications were observed in 2 patients (11 % – macroscopic hematuria, 11 % – transient urinary retention). No complications of grade $\geq$ III, infections, or sexual dysfunctions were reported.

Conclusion. Rezūm water vapor thermal therapy provides a significant reduction in BPH-related symptoms, improves urodynamic parameters, and enables rapid recovery of spontaneous voiding with a minimal risk of complications. It may be considered an effective minimally invasive alternative to transurethral resection of the prostate.

Key words: benign prostatic hyperplasia, Rezūm, water vapour therapy, minimally invasive surgery, IPSS, peak flow rate

For citation: Vorobev V.A., Tukhiev A.R., Lelyavin K.B., Osadchinskii A.E., Fokin S.O., Belih K.R., Su-Yanz K.M. Rezūm water vapor thermal therapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Clinical outcomes and efficacy. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 74–83. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-74-83>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из самых распространённых урологических заболеваний у мужчин пожилого возраста. К 60 годам признаки ДГПЖ выявляются примерно у половины мужчин, а к 85 годам распространённость достигает 90 % [1, 2]. Гиперплазия простаты приводит к развитию комплекса симптомов нижних мочевых путей – затруднению и учащению мочеиспускания, ослаблению струи, императивным позывам, ночному мочеиспусканию (ноктурии) и ощущению неполного опорожнения. Эти симптомы существенно снижают качество жизни пациентов и могут приводить к осложнениям: инфекциям мочевых путей, образованию камней мочевого пузыря, острой задержке мочи и даже хронической почечной недостаточности [3].

Традиционное лечение ДГПЖ включает медикаментозную терапию (α -адреноблокаторы, ингибиторы 5- α -редуктазы и др.) либо хирургическое вмешательство (трансуретральная резекция (ТУР) простаты и её современные модификации). Однако консервативная терапия не всегда достаточно эффективна и может вызывать побочные эффекты, а хирургическое лечение инвазивно и связано с риском осложнений [3]. Медикаментозная терапия при ДГПЖ, как подчёркивается в ряде публикаций, далеко не всегда оказывается эффективной, особенно у пожилых пациентов с сопутствующей соматической патологией, что обуславливает необходимость поиска менее инвазивных и более безопасных методов лечения, обеспечивающих устойчивое облегчение симптомов без существенных рисков [1, 4]. В последние годы внедряются малоинвазивные методы терапии ДГПЖ. Одним из них является инъекционно-паровая термотерапия Rezūm – техника абляции гиперплазированной ткани простаты с помощью энергии водяного пара. Метод Rezūm одобрен Управлением по санитарному надзору (Food and Drug Administration, FDA) и включён в клинические рекомендации Американской урологической ассоциации [4, 5].

Водно-паровая терапия Rezūm проводится без разрезов, может выполняться под местной анестезией и направлена на устранение самой причины инфравезикальной обструкции – избыточной ткани предстательной железы. В процессе процедуры через специальный аппликатор в ткань простаты вводятся небольшие дозы стерильного водяного пара, который вызывает гибель клеток аденоматозной ткани; в последующие недели эти клетки разрушаются организмом, приводя к уменьшению объёма железы и облегчению симптомов [4]. Клинические исследования показали, что у большинства пациентов облегчение симптоматики наступает уже через 1–2 недели, а максимальный эффект развивается к концу 3-го месяца после процедуры. Важное достоинство метода – сохранение сексуальной функции: в отличие от некоторых хирургических вмешательств (на-

пример, ТУР простаты), терапия Rezūm не ухудшает эректильную функцию и не приводит к ретроградной эякуляции [6]. Также пациенты, как правило, быстро возвращаются к обычной активности (в течение нескольких дней) после такой малоинвазивной процедуры. По данным многолетних наблюдений, достигнутое улучшение сохраняется – пятилетний мировой опыт применения Rezūm показывает стойкое снижение симптомов ДГПЖ, при этом лишь около 4,4 % пациентов за это время потребовали повторного вмешательства (повторная терапия Rezūm или впоследствии эндоскопическая операция) [6, 7]. Полученные данные согласуются с результатами международного многоцентрового рандомизированного исследования, в котором водно-паровая термотерапия Rezūm продемонстрировала выраженное и стойкое снижение симптомов на протяжении пятилетнего периода наблюдения (почти на 50 % от исходного уровня), при крайне низкой частоте повторных вмешательств (4,4 %) и сохранении половой функции у большинства пациентов [8].

На фоне накопления данных о безопасности и эффективности нового метода целью настоящей работы стала оценка клинических исходов применения водно-паровой термотерапии Rezūm у пациентов с ДГПЖ в собственной клинической серии. Анализируются изменения уродинамических и симптоматических показателей до и после лечения, восстановление функции мочеиспускания, а также отдалённые результаты и возникающие осложнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое исследование серии случаев – анализ данных пациентов с ДГПЖ, перенёвших процедуру Rezūm. В исследование включено 9 пациентов мужского пола в возрасте от 49 до 78 лет (средний возраст – $59,4 \pm 9,1$ года), которые проходили лечение в период с февраля по июнь 2025 г. Критериями включения были наличие симптомов нижних мочевых путей средней и тяжёлой степени (международная шкала International Prostate Symptom Score (IPSS) ≥ 20 баллов) на фоне подтверждённой доброкачественной гиперплазии простаты (объём простаты по УЗИ от 30 см³ и более), а также согласие пациента на проведение малоинвазивного лечения. У части пациентов имелась хроническая задержка мочи с формированием значительного остаточного объёма. Исходный средний объём предстательной железы составлял $53,3 \pm 14,8$ мл (30,8–70 мл). У 2 (22 %) пациентов в анамнезе отмечалось проведение лечения стриктуры уретры: одному была выполнена эндоскопическая оптическая уретротомия, другому – эндоскопическая оптическая уретропластика, у 1 (11 %) – медикаментозное лечение хронического бактериального простатита. Также в группе были сопутствующие заболева-

ния, такие как артериальная гипертензия (у 2 пациентов), ишемическая болезнь сердца (у 1 пациента), хроническая болезнь почек (у 2 пациентов), сахарный диабет 2-го типа (у 2 пациентов) и др. Наличие злокачественной патологии простаты было исключено (уровень простатического специфического антигена (ПСА) у всех пациентов $\leq 5,4$ нг/мл, при необходимости выполнялась биопсия до включения в исследование).

Процедура Rezūm

Манипуляция выполнялась амбулаторно под местным обезболиванием (инстиляция лидокаинового геля в уретру, при необходимости – внутривенная седация). Однако ряд экспертов подчёркивают, что выбор типа анестезии в значительной степени зависит от доступных ресурсов медицинского учреждения, но предпочтительным методом является седация [9]. Через уретру в простату вводился аппликатор Rezūm™ System, после чего последовательно осуществлялись инъекции водяного пара в доли простаты (в среднем – 4–6 имплантаций пара за сеанс, в зависимости от объёма железы). Каждая подача пара длилась 9 секунд, энергия распространялась в пределах стромы железы, вызывая локальную термоабляцию гиперплазированной ткани. В завершение процедуры всем пациентам на фоне отёка тканей устанавливался уретральный катетер. Длительность самой процедуры составила 5–10 минут (среднее время – $7,8 \pm 1,5$ мин). Послеоперационно мочевого катетер удаляли через несколько дней (от 5 до 7 дней) после вмешательства по мере восстановления самостоятельного мочеиспускания.

Наблюдение и оценка параметров

Все пациенты проходили клиническое обследование до операции и при каждом последующем ежемесячном визите после хирургического вмешательства. Оценивались следующие показатели: международная шкала симптомов простаты IPSS и связанный с симптомами индекс качества жизни (QoL) – до лечения и после вмешательства; максимальная скорость потока мочи (Qmax, по данным урофлоуметрии) и объём остаточной мочи (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря) – до и после лечения; объём простаты (по данным трансуретрального УЗИ (ТРУЗИ)) – до лечения и при контрольном обследовании. Дополнительно измерялись лабораторные показатели крови и мочи (общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический профиль) до и после процедуры для мониторинга безопасности. Восстановление мочеиспускания фиксировалось как время от дня процедуры до дня удаления катетера с успешным самостоятельным мочеиспусканием; при каждом визите проводилась комплексная оценка состояния пациента, включая восстановление функции мочеиспускания: отмечались показатели качества мочеиспускания, выполнялась урофлоуметрия, ультразвуко-

вой контроль остаточной мочи, оценка симптомов нижних мочевых путей, а также другие диагностические мероприятия. Осложнения после вмешательства регистрировались и классифицировались по шкале Клавье – Диндо: учитывались случаи гематурии, острой задержки мочи (требующей временной рекатетеризации), инфекции мочевых путей, стриктуры уретры и др. Также отмечены случаи необходимости повторного лечения ДГПЖ (повторная процедура Rezūm или переход на иную методику) и их причины.

Исходные характеристики пациентов

В исследуемую группу вошло 9 пациентов с симптоматической ДГПЖ. Средний возраст составил $59,4 \pm 9,1$ года (от 49 до 78 лет). Средний индекс массы тела (ИМТ) – $27,7 \pm 4,3$ кг/м², что соответствует диапазону от нормы до ожирения I степени. Исходные показатели симптомов были высокими: суммарный балл IPSS до лечения – в среднем $25,8 \pm 2,9$ (медиана – 26, диапазон – 22–30 баллов), что соответствует тяжёлой степени симптоматики. Оценка качества жизни (QoL) до лечения – $5,0 \pm 0,5$ по шкале от 0 (идеальное качество жизни) до 6 (крайне неудовлетворительное); большинство пациентов оценивали своё состояние как «неудовлетворительное» или «очень плохое». Уродинамические параметры также указывали на выраженную обструкцию: средняя максимальная скорость потока мочи Qmax составляла всего $6,6 \pm 2,8$ мл/с (медиана – 6 мл/с, минимум – 4 мл/с, максимум – 13 мл/с), что значительно ниже нормы. Средний объём остаточной мочи до лечения равнялся 128 ± 116 мл (медиана – 90 мл), при этом у 3 пациентов наблюдалась хроническая задержка мочи (остаточный объём > 150 мл, в одном случае достигал 390 мл). Объём предстательной железы по данным ТРУЗИ до лечения варьировал от 30,8 до 70,0 мл (в среднем – $53,3 \pm 14,8$ мл), что характерно для умеренной гиперплазии. Уровень простатического специфического антигена (ПСА) находился в пределах 0,2–5,4 нг/мл (средний – $1,79 \pm 1,47$ нг/мл). Таким образом, группа представляла собой пациентов с умеренно увеличенной простатой, выраженными симптомами инфравезикальной обструкции и частичной задержкой мочи.

Статистический анализ

Количественные показатели представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном характере распределения, либо медианы с диапазоном. Для сравнения парных связанных выборок «до и после лечения» применяли парный критерий Стьюдента для данных с нормальным распределением или непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок – в зависимости от распределения (проверялось с использованием критерия Шапиро – Уилка). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между клиническими параметрами

использовали корреляционный анализ (коэффициент Спирмена). Была предпринята попытка логистической регрессии для выявления факторов, влияющих на факт восстановления мочеиспускания после процедуры; однако, из-за ограниченного размера выборки и 100 % частоты успешного восстановления, полноценных расчётов выполнить не удалось. Дополнительно в эксплораторном анализе пациенты были разделены по медиане срока восстановления мочеиспускания (≤ 7 дней или > 7 дней) и проведена оценка возможных предикторов более медленного восстановления. Анализ выживаемости по безрецидивному восстановлению функции мочеиспускания выполнялся методом Каплана – Мейера (событие – восстановление, цензура – отсутствие восстановления на момент последнего наблюдения). Обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ (Python с библиотеками pandas, SciPy, statsmodels; графики построены в Matplotlib).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика клинических показателей после Rezūm

Ко времени контрольного обследования (через 3 месяца после процедуры) отмечено значительное улучшение всех основных параметров по сравнению с исходным уровнем (рис. 1). Симптомы ДГПЖ существенно уменьшились: суммарный балл IPSS снизился с исходных $25,8 \pm 2,9$ до $5,9 \pm 1,3$ (медиана – 6; $p < 0,01$ по критерию Уилкоксона), то есть в среднем на 19,9 балла. Все пациенты отметили заметное облегчение мочеиспускания: после лечения IPSS у 8 из 9 пациентов оказался ≤ 7 баллов (что соответствует минимальным симптомам), и лишь у одного – 8 баллов. Индекс качества жизни (QoL) улучшился с $5,0 \pm 0,5$ до $1,1 \pm 0,3$ (медиана – 1; $p < 0,01$), что отражает переход с состояния «в основном не удовлетворён» к «в основном удовлетворён» жизнью. Объективные уродинамические показатели подтвердили эффективность лечения: максимальный поток мочи Qmax вырос более чем втрое – с $6,6 \pm 2,8$ до $20,8 \pm 2,8$ мл/с (медиана – 21 мл/с; $p < 0,01$). У всех пациентов восстановилась полноценная способность мочевого пузыря к опорожнению: остаточный объём мочи, составлявший до лечения в среднем 128 мл, после лечения оказался равен 0 мл у каждого пациента (все пациенты полностью опорожняли мочевой пузырь, $p < 0,01$). По данным контрольного ТРУЗИ, объём предстательной железы заметно уменьшился – с исходного среднего $53,3 \pm 14,8$ мл до $18,6 \pm 2,9$ мл (медиана – 19 мл) спустя несколько месяцев после Rezūm ($p < 0,01$). Абсолютное снижение объёма простаты в среднем составило 34,7 мл, что примерно равно 65 % исходного объёма – столь выраженная регрессия гиперплазии объясняет значительное облегчение обструктивных симптомов.

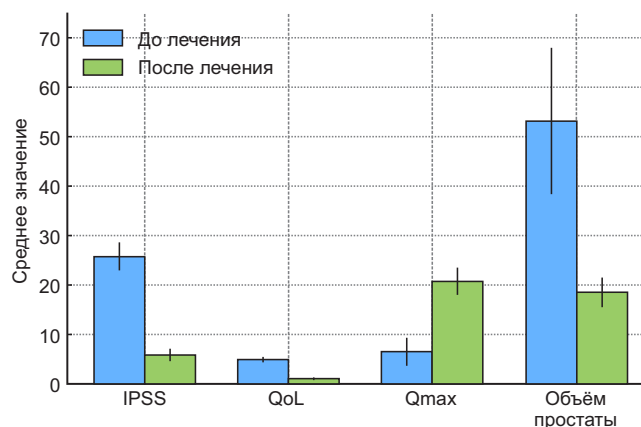


Рис. 1. Средние значения основных показателей до и после терапии Rezūm. Синим цветом показаны исходные показатели до лечения, зелёным – результаты контрольного обследования после процедуры; вертикальные линии отображают стандартное отклонение. Видно существенное снижение тяжести симптомов по шкале IPSS и улучшение качества жизни (QoL) после лечения, сопровождающееся значительным ростом максимальной скорости потока мочи (Qmax) и уменьшением объёма предстательной железы

Fig. 1. Mean values of key parameters before and after Rezūm therapy. Baseline values prior to treatment are shown in blue, while follow-up results after the procedure are shown in green; vertical lines represent standard deviations. A marked reduction in symptom severity (IPSS) and improvement in quality of life (QoL) are evident following treatment, accompanied by a significant increase in maximum urinary flow rate (Qmax) and a reduction in prostate volume

Восстановление мочеиспускания и анализ выживаемости

У всех 9 пациентов после проведения Rezūm была успешно восстановлена функция самостоятельного мочеиспускания. Средний срок нахождения уретрального катетера составил $7,6 \pm 1,6$ суток. Медиана времени до восстановления мочеиспускания равнялась 7 дням (диапазон – от 6 до 10 дней). У 6 пациентов (67 %) катетер был успешно удалён в течение первой недели после процедуры, ещё у 2 – на 8-е сутки, и у одного пациента – на 10-е сутки, что сходно с данными зарубежных исследований, согласно которым средняя продолжительность катетеризации после процедуры составила 9 (9–11) дней [10]. Одному из пациентов потребовалась повторная катетеризация мочевого пузыря на 3 дня, после чего мочеиспускание восстановилось. Кривая Каплана – Мейера (рис. 2) иллюстрирует кумулятивную вероятность восстановления мочеиспускания: более половины пациентов достигли события (получили возможность нормально мочиться) к 7-му дню, и к 10-м суткам после вмешательства самостоятельное мочеиспускание восстановилось у 100 % пациентов.

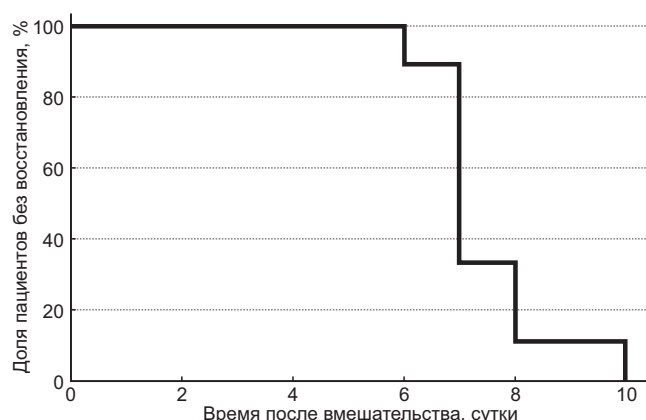


Рис. 2. Кривая Каплана – Мейера восстановления самостоятельного мочеиспускания после процедуры Rezūm. По оси X – время после вмешательства (сутки), по оси Y – доля пациентов без события (т. е. ещё не восстановивших мочеиспускание). К 7-м суткам после операции около 60 % пациентов восстановили мочеиспускание, а к 10-м суткам все пациенты достигли восстановления функции

Fig. 2. Kaplan – Meier curve for the recovery of spontaneous voiding after Rezūm therapy. The X-axis represents time after the procedure (in days), and the Y-axis shows the proportion of patients without the event (i.e., those who have not yet regained spontaneous voiding). By postoperative day 7, approximately 60 % of patients had regained spontaneous voiding, and by day 10, all patients had recovered normal voiding function

Осложнения и побочные эффекты

В послеоперационном периоде серьёзных осложнений не наблюдалось. Ни у одного пациента не отмечено кровотечений, требующих активного вмешательства, полиорганных нарушений или летальных исходов (осложнений III–V степени по Клавью – Диндо не было). Незначимые транзиторные отклонения (I–II степени по Клавью – Диндо) зарегистрированы у 2 пациентов (суммарная частота 22 %) (рис. 4). В одном случае (11 %) имела место умеренная макрогематурия после удаления катетера, которая не потребовала хирургической или эндоскопической коррекции и прекратилась самостоятельно через несколько дней (больному проводилась только увеличенная пероральная гидратация). У другого пациента (11 %) наблюдалась транзиторная острая задержка мочи после первоначального удаления катетера на 7-е сутки – потребовалась повторная катетеризация на 3 дня, после чего мочеиспускание было успешно восстановлено; данный случай можно расценить как осложнение II степени (потребовались дополнительные манипуляции). Инфекций мочевой системы (симптомного цистита, простатита, пиелонефрита) в периоде наблюдения не отмечалось. Таким образом, общая частота инфекционных осложнений составила 0 %, задержки мочи – 11 %, выраженной гематурии – 11 % (рис. 4). Ни у одного пациента не образовалось стриктуры уретры после вмешательства. Повторных операций по поводу ДГПЖ (рестеноза) за время наблюдения

не потребовалось ни одному пациенту (0 %). В отношении половой функции: все пациенты сохранили дооперационный уровень эрекции, случаев новой эректильной дисфункции или нарушения эякуляции после Rezūm не выявлено (что согласуется с данными литературы о щадящем влиянии метода на сексуальную функцию).

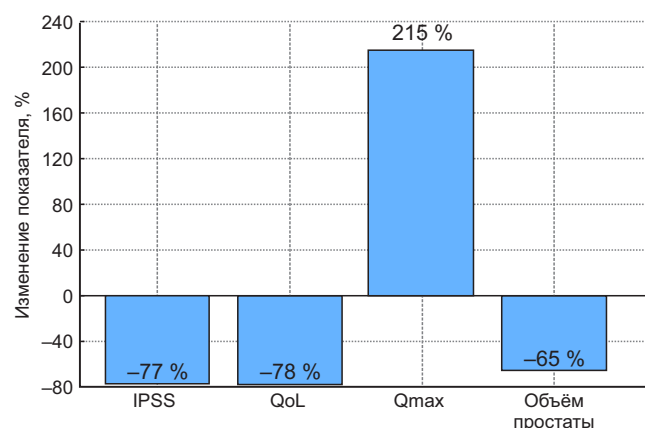


Рис. 3. Процентное изменение ключевых показателей позволяет быстро показать относительную величину клинического эффекта: IPSS и QoL снизились примерно на 77–78 %, Qmax вырос на 215 %, объём простаты сократился на 65 %

Fig. 3. Percent change in key parameters illustrates the relative magnitude of the clinical effect. The IPSS and QoL scores decreased by approximately 77–78 %, Qmax increased by 215 %, and prostate volume was reduced by 65 %

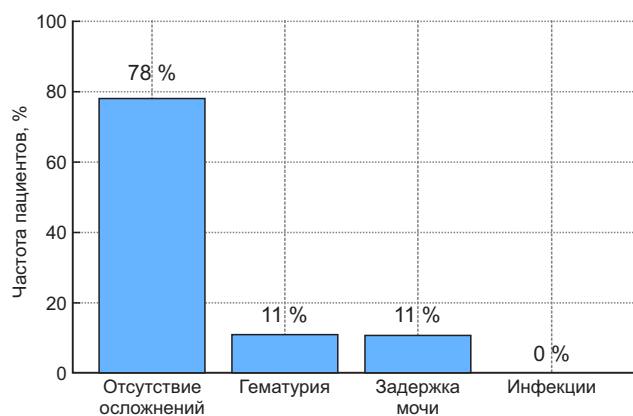


Рис. 4. Частота осложнений отражает безопасность метода: у 78 % пациентов осложнений не было; гематурия и кратковременная задержка мочи наблюдались у 11 % каждая, инфекционных осложнений не зафиксировано

Fig. 4. Complication rates reflect the safety profile of the method. No complications were observed in 78 % of patients. Hematuria and transient urinary retention occurred in 11 % of cases each, and no infectious complications were reported

Корреляционный анализ и факторы прогноза

В небольшом исследуемом объёме выборки статистически значимых корреляций между исход-

ными параметрами и результатами лечения не обнаружено. Улучшение симптоматики (снижение IPSS) достоверно не зависело от возраста пациентов ($r_S = -0,05$; $p = 0,90$) или исходного объема простаты ($r_S = -0,09$; $p = 0,83$). Также степень увеличения Qmax не показала существенной связи с величиной предстательной железы ($r_S = -0,08$; $p = 0,83$) или исходным уровнем остаточной мочи. Между приростом Qmax и снижением IPSS наблюдалась положительная тенденция (коэффициент корреляции $r_S = 0,22$), однако при данном размере выборки она не достигла значимости ($p > 0,5$). В отношении времени восстановления мочеиспускания отмечена слабая положительная корреляция с возрастом ($r_S = 0,37$) и объемом простаты ($r_S = 0,45$): пациенты старшего возраста и с более крупной простатой имели склонность к несколько более длительному ношению катетера, хотя эти зависимости не были статистически значимыми ($p > 0,2$). Все пациенты в итоге достигли восстановления, поэтому провести полноценный регрессионный анализ предикторов успеха лечения не представлялось возможным. Тем не менее, при разделении случаев условно на «быстрое восстановление» (катетер ≤ 7 дней, 6 пациентов) или «замедленное восстановление» (> 7 дней, 3 пациента) обнаружилось, что пациенты с более медленным восстановлением были в среднем старше (68 лет vs. 55 лет) и имели несколько больший исходный объем предстательной железы (в среднем – 60 мл vs. 50 мл). В логистической модели (неформальной ввиду малого n) возраст показал отношение шансов 0,74 в пользу быстрого восстановления на каждый дополнительный год (то есть с увеличением возраста вероятность быстрого восстановления уменьшалась); однако при $p = 0,14$ данный фактор не достигает статистической значимости. Таким образом, нельзя уверенно выделить какие-либо клиничко-лабораторные параметры, однозначно влияющие на успех и скорость восстановления мочеиспускания в нашей серии – все пациенты, независимо от различий в исходных данных, получили благоприятный эффект от лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность водно-паровой термотерапии Rezūm в лечении симптоматической ДГПЖ. У всех пациентов в нашем исследовании достигнуто существенное облегчение симптомов инфравезикальной обструкции: среднее снижение IPSS составило около 77 % от исходного, а максимальный мочевого поток вырос примерно на 215 %. Такие улучшения сопоставимы или превосходят результаты, сообщаемые в международных исследованиях. Например, в пилотном многоцентровом исследовании C. Dixon et al. (2015) через 12 месяцев после Rezūm

было отмечено уменьшение IPSS на 56 % и увеличение Qmax на 87 % [11]. В нашей выборке базовый уровень симптомов был несколько выше (IPSS 26 vs. 20 в упомянутом исследовании), что, вероятно, обусловило и больший абсолютный выигрыш после терапии. Тем не менее, принципиально наши данные подтверждают закономерность: метод Rezūm обеспечивает выраженное и статистически значимое улучшение как субъективных показателей (симптомы, качество жизни), так и объективных уродинамических параметров (максимальный поток, остаточная моча) уже в ранние сроки наблюдения (через 3–6 месяцев). Это согласуется с накопленным мировым опытом. По данным ретроспективной серии 179 пациентов, все ключевые показатели – IPSS, QoL, Qmax – достоверно улучшаются уже к 1–3 месяцам после лечения и сохраняются на достигнутом уровне по крайней мере в течение первого года наблюдения [12]. Результаты ретроспективного исследования T. Winkler et al. также подтверждают высокую эффективность и безопасность водно-паровой термотерапии Rezūm: у пациентов зафиксировано выраженное снижение симптомов по шкале IPSS и улучшение показателя качества жизни, отмечено улучшение уродинамических параметров и уменьшение объема предстательной железы при низкой частоте осложнений и значительном снижении степени инфравезикальной обструкции у пациентов с уродинамической оценкой [8].

Особого внимания заслуживает полный функциональный успех, достигнутый у наших пациентов: у 100 % больных восстановилось самостоятельное мочеиспускание после процедуры Rezūm. В исходной группе многие имели выраженную обструкцию вплоть до хронической задержки мочи, но применение инъекционно-паровой терапии позволило всем избежать длительной катетеризации и инвазивных операций. Это подтверждает, что процедура Rezūm эффективна даже у пациентов с тяжелой обструкцией и риском острой задержки. Зарубежные данные также свидетельствуют о высокой результативности метода при хронической задержке мочи: так, авторы сообщили об успешном восстановлении мочеиспускания у большинства мужчин с катетеро-зависимой задержкой после проведения Rezūm [12]. Наши результаты находятся в русле этих наблюдений, демонстрируя, что малоинвазивная паровая абляция способна восстанавливать проходимость мочеиспускательного канала и функцию мочевого пузыря без необходимости классической резекции или энуклеации простаты. На рис. 2 представлена кривая времени до восстановления мочеиспускания: видим, что уже через неделю большинство пациентов избавились от катетера, что соотносится с заявленными производителем и клиницистами сроками – обычно улучшение наступает в течение первых недель.

Следует отметить минимальный профиль побочных эффектов в нашем исследовании. Серьез-

ных интра- или послеоперационных осложнений зафиксировано не было. Лишь у 2 пациентов (22 %) имели место незначительные транзиторные явления – макрогематурия и потребность в рекатетеризации, классифицируемые как I–II класс по Клавье-ну – Диндо. Данный показатель осложнений соответствует или даже ниже такового в более крупных сериях. Согласно литературным данным, наиболее частыми нежелательными явлениями после Rezūm являются умеренная гематурия, дизурия и преходящая задержка мочи в раннем послеоперационном периоде [12]. В частности, в указанном исследовании среди 179 пациентов частота временной гематурии достигала 59–80 % случаев (в зависимости от размера простаты), что, однако, не расценивается как тяжёлое осложнение. В нашей серии макрогематурия отмечена значительно реже (у 11 % пациентов), возможно, вследствие более узкой трактовки – учитывались только клинически значимые случаи. Инфекция мочевых путей после Rezūm наблюдается примерно у 5–10 % больных [6, 12]; у наших пациентов подобных осложнений не зарегистрировано (0 %), что может быть связано с профилактическим использованием антибиотиков перипроцедурно и малым размером выборки.

Также важно подчеркнуть, что метод Rezūm не оказывает негативного влияния на сексуальную функцию: в нашем исследовании не отмечено ни случаев эректильной дисфункции, ни нарушений эякуляции *de novo*. Это совпадает с данными многоцентровых наблюдений, где не выявлено ухудшения эректильной функции на протяжении 5-летнего периода наблюдения после водно-паровой терапии [6, 7]. Сохранение половой функции – существенное преимущество Rezūm по сравнению с некоторыми альтернативными методами лечения (ТУР простаты, энуклеация и даже некоторые виды лазерной абляции часто сопровождаются риском эякуляторной дисфункции).

Интересно, что в нашей когорте не удалось выявить факторы, существенно влияющие на исход лечения – вероятно, вследствие небольшого размера выборки и однородно благоприятного результата у всех пациентов. Ни возраст, ни объём простаты, ни тяжесть симптомов не продемонстрировали статистически значимой корреляции с улучшением IPSS или увеличением Qmax. Тем не менее, наблюдалась тенденция к тому, что более пожилым пациентам мог требоваться несколько больший срок для полного восстановления мочеиспускания (корреляция возраста с длительностью катетеризации – $r_S = 0,37$). Это может быть связано с тем, что у пациентов старшей возрастной группы регенераторные процессы замедлены, а также чаще встречаются сопутствующие заболевания, потенциально осложняющие восстановление. Хотя данная зависимость не достигла значимого уровня в нашей работе, в более крупных исследованиях возраст и объём простаты могут рассматривать-

ся как факторы, влияющие на время восстановления. К примеру, в анализе реестровых данных отмечено, что эффективность Rezūm не зависит от исходного размера простаты – улучшение симптомов было одинаково выражено как при небольших (менее 30 мл), так и при крупных железах (> 80 мл) [12]. Это подтверждает универсальность метода: в отличие от классических операций, эффективность паровой терапии заметна во всём диапазоне размеров предстательной железы. В нашем исследовании все простаты были в промежутке 30–70 мл, то есть в зоне изначально рекомендованного применения Rezūm; вопрос о применении метода при значительно большем объёме (свыше 100 мл) выходит за рамки полученных данных, хотя отдельные публикации свидетельствуют о положительном опыте и в таких случаях [12].

Ограничениями настоящего исследования являются небольшой объём выборки ($n = 9$) и относительно короткий период наблюдения (в среднем – 4 месяца). Таким образом, представленные результаты скорее иллюстрируют ранние эффекты терапии Rezūm. Тем не менее, даже на этом промежутке времени получены чёткие статистически значимые улучшения. Планируется дальнейшее наблюдение данной когорты до 1 года и более, что позволит оценить долговременную динамику показателей, частоту повторных вмешательств и стойкость эффекта. Кроме того, расширение выборки пациентов позволит провести более мощный анализ возможных предикторов эффективности – по данным литературы, у 80–90 % пациентов наблюдается ответ на Rezūm-терапию, однако у 10–20 % улучшение может быть недостаточным [4]. Выявление факторов, связанных с отсутствием клинически значимого улучшения, представляет интерес для оптимизации отбора пациентов. Публикуемые данные, впрочем, пока не предоставляют однозначных предикторов: в одном из исследований клинически значимое улучшение IPSS через 3 месяца достоверно не зависело ни от возраста, ни от объёма простаты, ни от сопутствующей терапии [4], что согласуется с нашими наблюдениями.

В целом, результаты подтверждают, что метод Rezūm является эффективной и безопасной альтернативой традиционным подходам при лечении ДГПЖ. Он особенно привлекателен для пациентов, стремящихся избежать инвазивной операции и связанных с ней рисков. Возможность проведения процедуры под местной анестезией, короткий реабилитационный период и минимальное влияние на половую функцию делают Rezūm предпочтительным выбором во многих случаях умеренной гиперплазии. При этом, как показано и в других работах, при необходимости метод может применяться и у больных с более крупной простатой, а также у пациентов с мочевым катетером, желающих восстановить самостоятельное мочеиспускание [12].

В настоящее время активно проводятся исследования, направленные на оценку эффективности метода Rezūm при локализованном раке предстательной железы. В исследовании С.А. Warlick et al. (2025) было показано, что метод Rezūm может быть использован для лечения локализованного рака предстательной железы [13–15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Малоинвазивная водно-паровая термотерапия Rezūm продемонстрировала высокую клиническую эффективность в лечении пациентов с ДГПЖ по данным нашего центра. У всех наблюдаемых пациентов восстановлено адекватное мочеиспускание, достигнуто значимое уменьшение симптомов нижних мочевых путей и улучшение качества жизни. В заключение, можно констатировать, что инъекционно-паровая термотерапия Rezūm является перспективным методом лечения ДГПЖ, обеспечивающим значимое улучшение уродинамических показателей и качества жизни при минимальном риске осложнений. Этот метод заслуживает дальнейшего внедрения и изучения в широкой клинической практике для оптимизации помощи пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Morton A., Williams M., Perera M., Teloken P.E., Donato P., Ranasinghe S., et al. Management of benign prostatic hyperplasia in the 21st century: Temporal trends in Australian population-based data. *BJU Int.* 2020; 126 Suppl 1: 18-26. <https://doi.org/10.1111/bju.15098>
2. Devlin C.M., Simms M.S., Maitland N.J. Benign prostatic hyperplasia – what do we know? *BJU Int.* 2021; 127(4): 389-399. <https://doi.org/10.1111/bju.15229>
3. Dornbier R., Pahouja G., Branch J., McVary K.T. The New American Urological Association Benign Prostatic Hyperplasia Clinical Guidelines: 2019 Update. *Curr Urol Rep.* 2020; 21(9): 32. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-00985-0>
4. Kaltsas A., Giannakodimos I., Symeonidis E.N., Deligiannis D., Stavropoulos M., Symeonidis A., et al. To Rezūm or not to Rezūm: A narrative review of water vapor thermal therapy for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Med.* 2025; 14(12): 4254. <https://doi.org/10.3390/jcm14124254>
5. Singh D., Nguyen T., Burnam P., Greenberg J., Raheem O., Hellstrom W. Benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction: Review of the impact of new medical and surgical therapies on sexual health. *Curr Urol Rep.* 2025; 26(1): 49. <https://doi.org/10.1007/s11934-025-01279-z>
6. Yang Y.J., Yang E.J., Nguyen T.T., Kato T., Choi S.Y. Which improvements does Rezūm bring to BPH management? A network meta-analysis and comparison of water vapor therapy and conduction ablation techniques. *Minerva Urol Nephrol.* 2025; 77(2): 171-180. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.25.06109-9>
7. Shin B.N.H., Qu L., Rhee H., Chung E. Systematic review and network meta-analysis of re-intervention rates of new surgical interventions for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2024; 134(2): 155-165. <https://doi.org/10.1111/bju.16304>
8. Winkler T., von Klot C.A.J., Madersbacher S., Kuczyk M.A., Wolters M. Rezūm water vapor thermal therapy for treatment of lower urinary tract symptoms: A retrospective single-centre analysis from a German high-volume centre. *PLoS One.* 2023; 18(1): e0279883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279883>
9. Alcina E.L., Arjona M.F., Guzmán E.F., Zuazu J.R., Jochamowitz I.S. Expert consensus on Rezūm™: Indications, surgical technique and postoperative care. *BJU Int Compass.* 2025; 6(2): e491. <https://doi.org/10.1002/bco2.491>
10. Samir M., Mahmoud M.A., Abdelmonem H.A., El-refaie M., Gad K.A. A comparative analysis of the outcomes of Rezūm therapy based on prostate size: A four-year retrospective analysis. *World J Urol.* 2025; 43(1): 443. <https://doi.org/10.1007/s00345-025-05793-0>
11. Dixon C., Cedano E.R., Pacik D., Vit V., Varga G., Wagrell L., et al. Efficacy and safety of Rezūm system water vapor treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2015; 86(5): 1042-1047. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.05.046>
12. Ines M., Babar M., Singh S., Iqbal N., Ciatto M. Real-world evidence with the Rezūm system: A retrospective study and comparative analysis on the efficacy and safety of 12 month outcomes across a broad range of prostate volumes. *Prostate.* 2021; 81(13): 956-970. <https://doi.org/10.1002/pros.24191>
13. Warlick C.A., Spilseth B.D., Dixon C.M. Transurethral water vapor ablation: Potential for a novel prostate cancer management strategy. *Res Rep Urol.* 2025; 17: 17-25. <https://doi.org/10.2147/RRU.S498872>
14. Зимичев А.А., Гусев Д.О., Почивалов А.С., Сумский П.В., Тарасов И.В., Виноградов Д.С. Современные подходы к хирургическому и малоинвазивному лечению пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье.* 2020; (4): 114-124. [Zimichev A.A., Gusev D.O., Pochivalov A.S., Sumsky P.V., Tarasov I.V., Vinogradov D.S. Modern approaches to surgical and minimally invasive treatment of patients with benign prostate hyperplasia. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH).* 2020; (4): 114-124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.4.13>
15. McVary K.T., Gittelman M.C., Goldberg K.A., Patel K., Shore N.D., Levin R.M., et al. Final 5-year outcomes of the multicenter randomized sham-controlled trial of a water vapor thermal therapy for treatment of moderate to severe LUTS secondary to BPH. *J Urol.* 2021; 206(3): 715-724. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001778>

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Информация об авторах

Воробьёв Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и урологии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Тухиев Артур Русланович – аспирант кафедры факультетской хирургии и урологии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

Лелявин Кирилл Борисович – д.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

Осадчинский Александр Евгеньевич – к.м.н., клинический специалист, ООО «БОСТОН СЭНТИФИК», 125315, г. Москва, Ленинградский просп., 72, корп. 2, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2892-5665>

Фокин Семён Олегович – студент 5-го курса лечебного факультета, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0947-9673>

Белых Константин Ростиславович – студент 5-го курса лечебного факультета, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2786-9790>

Су-Янз Кирилл Максимович – студент 5-го курса лечебного факультета, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9143-916X>

Для переписки

Воробьёв Владимир Анатольевич, denecer@yandex.ru

Получена 19.07.2025
Принята 06.08.2025
Опубликована 10.09.2025

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Information about the authors

Vladimir A. Vorobev – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Artur R. Tukhiev – Postgraduate, Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

Kirill B. Lelyavin – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Disaster Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 664049, Irkutsk, Yubileiny, 100, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

Aleksandr E. Osadchinskii – Cand. Sci. (Med.), Clinical Specialist, ООО BOSTON SCIENTIFIC, 125315, Moscow, Leningradsky Ave., 72, building 2, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2892-5665>

Semyon O. Fokin – Student, Faculty of General Medicine, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0947-9673>

Konstantin R. Belih – Student, Faculty of General Medicine, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2786-9790>

Kirill M. Su-Yanz – Student, Faculty of General Medicine, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9143-916X>

Corresponding author

Vladimir A. Vorobev, denecer@yandex.ru

Received 19.07.2025
Accepted 06.08.2025
Published 10.09.2025

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-84-94>



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛЁГКИХ У ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОННЫХ СРЕДСТВ ДОСТАВКИ НИКОТИНА: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Гузовская Е.В.¹, Гуцол Л.О.¹, Серебренникова С.Н.¹, Семинский И.Ж.¹, Дмитриева Л.А.²

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

² Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В настоящее время употребление табака и табачных изделий приобрело характер мировой эпидемии, а количество ассоциированных с этой вредной привычкой заболеваний неуклонно растёт. В последние 20 лет во всём мире появилась тенденция замены традиционных сигарет на электронные, позиционируемые маркетологами как менее вредные. Эти устройства, будучи модными и современными, стали особенно популярными у подростков и молодёжи. Тем не менее, у пользователей электронных систем доставки никотина были зарегистрированы случаи тяжёлой патологии лёгких, в том числе с летальным исходом.

Цель. Проанализировать и структурировать данные о способах электронной доставки никотина в организм, а также о патогенезе повреждения лёгких различными жидкостями для «парения».

Результаты. Наиболее патогенным действием на организм пользователей обладают многоразовые устройства, особенно при использовании жидкостей, содержащих тетрагидроканнабинол, но даже безникотиновые составы не являются безвредными для здоровья. В аэрозолях электронных жидкостей найдены более 30 различных веществ с потенциально вредным действием на организм. В большинстве случаев картина повреждения лёгких у «вейперов» представлена развитием диффузного альвеолярного повреждения, в патогенезе которого участвуют как прямое повреждение ткани химическими веществами, так и нарушение иммунного ответа и механизмов воспаления. Пользователи электронных сигарет демонстрируют преобладание провоспалительного фенотипа макрофагов, избыток провоспалительных цитокинов и недостаток противовоспалительных. У вейперов, использующих жидкости на основе тетрагидроканнабинола, в тканях лёгких и бронхоальвеолярном лаваже обнаруживаются пенистые макрофаги, накапливающие ацетат витамина Е. Также у пользователей электронных средств доставки никотина были выявлены множественные нарушения экспрессии генов макрофагами, а также различные повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетках эпителия слизистой оболочки полости рта, что может являться иницирующим фактором в развитии злокачественных новообразований и других видов патологии. В экспериментах на мышах было показано, что замена обычного табачного дыма на электронный аэрозоль не улучшает состояние лёгочной ткани, а ингаляция аэрозолей, содержащих никотин, сопровождается повышением функций тромбоцитов.

Заключение. Электронные средства доставки никотина не являются безопасной заменой обычных сигарет. Более того, повреждающее действие оказывают даже безникотиновые составы.

Ключевые слова: курение, ПЛАВЭС, EVALI, макрофаги, повреждение лёгких

Для цитирования: Гузовская Е.В., Гуцол Л.О., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Дмитриева Л.А. Патопфизиология и патоморфология лёгких у пользователей электронных средств доставки никотина: клинические и экспериментальные данные. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 84-94. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-84-94>

PATHOPHYSIOLOGY AND PATHOMORPHOLOGY OF THE LUNGS IN USERS OF ELECTRONIC NICOTINE DELIVERY DEVICES: CLINICAL AND EXPERIMENTAL DATA

Evgeniia V. Guzovskaia ¹, Lyudmila O. Gutsol ¹, Svetlana N. Serebrennikova ¹,
Igor Zh. Seminskiy ¹, Lyudmila A. Dmitrieva ²

¹ Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Currently, the use of tobacco and tobacco products has acquired the character of a global epidemic, and the number of diseases associated with this harmful habit is steadily growing. In the last 20 years, a trend has emerged worldwide to replace traditional cigarettes with electronic ones, positioned by marketers as less harmful. These devices, being fashionable and modern, have become especially popular among teenagers and young people. However, cases of severe lung pathology, including fatal ones, have been reported in users of electronic nicotine delivery systems.

Aim. To analyze and structure data on methods of electronic delivery of nicotine to the body, as well as on the pathogenesis of lung damage from various liquids for “vaping”.

Results. Reusable devices have the most pathogenic effect on the body of users, especially when using liquids containing tetrahydrocannabinol, but even nicotine-free liquids are not harmless to health. More than 30 different substances with a potentially harmful effect on the body have been found in the aerosols of electronic liquids. In most cases, the picture of lung damage in “vapers” is represented by the development of diffuse alveolar damage, the pathogenesis of which involves both direct tissue damage by chemicals and a violation of the immune response and inflammatory mechanisms. E-cigarette users demonstrate a predominance of the pro-inflammatory phenotype of macrophages, an excess of pro-inflammatory cytokines and a lack of anti-inflammatory ones. Vapers using liquids based on tetrahydrocannabinol have foamy macrophages in the lung tissue and bronchoalveolar lavage that accumulate vitamin E acetate. Also, users of electronic nicotine delivery systems have been found to have multiple disturbances in gene expression by macrophages, as well as various damages to deoxyribonucleic acid in the epithelial cells of the oral mucosa, which may be an initiating factor in the development of malignant neoplasms and other types of pathology. In experiments on mice, it was shown that replacing conventional tobacco smoke with electronic aerosol does not improve the condition of the lung tissue, and inhalation of aerosols containing nicotine is accompanied by an increase in platelet function.

Conclusion. Electronic nicotine delivery systems are not a safe replacement for regular cigarettes. Moreover, even nicotine-free fluids have a damaging effect.

Key words: *smoking, EVALI, macrophages, lung damage*

For citation: Guzovskaia E.V., Gutsol L.O., Serebrennikova S.N., Seminskiy I.Zh., Dmitrieva L.A. Pathophysiology and pathomorphology of the lungs in users of electronic nicotine delivery devices: Clinical and experimental data. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 84-94. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-84-94>

ВВЕДЕНИЕ

Курение является широко распространённой вредной привычкой во всём мире, а его роль в патогенезе различных заболеваний давно доказана. По прогнозам всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2025 г. уровень распространённости употребления табака составит 31 % среди мужчин и 16 % среди женщин. Данные исследования поведения детей школьного возраста в разных странах тоже весьма впечатляющие: в 2013–2014 гг. доля мальчиков в возрасте 15 лет, курящих хотя бы один раз в неделю, колебалась в диапазоне от 5 % в Армении до 51 % в Гренландии. Доля девочек в возрасте 15 лет, курящих хотя бы один раз в неделю, колебалась в диапазоне от 1 % в Армении до 53 % в Гренландии. Средний показатель по всем странам, представленным в докладе, составил 12 % для мальчиков и 11 % для девочек. На сегодняшний день в европейском регионе употребление табака является причиной 16 % всех смертей среди взрослых старше 30 лет, причём большинство этих смертей являются преждевременными [1].

Согласно данным исследования GYTS (Global Youth Tobacco Survey), проведённого в России в 2021 г. среди подростков от 13 до 15 лет, 5,5 % мальчиков и 5,7 % девочек в настоящее время курят сигареты. 15,8 % мальчиков и 17,4 % девочек в настоящее время используют электронные сигареты. При этом когда-либо употребляли электронные сигареты 35 % подростков [2].

Электронные сигареты начали производить в Китае в 2003 г., но изобретатель этого устройства предполагал, что оно заменит обычную сигарету для тех, кто пытается избавиться от вредной привычки, наряду с никотиновыми пластырями и жевательными резинками. Такой путь доставки никотина в организм избавлял зависимого от побочного воздействия табачных смол и других продуктов горения табака, поскольку табак или специальная жидкость в устройстве нагревается, но не горит [3]. Таким образом, предполагалось, что электронные сигареты будут реализовываться через аптеки по рецептам. Врачи ожидали, что переход с обычных сигарет на электронные может стать первым шагом к избавлению от вредной привычки. К сожалению, электронные сигареты получили достаточно широкое распространение, особенно среди молодёжи, а регулирование их производства и продаж в настоящее время в большинстве стран мира недостаточно. По данным ВОЗ, электронные сигареты полностью запрещены в 34 странах, в 87 странах их продажа регулируется частично, а в 74 не регулируется никак [4].

В связи с недостаточным контролем, рынок альтернативных средств употребления никотинсодержащих продуктов продолжил развиваться и расширяться, эти устройства получили общее название «электронные средства доставки никотина» (ЭСДН).

В настоящее время на рынке представлено большое количество видов ЭСДН. Эти электронные

устройства бывают разных размеров и стилей: напоминают традиционные сигареты, выпускаются в виде ручек, электронных кальянов, коробочек и т. д. Широкое внешнее разнообразие ЭСДН также отразилось на интересе к ним населения. Так, опрос пользователей систем нагревания табака и электронных сигарет показал следующее. Привлекательный дизайн устройств напрямую коррелировал с большей вероятностью их попробовать и даже рекомендовать знакомым. Также многие пользователи уверены, что эти устройства менее вредны для здоровья [5].

ОСНОВНЫЕ РАЗНОВИДНОСТИ ЭСДН

Существуют одноразовые, не подлежащие перезарядке устройства, которые используются в течение 1–2 дней, после чего выбрасываются. Они состоят из батарейки или аккумулятора, испарителя (включает фитиль и нагревательный элемент) и картриджа с жидкостью. Многократные ЭСДН подлежат периодической зарядке, число циклов их перезарядки может колебаться от 300 до 800 раз. У многократных необслуживаемых устройств необходимо периодически менять некоторые комплектующие и доливать ароматическую жидкость, но фильтр и спираль заменить нельзя. В многократных обслуживаемых ЭСДН можно обновить и спираль, и фильтр [6]. Нагревательный элемент функционирует как распылитель, преобразующий электронную жидкость в аэрозоль. Электронная жидкость быстро нагревается при воздействии спиралей, изготовленных из металлических сплавов, которые могут содержать железо, хром, углерод, никель или другие металлы. При нагревании при высоких температурах (180–350 °C) образуется аэрозоль, содержащий мелкие частицы электронной жидкости. Этот аэрозоль был неточно назван паром, который на самом деле является газообразным состоянием вещества, а сам процесс получил название парения [7].

Разновидностью ЭСДН также являются системы нагревания табака, в которых происходит нагревание табака, обработанного специальным образом (например, добавление пропиленгликоля, глицерина, ароматизаторов). Представителями систем нагревания табака являются iQOS (температура нагрева достигает 300–350 °C) и Glo™ (табачный стик нагревается до 260 °C) [6].

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ЭСДН И ОБРАЗУЮЩИХСЯ АЭРОЗОЛЕЙ. ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

ЭСДН позиционируются как менее вредные в сравнении обычными сигаретами, поскольку горения табака в них не происходит. Тем не менее, они тоже наносят заметный вред здоровью куриль-

щиков. Химический анализ показал, что многие из тех же токсичных веществ и канцерогенов, которые присутствуют в сигаретном дыме, также обнаружены в парах электронных сигарет, хотя в основном в значительно более низких концентрациях [8].

Несмотря на устоявшийся термин ЭСДН, не все жидкости для электронных сигарет содержат никотин. Основные компоненты – это пропиленгликоль и растительный глицерин (используются в качестве растворителей), а также различные ароматизаторы [9].

Последствия использования ЭСДН зависят как от типа используемого устройства, так и от состава электронной жидкости. Анализ аэрозоля, образующегося при нагревании простейшей жидкости (55 % веса пропиленгликоля, 35 % веса глицерина, 10 % веса дистиллированной воды, концентрация никотина 1,8 мг/мл, без ароматизаторов) показал следующие результаты. При исследовании этой жидкости в интервале температур от 20 до 400 °С методом инфракрасной спектроскопии были обнаружены водяной пар, диоксид углерода, пропиленгликоль и глицерин. При температуре около 350 °С появлялся акролеин [10], также в парах жидкостей без ароматизаторов были зарегистрированы диэтиленгликоль [6], формальдегид и ацетальдегид [7]. Количество этих соединений зависит как от растворителя, так и от выходного напряжения батареи. Эти соединения провоцируют развитие окислительного стресса и высвобождение воспалительных медиаторов, увеличивают риск сердечно-сосудистой патологии, изменяют функции тромбоцитов, повреждают эпителий дыхательных путей. Кроме того, повторное воздействие на нагревательный элемент высоких температур приводит к выбросу наночастиц с потенциально вредным воздействием на дыхательную систему [7].

Соотношение глицерина и пропиленгликоля в электронных жидкостях оказывает большое влияние на содержание токсичных соединений, поскольку их концентрация растёт с увеличением процента глицерина в электронной жидкости. Например, когда содержание глицерина увеличили с 0 (жидкость содержала только пропиленгликоль) до 80 %, то содержание ацетальдегида и акролеина увеличилось в 175 и 28 раз соответственно. Подводя итог этим двум исследованиям, можно сказать, что пользователи электронных сигарет подвергаются воздействию вредных химических веществ, даже если электронные жидкости содержат только пропиленгликоль и глицерин без ароматизаторов, никотина и других примесей [11]. Даже само по себе вдыхание пропиленгликоля может раздражать дыхательные пути. Глицерин вызывает сухость во рту, нарушает кровообращение. Он является хорошей средой для развития бактерий [6].

При изучении жидкостей для ЭСДН более сложного состава было обнаружено более 30 химических соединений, в том числе окись пропилена и глицидол, которые являются вероятными канцерогенами.

В аэрозолях ЭСДН также могут содержаться нитрозамины, альдегиды (бензальдегид, ацетальдегид), металлы, летучие органические соединения, фенольные соединения, дифениловый эфир, полициклические ароматические углеводороды, алкалоиды табака, ароматизаторы и наркотические вещества [11, 12].

В аэрозолях, формирующихся при работе ЭСДН, также содержатся металлические и неметаллические простые вещества. Они выделяются испарителем, и их наиболее высокие концентрации формируются при использовании устройств второго и третьего поколений, работающих на более высокой мощности. Результаты исследования [13] показывают, что пропиленгликоль и глицерин содержат различные химические элементы, некоторые из которых потенциально токсичны (например, мышьяк, алюминий, кремний, олово и селен). Все эти вещества также были обнаружены в аэрозолях, что позволяет считать именно пропиленгликоль и глицерин источниками данных элементов. Также в электронных жидкостях были обнаружены кадмий, кобальт, ртуть, марганец, никель, свинец, сурьма, титан, ванадий и железо. Воздействие мышьяка и селена показывает выраженный цитотоксический эффект на культуру клеток человеческого бронхиального эпителия. Несмотря на то, что селен присутствует в антиоксидантных ферментах, его избыток провоцирует накопление супероксида, развитие окислительного стресса, повреждение митохондриальной и ядерной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Аналогичные эффекты могут вызывать этилмальтол и многие ароматизаторы.

Молодые курильщики чаще выбирают жидкости без содержания табака, имеющие привлекательные запахи (фруктов, конфет и т. д.). Несмотря на кажущуюся безвредность, многие из химических веществ, используемых для создания определённых ароматов, могут быть опасны для организма. Следует учитывать тот факт, что некоторые распространённые ароматизаторы электронных жидкостей были признаны безопасными для перорального приёма при добавлении в пищу, но они могут быть токсичны при вдыхании (бензальдегид (вишнёво-миндальный ароматизатор), коричный альдегид (ароматизатор корицы), этил-ванилин (ванильный ароматизатор) и диацетил (маслянистый ароматизатор)). Например, было показано, что бензальдегид служит предшественником бензола. Анализ термического разложения коричневого альдегида, ванилина, эвгенола и ментола показал, что в зависимости от рабочей температуры электронной сигареты эти ароматизаторы могут привести к значительному увеличению уровня выделяемых токсичных веществ в аэрозоле, таких как формальдегид, ацетальдегид и бензол. Этил-ванилин провоцирует воспалительный ответ, стимулируя макрофаги к синтезу интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ИЛ-8. Диацетил добавляется для придания сливочного вкуса, как известно, он вызывает облитерирующий бронхолит, или попкорновую болезнь лёгких. Предполагается, что он напрямую повреждает респираторный эпи-

телей. Также в электронные жидкости добавляются сахара и подсластители, которые во время парения распадаются с образованием альдегидов и фуранов. Например, такой подсластитель как сукралоза усиливает образование хлорпропанолов, которые относятся к возможным канцерогенам [14, 15].

Отдельную проблему представляет использование картриджей последнего поколения, которые позволяют пользователю самостоятельно регулировать содержание электронной жидкости, и более дешёвых многоразовых картриджей, при некачественной и несвоевременной чистке которых продукты нагрева накапливаются в устройстве. Помимо этого, многоразовые картриджи пригодны для использования густых жидкостей на основе тетрагидроканнабинола (ТГК), имеют множество различных настроек, а также нередко продаются нелегально. Эти особенности и обеспечивают их более высокую патогенность в сравнении с одноразовыми картриджами. В качестве растворителя ТГК применяется ацетат витамина Е, патогенно действующий на ткани лёгких [16]. В исследовании было обнаружено увеличение толерантности и абстиненции при использовании этого типа каннабиноида по сравнению с традиционным вдыханием каннабиса, следовательно, использование ЭСДН может вызывать потенциально более сильный эффект привыкания. Также пользователи высказывают мнение, что ТГК имеет лучший вкус по сравнению с традиционным каннабисом, его использование легче скрыть ввиду отсутствия резкого запаха, процесс использования более удобен, а эффект галлюциногена мощнее [7]. Именно доступность ЭСДН, содержащих каннабис и его соединения (в России не легализованы), привела к появлению новой нозологической единицы в международной классификации болезней – ПЛАВЭС (повреждение лёгких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами), или EVALI (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury).

Первые сообщения о данной патологии появились в 2019 г. С марта 2019 г. по февраль 2020 г. в США, Пуэрто-Рико и на Виргинских островах было госпитализировано 2 807 пациентов с ПЛАВЭС, из них 2,4 % случаев закончились летальным исходом [17]. В основном это были мужчины (66 %), использовавшие вейпы с ТГК [15]. Все пациенты пользовались ЭСДН более 90 дней [18]. Данный диагноз являлся диагнозом исключения, поскольку других возможных причин острого и тяжёлого повреждения лёгких у этих пациентов не было.

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЛАВЭС И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ

Первоначальные проявления ПЛАВЭС, приводящие пациентов в отделение неотложной помощи, включали респираторные, желудочно-кишеч-

ные и неспецифические симптомы (лихорадку, потерю веса, утомляемость и т. д.), напоминающая общую картину острого вирусного заболевания. Наиболее часто у больных наблюдались кашель, диффузные двухсторонние хрипы, особенно в базальных отделах лёгких, ослабление дыхания, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры в акте дыхания, сатурация гемоглобина кислородом менее 95 % (даже на фоне кислородотерапии), респираторный алкалоз, лихорадка выше 38 °С, тахикардия выше 100 уд./мин, тахипноэ выше 20 в минуту, нейтрофильный лейкоцитоз и другие маркеры воспаления (повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, лактатдегидрогеназы). Возбудители инфекции в организме обнаружены не были, ревмопробы (антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антифосфолипидные антитела и т. д.) были отрицательны [12, 16, 19]. В некоторых случаях микроорганизмы были выявлены, в частности *S. pneumoniae* [18].

Один из наиболее частых симптомов ПЛАВЭС – кашель, – по мнению некоторых исследователей, является не только результатом повреждения бронхолёчной системы, но и прямого раздражающего действия некоторых веществ (пропиленгликоль, никотин, ароматизаторы, формальдегид, тяжёлые металлы) на носоглотку и дыхательные пути. Частично эти эффекты опосредованы воздействием на ноцицептивные волокна, выделяющие при активации субстанцию Р, что сопровождается усилением секреции слизи, вазодилатацией, отёком, кашлем и одышкой [20].

В общих чертах, вейпинг приводит к острому или подострому диффузному повреждению ткани лёгких. Данный термин предполагает двухстороннее повреждение как альвеолярного эпителия, так и эндотелия лёгочных сосудов. Эти изменения сопровождаются нарушением целостности альвеолярно-капиллярной мембраны, внутриальвеолярным отёком и миграцией в альвеолы клеток-участников воспаления, секретирующих различные медиаторы. Точный механизм повреждения лёгких окончательно неизвестен, но предполагаются два механизма: 1) вдыхаемые химические вещества оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки лёгких, приводя к некрозу и клеточной инфильтрации; и 2) компоненты электронных жидкостей (пропиленгликоль и глицерин) нарушают локальный иммунный гомеостаз, после чего безвредные в норме вдыхаемые вещества запускают массивное воспаление [15].

В числе патоморфологических признаков воспаления в лёгочной ткани были описаны: наличие нагруженных липидами макрофагов, небольшое количество нейтрофилов и эозинофилов. Была отмечена гиперплазия пневмоцитов 2-го типа с выраженными ядрышками и многоядерностью, а также разбросанные митотические фигуры (некоторые нетипичные) [21]. По другим данным, в ткани лёгких наблюдалась инфильтрация нейтрофилами, макрофагами, лимфо-

цитами, эозинофилами, при этом в разных случаях преобладал один из видов этих клеток. В просвете альвеол присутствовали пенистые макрофаги и фибринозный экссудат [16].

При проведении трансбронхиальной биопсии лёгких у пациентов с ПЛАВЭС были найдены следующие разновидности патологии лёгочной ткани: респираторный бронхиолит, организуемая пневмония, интерстициальный фиброз лёгких, липоидная пневмония, острый фибринозный пневмонит с организацией, диффузные альвеолярные кровотечения, отложения гемосидерина, фибринозный плеврит, гранулематозное воспаление. В бронхоальвеолярном лаваже пациентов также были обнаружены макрофаги (в том числе пенистые), нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, эритроциты, биохимические тесты выявляли ацетат витамина Е, ТГК, никотин [18, 22].

По данным сотрудников Mayo Clinic (США), на биопсии лёгких у 17 пациентов, все из которых имели анамнез использования ЭСДН (из них – 71 % с марихуаной или маслами каннабиса), были обнаружены острый фибринозный пневмонит, диффузное альвеолярное повреждение или организуемая пневмония, сопровождающаяся бронхиолитом. Особенно ярких специфических гистологических изменений найдено не было, но пенистые макрофаги и вакуолизация пневмоцитов наблюдалась во всех случаях, частой была нейтрофильная инфильтрация. Иногда в образцах тканей встречались пигментированные макрофаги и эозинофилы, гранулёмы обнаружены не были. Ни в одном случае не было гистологических и рентгенологических признаков липоидной пневмонии [23].

Как уже было отмечено, первые зарегистрированные случаи ПЛАВЭС развивались преимущественно у тех, кто использовал жидкости с ТГК. Вредные эффекты каннабидиола многочисленны. При вдыхании он оказывает отрицательное воздействие на различные клеточные иммунные механизмы, увеличивая предрасположенность к инфекциям дыхательных путей, включая лёгочный аспергиллёз, а также усиливает эозинофильную инфильтрацию лёгких. Более того, хроническое употребление в 2 раза увеличивает риск рака лёгких [7].

Также важным повреждающим фактором у пользователей ТГК-содержащих жидкостей может быть ацетат витамина Е и его производные, образующиеся при нагревании. Ацетат витамина Е – это сложный эфир витамина Е (альфа-токоферола) и уксусной кислоты. Он имеет длинный алифатический хвост, который может проникнуть в слой сурфактанта. В результате изменяются свойства фосфатидилхолина, и сурфактант теряет свою способность поддерживать поверхностное натяжение, которое необходимо для нормального процесса дыхания. Это один из возможных механизмов развития дыхательной дисфункции под действием ацетата витамина Е [24]. При пиролизе ацетата витамина Е образуются кетен, который может вносить вклад в поражение лёгких у вей-

перов, а также канцерогенные алкены и бензол. Кетен – бесцветный газ с высокой реакционной способностью, он может ацетилировать нуклеофильные компоненты белков в водном растворе даже при низких концентрациях, а лёгочные эффекты ингаляционного воздействия могут проявляться даже при отсутствии прямого раздражения кетеном [25].

Второе важное звено в патогенезе ПЛАВЭС – воспаление с чрезмерно выраженными признаками альтерации, в том числе вторичной. У вейперов было обнаружено увеличение экспрессии iNOS (индуцибельная NO-синтаза), в то время как экспрессия CD301 (рецептор остатков галактозы и N-ацетилглюкозамина) была значительно снижена. Эти изменения свидетельствуют о дисбалансе между макрофагами M1 и M2 подтипов со сдвигом в сторону M1 [26]. Макрофаги – это важные участники воспаления, их условно можно разделить на классически активированные и альтернативно активированные. Классически активированные макрофаги (M1) уничтожают патогенные микроорганизмы и индуцируют воспалительный ответ. Они синтезируют и провоспалительные, и, в меньшей степени, противовоспалительные цитокины. Альтернативно активированные макрофаги (M2) подавляют воспалительные и иммунные реакции. Избыток клеток M1-фенотипа свидетельствует о провоспалительном статусе [27]. Одной из причин накопления M1-макрофагов является вдыхание витамина Е. Это ведёт к его накоплению в цитоплазме макрофагов, которые неспособны его расщеплять. В результате либо формируются пенистые клетки с их последующей гибелью, либо же появляется популяция провоспалительных M1-макрофагов, индуцирующих повреждение окружающих клеток [15].

Также у пользователей ЭСДН активность iNOS повышается благодаря привлечению и активации нейтрофилов [15]. При взаимодействии оксида азота с молекулой кислорода образуется реакционноспособный промежуточный продукт (RNOS), а при его взаимодействии с супероксидным радикалом O_2^- промежуточный продукт преобразуется в пероксинитрит ($ONOO^-$), который является мощным окислительным и нитрозирующим агентом [28].

Нарушение баланса между M1- и M2-фенотипами макрофагов основано на изменениях экспрессии многих генов, и, как результат, изменениях в спектре синтезируемых ими биологически активных веществ. Обнаружено, что в альвеолярных макрофагах вейперов была изменена экспрессия 174 генов. В результате этих нарушений секреция цитокинов ИЛ-19, ИЛ-24 и хемокина CXCL12 (C-X-C motif chemokine ligand 12) были понижены, в то время как EB13 (Epstein – Barr virus Induced 3), CCL15 (C-C motif chemokine ligand 15) и ИЛ-17 были повышены [26].

ИЛ-19 является противовоспалительным цитокином, он уменьшает презентацию антигенов макрофагами, а его дефицит усугубляет течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита [29].

ИЛ-24 совместно с ИЛ-6 индуцирует противовоспалительные макрофаги 2-го типа [30].

CXCL12 оказывает противовоспалительный эффект, препятствуя мобилизации нейтрофилов из красного костного мозга [31].

ЕВІЗ – белок, являющийся субъединицей составных цитокинов ИЛ-27 и ИЛ-35. ЕВІЗ может способствовать провоспалительным функциям ИЛ-6 [32].

CCL15 оказывает хемотаксическое действие на моноциты и эозинофилы крови человека. Повышение уровня белка CCL15 было отмечено у пациентов с различными лёгочными заболеваниями. Уровень CCL15 был повышен в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, полученной от пациентов с саркоидозом III стадии, и в периферической крови у пациентов с тяжёлой персистирующей астмой [33].

Избыток ИЛ-17 связан с патогенезом множества аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника. Он индуцирует многие провоспалительные цитокины и хемокины. Излишняя экспрессия ИЛ-17 клетками лёгочной ткани сопровождается их лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрацией, а также гиперплазией слизистых оболочек [34].

Таким образом, нарушения экспрессии генов в макрофагах у пользователей ЭСДН приводят к избытку провоспалительных медиаторов воспаления и к недостатку противовоспалительных.

Кроме того, в образцах бронхоальвеолярного лаважа хронических вейперов была повышена активность протеолитических ферментов, таких как нейтрофильная эластаза, матриксная металлопротеаза 2 и матриксная металлопротеаза 9. Активность этих ферментов была такая же, как и у обычных курильщиков. Это говорит о том, что длительное использование ЭСДН может активировать чрезмерный протеолиз в лёгочной ткани и способствовать развитию не только острых, но и хронических заболеваний лёгких [22]. Есть данные о взаимосвязи использования ЭСДН и развития хронической обструктивной болезни лёгких и артериальной гипертензии [36].

Помимо локальных изменений в лёгких, у больных с ПЛАВЭС также отмечаются признаки системного воспаления и оксидативного стресса. При сравнении содержания в плазме цитокинов и других веществ у больных с диагностированным ПЛАВЭС и людей, не курящих и не использующих ЭСДН, были найдены следующие отличия. У пациентов с ПЛАВЭС в крови были повышены 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин (маркер оксидативного стресса), его высокие уровни коррелируют с оксидативным повреждением ДНК и риском канцерогенеза. Уровни фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), макрофагального воспалительного белка-1β, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ-9 были понижены. Поскольку высокие уровни МІР-1β и ИЛ-9 коррелируют с развитием аллергических болезней лёгких, можно предположить, что их низкие уровни у больных с ПЛАВЭС могут

свидетельствовать в пользу прямого, а не аллергического повреждения лёгочной ткани. Уровень резольвинов у больных также был значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Резольвины – липидные противовоспалительные медиаторы, и их низкий уровень может нарушать регенерацию лёгких после воздействия сигарет и ЭСДН [37].

ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЕЙ ЭСДН

Многие факты, полученные при обследовании вейперов и больных с ПЛАВЭС, были подтверждены и экспериментально. Так, в исследовании на мышах было выявлено, что замена действия обычного табачного дыма на аэрозоль электронных сигарет не привела к значительным отличиям: в лёгочной ткани животных сохранялись повышенные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, при гистологическом исследовании отмечалась воспалительная инфильтрация и было повышено отложение коллагена в лёгочной ткани [38]. Также было показано, что у мышей ингаляции паров *in vivo* с использованием популярной электронной жидкости на основе никотина, вызывают гиперактивность тромбоцитов (повышенная агрегация, повышенное высвобождение гранул, активация гликопротеина P_{1b}/P_{1a}, повышенная экспрессия фосфатидилсерина, устойчивость к ингибированию простаглицлином). Исходя из этих данных, можно предположить, что «парение» может повышать риск тромбообразования.

Даже кратковременное воздействие ароматизаторов, используемых в продуктах для вейпинга, отрицательно повлияло на фенотип человеческих эндотелиальных клеток в их изолированной культуре *in vitro*. Интересно, что хотя подавляющее большинство известных случаев повреждения лёгких, вызванного вейпингом, было выявлено у пациентов, которые использовали ТГК-содержащие жидкости, эпителиальные клетки, макрофаги и фибробласты лёгких, подвергшиеся воздействию каннабидиола, показали ослабленные воспалительные реакции, что позволяет предположить, что каннабидиол может действовать как противовоспалительное средство, подобное стероидам [22].

Также в эксперименте общее количество лейкоцитов в лёгких мышей, подвергшихся воздействию ацетата витамина Е, было значительно выше, чем у мышей, подвергшихся воздействию пропиленгликоля, растительного глицерина или воздуха, что подтверждает патогенную роль данного вещества в развитии повреждения лёгких у пользователей ЭСДН [35]. При воздействии субцитотоксической дозы аэрозоля ЭСДН замедлялся апоптоз нейтрофилов и их хемотаксическая активность, но при этом усиливался фагоцитоз биочастиц *E. coli* и *St. aureus*,

такие же изменения в активности нейтрофилов авторы ранее наблюдали у пациентов с сепсисом [39]. Эти изменения не могут служить признаком усиления противоинфекционной активности нейтрофилов, но свидетельствуют о нарушениях их функции.

Поскольку эпителий полости рта является мишенью воздействия компонентов табачного дыма и аэрозолей ЭСДН, а повреждение его генетического аппарата может привести к развитию рака и других заболеваний, было проведено исследование уровня повреждений ДНК клеток эпителия ротовой полости у пользователей электронных сигарет и курильщиков. Исследуемая популяция состояла из трёх групп: 1) здоровых взрослых, использующих ЭСДН, но никогда не куривших; 2) курильщиков только сигарет; и 3) людей, некурящих никаких табачных изделий. Было исследовано влияние частоты и продолжительности использования электронных сигарет и обычных сигарет, влияние характеристик продукта, таких как тип устройства, ароматизатор электронной жидкости и содержание никотина, на степень повреждения ДНК. Также у субъектов исследования оценивался уровень плазменного котинина (основной метаболит никотина), количество выдыхаемых оксида углерода (СО) и карбоксигемоглобина (СОНЬ). И у вейперов, и у обычных курильщиков было обнаружено значительное повреждение ДНК в клетках слизистой оболочки полости рта по сравнению с некурящими, и этот эффект имел дозозависимый характер. Самый выраженный уровень повреждения ДНК был у пользователей вейп-устройств четвёртого поколения (в 3,3 раза выше по сравнению с некурящими). При сравнении влияния ароматизаторов на повреждение ДНК было выявлено, что самый высокий уровень повреждения был обнаружен у любителей сладких и мятных вкусов. Уровень потребления никотина не оказывал влияния на степень повреждения ДНК слизистой рта. У курильщиков обычных сигарет наблюдалось повышенное содержание СО в выдыхаемом воздухе, а в крови – карбоксигемоглобина [8].

В экспериментах на клетках человеческого бронхиального эпителия *in vitro* было обнаружено, что под действием дыма обычных сигарет, дыма IQOS и никотинсодержащего аэрозоля электронных сигарет произошли статистически значимые изменения в содержании 34 первичных метаболитов, 39 биогенных аминов и 10 липидов, по сравнению с клетками, не подвергшимися этим воздействиям. В каждой из групп содержание метилникотинамида в клетках эпителия было повышено в 10–18 раз. Метилникотинамид образуется из метаболита никотинамида под действием никотинамид-N-метилтрансферазы, экспрессия которой повышена в клетках плоскоклеточной карциномы гортани и рака желудка. Также все вышеперечисленные воздействия индуцировали классический путь биосинтеза 4-гидроксифенилпирувата, катализируемый 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназой, которая активно экспрессируется клетками рака лёгких [40].

При культивации клеток пуповинной крови человека с экстрактом никотинсодержащего аэрозоля электронных сигарет наблюдалось трёхкратное увеличение содержания в клеточной культуре ангиопоэтина 2, являющегося ингибитором ангиогенеза. Последующее воздействие бактериальных липополисахаридов показывало повышение восприимчивости к ним и повышение продукции ангиопоэтина 2 ещё на 20 %, при этом наблюдались значительные нарушения целостности капиллярной стенки. Предполагается также, что эти изменения также могут участвовать в повышении проницаемости микрососудов у больных сепсисом [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Табаккурение остаётся одной из самых распространённых вредных привычек во всём мире. Замена традиционных сигарет на электронные не уменьшает вредных последствий для пользователей. Особое беспокойство вызывает использование ЭСДН детьми и подростками, которые ещё не имеют окончательно сформированную дыхательную систему, тщательно скрывают свои вредные привычки и крайне негативно реагируют на заботу о здоровье, проявляемую родителями. Эта продукция активно продвигается в социальных сетях, в том числе с использованием персонажей мультфильмов, что привлекает молодое поколение. Некоторые устройства даже похожи на игрушки. В настоящее время в 88 странах не установлен минимальный возраст для приобретения электронных сигарет. Знание особенностей функционирования ЭСДН, химического состава электронных жидкостей и механизмов патогенного воздействия аэрозолей ЭСДН на организм будет полезно врачам разных специальностей не только для клинической практики, но и для проведения профилактической работы с населением в целях борьбы с вредными привычками, особенно у подростков и молодёжи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Информационный бюллетень ВОЗ «Табак». [World Health Organization Bulletin "Tobacco". (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/europe/ru/news-room/fact-sheets/item/tobacco> [дата доступа: 08.08.2025].
2. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Глобальное обследование употребления табака среди молодёжи в Российской Федерации: 2004–2021 гг. [Sala-gai O.O., Sakharova G.M., Antonov N.S. Global survey of tobacco use among young people in the Russian Federation: 2004–2021. (In Russ.)]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376198/WHO-EURO-2024-8404-48176-71508-rus.pdf?sequence=1> [дата доступа: 08.08.2025].
3. Горянская И.Я., Солдатова О.В., Алмасуд Р., Алмасуд Р., Ермакова Д.Э., Елисеева Д.О. EVALI – болезнь вейперов: что известно на сегодняшний день? *Лечебное*

дело. 2023; 3: 127-131. [Goryanskaya I.Ya., Soldatova O.V., Almasud R., Almasud R., Ermakova D.E., Eliseeva D.O. EVALI – Vapers' disease: What is known today? *Medical practice*. 2023; 3: 127-131. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2023-12993>

4. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2023 г.: защита людей от табачного дыма. Основные положения. [WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: Protect people from tobacco smoke. Executive summary. (In Russ.)]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374312/9789240083295-rus.pdf?sequence=1> [дата доступа: 08.08.2025].

5. Duan Z., Berg C.J., Bar-Zeev Y., Abroms L.C., Wang Y., Khayat A., et al. Perceptions of heated tobacco products (HTPs) versus cigarettes and e-cigarettes in relation to likelihood of trying HTPs or suggesting HTPs to those who smoke cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2024; 26(10): 1394-1403. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntae093>

6. Ткаченко А.В., Слинкова Т.А., Шипкова Л.Н. Новый тренд: электронные системы доставки никотина. *Медико-фармацевтический журнал «Пuls»*. 2023; 25(4): 102-107. [Tkachenko A.V., Slin'kova T.A., Shipkova L.N. New trend: Electronic nicotine delivery systems. *Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*. 2023; 25(4): 102-107. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4>

7. Fonseca Fuentes X., Kashyap R., Hays J.T., Chalmers S., Lama von Buchwald C., Gajic O., VpALI – vaping-related acute lung injury: A new killer around the block. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019; 94(12): 2534-2545. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.10.010>

8. Tommasi S., Blumenfeld H., Besaratinia A. Vaping dose, device type, and e-liquid flavor are determinants of DNA damage in electronic cigarette users. *Nicotine Tob Res*. 2023; 25(6): 1145-1154. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad003>

9. Wang P., Williams R.J., Chen W., Wang F., Shamout M., Tanz L.J., et al. Chemical composition of electronic vaping products from school grounds in California. *Nicotine Tob Res*. 2024; 26(8): 991-998. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntae042>

10. Гамов Г.А., Смирнов Н.Н., Александрийский В.В., Шарнин В.А. Термическое разложение жидкости для электронных сигарет по данным ИК-спектроскопии. *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2017; 60(2): 7-12. [Gamov G.A., Smirnov N.N., Aleksandriiskii V.V., Sharnin V.A. Thermal decomposition of liquid for electronic cigarettes according to IR spectroscopy data. *Proceedings of universities. Chemistry and chemical technology*. 2017; 60(2): 7-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.6060/tect.2017602.5487>

11. Ooi B.G., Dutta D., Kazipeta K., Chong N.S. Influence of the e-cigarette emission profile by the ratio of glycerol to propylene glycol in e-liquid composition. *ACS Omega*. 2019; 4(8): 13338-13348. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b01504>

12. Озерская И.В., Малахов А.Б., Седова А.Ю., Денисова В.Д., Баринаева В.А., Гребенёва И.В. Вейп-ассоциированное поражение лёгких у подростка. *Терапевтический архив*. 2024; 96(1): 53-57. [Ozerskaia I.V.,

Malakhov A.B., Sedova A.Yu., Denisova V.D., Barinova V.A., Grebeneva I.V. Vaping use-associated lung injury in a teenager. Case report. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024; 96(1): 53-57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.01.202561>

13. Williams M., Ventura J., Loza A., Wang Y., Talbot P. Chemical elements in electronic cigarette solvents and aerosols inhibit mitochondrial reductases and induce oxidative stress. *Nicotine Tob Res*. 2020; 22(1): 14-24. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa193>

14. Kassem N.O.F., Strongin R.M., Stroup A.M., Brinkman M.C., El-Hellani A., Erythropel H.C., et al. A review of the toxicity of ingredients in e-cigarettes, including those ingredients having the FDA's "generally recognized as safe (GRAS)" regulatory status for use in food. *Nicotine Tob Res*. 2024; 26(11): 1445-1454. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntae123>

15. Alexander L.E.C., Bellinghausen A.L., Eakin M.N. What are the mechanisms underlying vaping-induced lung injury? *J Clin Invest*. 2020; 130(6): 2754-2756. <https://doi.org/10.1172/JCI138644>

16. Marrocco A., Singh D., Christiani D.C., Demokritou P. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): State of science and future research needs. *Crit Rev Toxicol*. 2022; 52(3): 188-220. <https://doi.org/10.1080/10408444.2022.2082918>

17. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Никифорова Т.И., Ханды М.В. Повреждение лёгких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2022; 100(4): 52-61. [Karpenko M.A., Ovsyannikov D.Yu., Frolov P.A., Nikiforova T.I., Khandy M.V. Vaping and e-cigarette-associated lung injury. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2022; 100(4): 52-61. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-52-61>

18. Reagan-Steiner S., Gary J., Matkovic E., Ritter J.M., Shieh W.J., Martines R.B., et al. Pathological findings in suspected cases of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): A case series. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(12): 1219-1232. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30321-0](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30321-0)

19. Царькова С.А., Лещенко И.В., Иванова А.И., Липина В.Р., Царева Ж.А. Повреждение лёгких, связанное с потреблением электронных сигарет (EVALI): диагноз исключения. *Пульмонология*. 2025; 35(1): 110-117. [Tsarkova S.A., Leshchenko I.V., Ivanova A.I., Lipina V.R., Tsareva Z.A. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): A diagnosis of exclusion. *Pulmonology*. 2025; 35(1): 110-117. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4604>

20. Ni F., Ogura T., Lin W. Electronic cigarette liquid constituents induce nasal and tracheal sensory irritation in mice in regionally dependent fashion. *Nicotine Tob Res*. 2020; 22(Suppl 1): S35-S44. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa174>

21. Marsden L., Michalick Z.D., Christensen E.D. More on the pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med*. 2020; 382(4): 387-388. <http://doi.org/10.1056/NEJMc1914980>

22. Priemer D.S., Gravenmier C., Batouli A., Hooper J.E. Overview of pathologic findings of vaping in the context

of an autopsy patient with chronic injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144(11): 1408-1413. <http://doi.org/10.5858/arpa.2019-0637-RA>

23. Butt Y.M., Smith M.L., Tazelaar H.D., Vaszar L.T., Swanson K.L., Cecchini M.J., et al. Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med.* 2019; 381(18): 1780-1781. <http://doi.org/10.1056/NEJMc1913069>

24. Blount B.C., Karwowski M.P., Shields P.G., Morel-Espinosa M., Valentin-Blasini L., Gardner M., et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 697-705. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1916433>

25. Wu D., O'Shea D.F. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(12): 6349-6355. <http://doi.org/10.1073/pnas.1920925117>

26. Davis E.S., Ghosh A., Coakley R.D., Wrennall J.A., Lubamba B.A., Rowell T.R., et al. Chronic E-cigarette exposure alters human alveolar macrophage morphology and gene expression. *Nicotine Tob Res.* 2022; 24(3): 395-399. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab186>

27. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки.* 2016; 11(1): 9-17. [Sarbaeva N.N., Ponomareva Yu.V., Milyakova M.N. Macrophages: Diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Genes and cells.* 2016; 11(1): 9-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23868/gc120550>

28. Галагудза М.М., Бельский Ю.П., Бельская Н.В. Индуцибельная NO-синтаза как фармакологическая мишень противовоспалительной терапии: надежда не потеряна? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023; 38(1): 13-20. [Galagudza M.M., Belsky Y.P., Belsky N.V. Inducible NO synthase as a pharmacological target of anti-inflammatory therapy: Hope is not lost? *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023; 38(1): 13-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20>

29. Horiuchi H., Parajuli B., Komiya H., Ogawa Y., Jin S., Takahashi K., et al. Interleukin-19 abrogates experimental autoimmune encephalomyelitis by attenuating antigen-presenting cell activation. *Front Immunol.* 2021; 12: 615898. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.615898>

30. Zhong Y., Zhang X., Chong W. Interleukin-24 immunobiology and its roles in inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2): 627. <http://doi.org/10.3390/ijms23020627>

31. Cambier S., Gouwy M., Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: Molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell*

Mol Immunol. 2023; 20(3): 217-251. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00974-6>

32. Chehboun S., Labrecque-Carbonneau J., Pasquin S., Meliani Y., Meddah B., Ferlin W., et al. Epstein – Barr virus-induced gene 3 (*EBI3*) can mediate IL-6 *trans*-signaling. *J Biol Chem.* 2017; 292(16): 6644-6656. <http://doi.org/10.1074/jbc.M116.762021>

33. Shimizu Y., Dobashi K. CC-chemokine CCL15 expression and possible implications for the pathogenesis of IgE-related severe asthma. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 475253. <http://doi.org/10.1155/2012/475253>

34. Chang S.H., Dong C. IL-17F: Regulation, signaling and function in inflammation. *Cytokine.* 2009; 46(1): 7-11. <http://doi.org/10.1016/j.cyt.2008.12.024>

35. Bhat T.A., Kalathil S.G., Bogner P.N., Blount B.C., Goniewicz M.L., Thanavala Y.M. An animal model of inhaled vitamin E acetate and EVALI-like lung injury. *N Engl J Med.* 2020; 382(12): 1175-1177. <http://doi.org/10.1056/NEJMc2000231>

36. Erhabor J., Yao Zh., Tasdighi E., Benjamin E.J., Bhatnagar A., Blaha M.J. E-cigarette use and incident cardiometabolic conditions in the All of Us research program. *Nicotine Tob Res.* 2025; 27(9): 1651-1656. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaf067>

37. Podguski S., Kaur G., Muthumalage T., McGraw M.D., Rahman I. Noninvasive systemic biomarkers of e-cigarette or vaping use-associated lung injury: A pilot study. *ERJ Open Res.* 2022; 8(2): 00639-2021. <http://doi.org/10.1183/23120541.00639-2021>

38. Husari A., El-Harakeh M., Shihadeh A., Daou M.A.Z., Bitar H., Karaoghlanian N., et al. The substitution of fifty percent of combustible tobacco smoke exposure with either electronic cigarettes or heated tobacco products did not attenuate acute lung injury in an animal model. *Nicotine Tob Res.* 2023; 25(7): 1361-1368. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad045>

39. Jasper A., Scott A., Thickett D. Exposure to electronic cigarette vapour induces functional changes in neutrophils at a sub-cytotoxic dose. *European Respiratory Journal.* 2019; 54(Suppl 63): PA2404. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA2404>

40. Curley E.O., Aboud O.A., Chmiel K.J., Nayak A.P., Fiehn O., Zeki A.A., et al. Heated tobacco product IQOS induces unique metabolic signatures in human bronchial epithelial cells. *ERJ Open Res.* 2024; 10(2): 00805-2023. <http://doi.org/10.1183/23120541.00805-2023>

41. Seeliger B., Pape T., Horn P., Stahl K., Schmidt J.J., Welte T., et al. Exposure to nicotine containing e-cigarette vapor leads to endothelial barrier dysfunction and increased susceptibility to LPS in-vitro. *European Respiratory Journal.* 2022; 60(66): 2327. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.2327>

Конфликт интересов

Семинский И.Ж. является членом редакционного совета с мая 2022 г., научным редактором – с сентября 2025 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest

Seminskii I.Zh. has been a member of the editorial board since May 2022, scientific editor – since September 2025, but he has nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Информация об авторах

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

Серебренникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Дмитриева Людмила Аркадьевна – к.м.н., заведующий лабораторией клинической диагностики, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия.

Для переписки

Гузовская Евгения Владимировна, prokopyewa@rambler.ru

Получена 15.07.2025
Принята 15.08.2025
Опубликована 10.09.2025

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Information about the authors

Evgeniia V. Guzovskaia – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

Lyudmila O. Gutsol – Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

Igor Zh. Seminskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Lyudmila A. Dmitrieva – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Diagnostics, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation.

Corresponding author

Evgenia V. Guzovskaia, prokopyewa@rambler.ru

Received 15.07.2025
Accepted 15.08.2025
Published 10.09.2025

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ CASE REPORTS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-95-102>



ЛЁГОЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТА С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Гома Т.В.

Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Лёгочное кровотечение – это серьёзное состояние, требующее внимания в медицинской практике. Оно может возникать по разным причинам и проявляться с различной интенсивностью – от кровохарканья до профузного кровотечения – и требует немедленной госпитализации. Причины лёгочного кровотечения многообразны: различные заболевания лёгких и бронхов, сердечно-сосудистой системы, нарушения гемостаза. Артериальная гипертензия является редкой причиной, приводящей к данной патологии.

Описание клинического случая. В статье представлен клинический случай кровохарканья у пациента 64 лет, с неконтролируемой артериальной гипертензией. При обследовании не обнаружено патологии со стороны дыхательной системы (инфекции, онкологического заболевания), порока сердца, патологии аорты, нет травматического анамнеза; показатели коагулограммы были в пределах нормы. Эпизод кровохарканья, как и повышение артериального давления до высоких цифр 224/105 мм рт. ст. (привычные показатели составляли 140–160/90–110 мм рт. ст.), выявлены впервые. Лёгочное кровотечение купировано с помощью эндоскопической окклюзии поролоновым обтуратором и эндоваскулярной эмболизации, также проводились гемостатическая и гипотензивная терапия. На фоне эффективной гипотензивной терапии в течение 6 месяцев наблюдения достигнуто целевое артериальное давление, рецидивов лёгочного кровотечения не выявлено.

Заключение. Отсутствие рецидива лёгочного кровотечения на фоне нормализации артериального давления, как и другой причины при обследовании, позволяет ассоциировать данный эпизод кровохарканья с выраженным повышением артериального давления.

Ключевые слова: лёгочное кровотечение, кровохарканье, артериальная гипертензия, неконтролируемая гипертензия

Для цитирования: Гома Т.В. Лёгочное кровотечение у пациента с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 95-102. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-95-102>

PULMONARY HEMORRHAGE IN A PATIENT WITH UNCONTROLLED HYPERTENSION

Tatyana V. Goma

Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Pulmonary hemorrhage is a serious condition that requires attention in medical practice. It can occur for various reasons and manifest itself with varying intensity from hemoptysis to profuse bleeding and requires immediate hospitalization. The causes of pulmonary hemorrhage are varied: various diseases of the lungs and bronchi, cardiovascular system, hemostasis disorders. Arterial hypertension is a rare cause leading to this pathology.

Case descriptions. The article presents a clinical case of hemoptysis in patient 64-years-old male, with uncontrolled arterial hypertension. The examination revealed no pathology of the respiratory system (infection, cancer), heart disease, aortic pathology, no traumatic anamnesis, and coagulogram indices were within normal limits. The episode of hemoptysis, as well as an increase in blood pressure to high numbers (224/105 mmHg, while the usual figures were 140–160/90–110 mmHg) were detected for the first time. Pulmonary hemorrhage was stopped using endoscopic occlusion with a foam obturator and endovascular embolization; hemostatic and hypotensive therapy were also performed. Against the background of effective hypotensive therapy, the target blood pressure was achieved over 6 months of observation, and no recurrence of pulmonary hemorrhage was detected.

Conclusion. The absence of recurrence of pulmonary hemorrhage against the background of normalization of blood pressure, as well as another reason during the examination, allows us to associate this episode of hemoptysis with a marked increase in blood pressure.

Key words: *pulmonary hemorrhage, hemoptysis, arterial hypertension, uncontrolled hypertension*

For citation: Goma T.V. Pulmonary hemorrhage in a patient with uncontrolled hypertension. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 95-102. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-95-102>

ВВЕДЕНИЕ

Лёгочное кровотечение – это серьёзное осложнение заболеваний лёгких. Существует ряд зарубежных и отечественных классификаций лёгочного кровотечения. В клинической практике чаще всего используется классификация Е.Г. Григорьева, основанная на выраженности геморрагического синдрома и характеризующая нарушением бронхиальной проходимости. Так, выделяют три степени лёгочного кровотечения. I степень (кровохарканье): 1А – потеря около 50 мл крови в сутки, 1Б – 50–200 мл/сут, 1В – 200–500 мл/сут; II степень (массивное кровотечение): 2А – 30–200 мл/ч, 2Б – 200–500 мл/ч; III степень (профузное кровотечение): 3А – выделение одномоментно 100 мл и более, 3Б – острая обструкция трахеобронхиального дерева и асфиксия [1–3].

Установлено, что в клинической практике среди всех форм лёгочных кровотечений чаще всего (65,13 %) встречается кровохарканье [1, 2].

Кровохарканье – междисциплинарная проблема, так как причиной данной патологии могут быть более 100 заболеваний, в том числе патология дыхательной, сердечно-сосудистой систем, органов средостения, гематологические и системные заболевания соединительной ткани, инфекционные заболевания и т. д. Типичными причинами лёгочного кровотечения принято считать воспалительные заболевания дыхательной системы, рак лёгкого, аспергиллёз, туберкулёз лёгких. Описаны случаи кровохарканья, вызванные болезнью Рандю – Ослера, формированием аорто-лёгочного свища после хирургической коррекции порока сердца, связанные с коронавирусной инфекцией [4, 5].

Внезапное резкое повышение артериального давления (АД) нередко манифестируется кровотечениями. Типичным признаком гипертонической болезни считается носовое кровотечение, однако могут встречаться геморрагии другой локализации [6, 7].

В данной статье представлен клинический случай лёгочного кровотечения у пациента с артериальной гипертензией.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент, 64 года, страдает артериальной гипертензией более 5 лет. Не курит, хронические заболевания дыхательной системы ранее не диагностировали. В 2022 г. перенёс коронавирусную инфекцию, без осложнений. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки от 26.03.2022: слабо выраженная очаговая интерстициальная инфильтрация нижних долей обоих лёгких (вероятно, остаточные изменения перенесённой вирусной пневмонии), ориентировочный объём поражения лёгочной паренхимы около 3 % (степень тяжести КТ-1), локальный пневмофиброз обоих лёгких, косвенные признаки лёгочной гипертензии.

При анализе амбулаторной карты выяснено, что артериальная гипертензия контролировалась плохо. Привычные цифры АД составляли 140–160/90–110 мм рт. ст. При обследовании выявлялась дислипидемия (холестерин липопротеидов низкой плотности от марта 2022 г. – 3,5 ммоль/л), рекомендована диетотерапия и розувастатин. Гипотензивную терапию принимал нерегулярно, статины в течение последнего года не принимал. В 2022 г. по данным эхокардиографии – фракция выброса 60 %, расширение аорты, данных за лёгочную гипертензию не выявлено.

30.01.2025 отметил на фоне полного благополучия появление кашля с отделением прожилок крови. Кровохарканье сохранялось около 20 часов с постепенным усилением, в течение последних трёх часов увеличилось отхождение прожилок крови. Пациент доставлен в приёмное отделение Иркутской областной клинической больницы.

Из анамнеза: рос и развивался соответственно возрасту. Образование среднее специальное, не работает (пенсионер). Гепатит, туберкулёз, венерические заболевания отрицает. Гемотрансфузии не проводились. Травмы, операции – нет. Наследственный анамнез отягощён по сердечно-сосудистой патологии (мать – порок сердца, артериальная гипертензия). Аллергологический анамнез не отягощён.

Физикальное исследование, локальный статус: общее состояние средней степени тяжести. Рост пациента – 183 см, масса тела – 104 кг. Индекс массы тела – 31,1 кг/м². Температура тела – 36,6 °С. Сознание ясное. Положение больного активное. Тип конституции – нормостенический. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Цвет кожного покрова и видимых слизистых – обычный. Пастозность, отёки отсутствуют. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышечная система развита хорошо. Костно-суставная система – суставы не изменены. Варикозного расширения вен нижних конечностей нет. Щитовидная железа в пределах нормы. Система органов дыхания: форма грудной клетки нормальная. Тип дыхания – грудной. Частота дыхания – 16 в минуту. Одышки нет. Пальпация грудной клетки безболезненная. Перкуторный звук ясный лёгочный. При аускультации дыхание жёсткое, хрипов нет. Система органов кровообращения: область сердца не изменена. Верхушечный толчок в V межреберье на 2 см кнутри от левой среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичные, 80 в минуту. АД на обеих руках 224/105 мм рт. ст. Пульс на периферических артериях стоп удовлетворительный. Система органов пищеварения: язык при осмотре чистый, влажный. Живот обычной формы и величины, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень из-под края рёберной дуги не выходит. Селезёнка не пальпируется. Стул регулярный. Цвет кала коричневый (*per rectum*). Анальная область не изменена. Тонус сфинктера в норме. Стенки прямой кишки гладкие, эластичные. Патологические образова-

ния не определяются. Мочеполовая система: область поясницы не изменена. Почки не пальпируются. Диурез адекватный количеству выпитой жидкости.

Назначения: с целью гемостатической терапии назначен этамзилат 4,0 мл в/м однократно. С целью гипотензивной терапии – телмисартан 40 мг (затем азилсартан 40 мг), индапамид 2,5 мг утром, амлодипин по 2,5 мг вечером.

Результаты медицинского обследования.

Лабораторные анализы: в общем анализе крови гемоглобин при поступлении – 155 г/л, в динамике – 128 г/л, остальные показатели в пределах нормы. В биохимическом анализе крови: креатинин – 106,5 мкмоль/л, мочевины – 5,55 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) – 107 мл/мин, отмечалось повышение уровня глюкозы до 7,3 ммоль/л (не натощак), остальные показатели и коагулограмма без отклонений от референсных значений.

Резус принадлежность – Rh+ (положительный), группа крови – O(I). Экспресс исследование уровня тропонина Т в крови при поступлении – 0,010 мкг/л, NT-proBNP в крови – 8,37 пг/мл.

Электрокардиография: синусовый ритм 63 удара в минуту. Положение электрической оси сердца: SI–SII–SIII. Полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография при поступлении в стационар и в динамике: аорта на уровне синусов – 4,3 см. Стенки изменены: неравномерно утолщены, гиперэхогенные. Восходящая аорта – 4,5 см, дуга – 3,8 см, нисходящая аорта – 2,2 см. Аортальный клапан – трёхстворчатый. Створки утолщены, гиперэхогенные. Подвижность сохранена. Регургитация 2-й степени. Левое предсердие – $3,1 \times 4,6$ см. В просвете дополнительных эхосигналов не выявлено. Устья лёгочных вен не расширены. Митральный клапан: створки тонкие, не изменены. На створках патологических образований нет. Регургитация 1-й степени. Правое предсердие – $3,2 \times 4,7$ см. В просвете дополнительных эхосигналов не выявлено. Трикуспидальный клапан: створки тонкие, не изменены. На створках патологических образований нет. Регургитация 1-й степени. Расчётное давление в правом желудочке (по трикуспидальной регургитации) составляет 38 мм рт. ст. Межпредсердная перегородка непрерывна. Правый желудочек – 3,4 см (в приточном отделе из апикального доступа). Левый желудочек: конечно-диастолический размер 5,7 см, конечно-систолический размер 3,8 см. Фракция выброса составляет 61,3 % (Teichholz), 54 % (Simpson). Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка – 1,3 см. Масса миокарда левого желудочка – 311,2 г, индекс массы миокарда левого желудочка – 137,7 г/м². Зоны диссинергии не выявлено. Листки перикарда не утолщены. В перикарде жидкость не выявлена. Тип наполнения левого желудочка ригидный. Тип выброса из левого желудочка нормокинетический. Нижняя полая вена – 1,7 см, коллабирует более 50 %. Заключение: Дегенератив-

ные изменения аорты, аортального клапана. Диастолическая дисфункция левого желудочка. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Расширение корня, восходящей и дуги аорты, ствола и ветвей лёгочной артерии. Недостаточность аортального клапана. Начальная лёгочная гипертензия.

МСКТ органов грудной полости при поступлении: в прикорневой зоне нижней и средней доли правого лёгкого определяются облаковидные участки снижения воздушности по типу «матового стекла» плотностью 700–400 НУ. В плевральных полостях патологического содержимого не выявлено. Медиастинальные структуры не смещены, с чёткими контурами. Сердце увеличено. Ствол лёгочной артерии расширен до 40 мм. Корень, восходящая аорта дилатированы до 49 мм. Медиастинальные лимфоузлы увеличены до 12 мм. Медиастинальная жировая клетчатка не инфильтрирована. Полей патологической денситометрии в медиастинальной клетчатке не выявлено. В стенках аорты и коронарных артерий визуализируются кальцинаты. Имеются инфильтративные изменения в прикорневой зоне нижней и средней доли правого лёгкого (вероятно, гемосидероз), кардиомегалия, дилатация восходящей аорты, признаки лёгочной гипертензии. Атеросклероз аорты и коронарных артерий.

Фиброларингобронхоскопия при поступлении: строение бронхиального дерева типичное, устья главных, долевого, сегментарных, субсегментарных бронхов с обеих сторон округлой формы, широкие, свободные, шпоры острые. Респираторная подвижность устьев сегментарных и субсегментарных бронхов сохранена. В просвете бронхов следы старой крови с обеих сторон, после отмывания крови отмечается подтекание крови из устья бронхов Б9–Б10. С целью остановки кровотечения в бронх Б9–Б10 установлены поролиновые обтураторы (2 шт.). После обтурации во время исследования (более 20–30 мин) поступления свежей крови не отмечается. Заключение: Лёгочное кровотечение из бронхов Б9–Б10 справа. Материальная окклюзия поролиновым обтуратором устья бронхов Б9–Б10 справа.

Проведена эндоваскулярная эмболизация соответствующих сосудов справа с помощью адгезивных агентов – частицами PVA (500–700), 2 штуки, до проксимальных отделов. Других источников кровотечения не выявлено.

На третий день пребывания в стационаре проведён бронхоальвеолярный лаваж, выполнено эндоскопическое удаление обтураторов из устья нижней доли и устья базальных сегментов Б8, Б9–10 справа, поступления свежей крови нет. Заключение: состояние после эндоскопической окклюзии нижней доли справа. Эндоскопическое удаление обтураторов из устья нижней доли и устья базальных сегментов Б8, Б9–10 справа. Локальный постокклюзионный эндобронхит.

Диагноз при выписке: Острое лёгочное кровотечение 1Б. Сопутствующие заболевания: Гипер-

тоническая болезнь II стадии. Целевой уровень АД не достигнут. Факторы риска: мужской пол, возраст, гипертрофия миокарда левого желудочка, абдоминальное ожирение, наследственность. Риск 4 (очень высокий). Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й ст. Подагра.

После выписки выполнена МСКТ аортография: атеросклероз аорты.

Осмотр окулиста амбулаторно: глазное дно без особенностей. Заключение: гиперметропия 1-й ст. обоих глаз.

Результат исследования сыворотки крови на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), антитела к базальной мембране клубочков почек IgG и антинуклеарный фактор (выполнен амбулаторно) был отрицательный. Пациент осмотрен ревматологом – данных за системное аутоиммунное заболевание на момент осмотра не выявлено.

Гипотензивная терапия продолжена амбулаторно: азилсартан 40 мг, амлодипин 5–7,5 мг в сутки (диуретики отменены в связи с гиперурикемией), липидснижающая терапия – розувастатин 10 мг в сутки. В течение полугода амбулаторного наблюдения достигнуты стойкие показатели артериального давления, соответствующие целевому.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами кровохарканья могут быть более 100 болезней или синдромов, среди них выделяют инфекционную патологию (в том числе туберкулёз лёгких), травмы и повреждения сосудов, онкологию, патологию системы гемостаза и сердечно-сосудистой системы [1–3, 8, 9]. При кардиологических заболеваниях лёгочное кровотечение и кровохарканье могут наблюдаться при митральных пороках сердца, коарктации аорты и при дефекте межпредсердной перегородки, эмболии лёгких и инфаркте лёгкого, при применении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [8, 9]. Редкими причинами гемоптитизиса считаются болезнь Рандю – Ослера (наследственная патология, связанная с неполноценностью эндотелия сосудов, в результате чего на разных участках кожи и слизистых оболочках губ, рта, во внутренних органах, в том числе и в лёгких, образуются множественные ангиомы и телеангиэктазии), аневризма и коарктация аорты (врождённый порок, проявляющийся сегментарным сужением просвета аорты); артериальная гипертензия, дисплазия соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Элерса – Данлоса) [8].

В представленном клиническом примере у пациента с кровохарканьем при обследовании не выявлено патологии со стороны дыхательной системы (инфекции, онкологического заболевания), нет травматического анамнеза, показатели коагулограммы были в пределах нормы. При эхокардиографии

отмечались дегенеративные изменения аорты, аортального клапана с регургитацией 2-й степени, расширение корня, восходящей и дуги аорты, ствола и ветвей лёгочной артерии, начальная лёгочная гипертензия. Однако при МСКТ аортографии расширение аорты не подтвердилось, наблюдались лишь атеросклеротические изменения стенок. Диастолическая дисфункция левого желудочка и гипертрофия миокарда левого желудочка, вероятно, являются следствиями длительного неконтролируемого повышения артериального давления. Обращают на себя внимание очень высокие цифры артериального давления при поступлении в стационар – 224/105 мм рт. ст. Из анамнеза известно, что привычные цифры АД у данного пациента составляли 140–160/90–110 мм рт. ст., такое повышение АД, как и кровохарканье, наблюдалось впервые. Отсутствие рецидива лёгочного кровотечения на фоне нормализации артериального давления, как и другой причины при обследовании, позволяет ассоциировать данный эпизод кровохарканья с выраженным повышением АД у данного пациента.

Васкулиты, протекающие с повышением артериального давления, поражением почек, могут приводить к поражению сосудов лёгких. Так, Y. Ubara et al. описали клинический случай гипертонического криза с гемолитико-уремическим синдромом у пациентки 28 лет. Пациентка поступила в клинику с жалобами на дыхательную недостаточность, кровохарканье и ретинопатию. При обследовании выявлено острое повреждение почек (креатинин – 6,2 мг/дл, анурия), гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Установлена выраженная ретинопатия, включая отёк макулы и кровоизлияние в глазное дно, а также гиперренинемия с активностью ренина более 20,0 нг/мл/ч (референсный диапазон – 0,2–2,9 нг/мл/ч). В связи с отрицательными результатами иммунологических и генетических исследований на системные аутоиммунные заболевания и данных почечной биопсии была диагностирована злокачественная гипертензия [10]. Однако при обследовании нашего пациента признаков поражения почек не выявлено, при обследовании, проведённом амбулаторно, признаков поражения сосудов глазного дна, а также данных за системное аутоиммунное заболевание не обнаружено.

Данных о роли системной гипертензии как причины кровохарканья мало. Так, в исследовании с участием более 1100 пациентов с кровохарканьем, доля пациентов с тяжёлой гипертензией была значительно выше среди пациентов с неустановленными причинами кровохарканья, чем среди пациентов с установленными причинами (35 % vs. 11 %; $p < 0,001$). Кроме того, исходное систолическое АД было независимо связано с неустановленными причинами кровохарканья. Следовательно, можно сделать вывод, что неконтролируемая гипертония могла способствовать развитию кровохарканья у пациентов с неустановленными причинами кровохарканья [11].

Диффузное альвеолярное кровотечение с кровохарканьем, вызванное системной гипертензией или гипертоническим кризом, обсуждалось в нескольких работах [12, 13]. А. Suzuki et al. описали клинический случай такого кровотечения у 27-летнего пациента с гипертоническим кризом. У него наблюдались кровохарканье, почечная недостаточность и крайне высокое артериальное давление (200/128 мм рт. ст.). Компьютерная томография грудной клетки выявила диффузные двусторонние альвеолярные инфильтраты, указывающие на диффузное альвеолярное кровотечение. После интенсивной терапии гипотензивными препаратами альвеолярное кровотечение исчезло, почечная недостаточность частично регрессировала [12]. В недавно опубликованной работе описывается клинический случай 43-летней женщины с одышкой, кровохарканьем и тяжёлой гипертензией. У пациентки диагностировано диффузное альвеолярное кровотечение, вызванное тяжёлой гипертензией, которое улучшилось после нормализации артериального давления. Из анамнеза: пациентка в течение 5 лет страдала артериальной гипертензией и сахарным диабетом, приём гипотензивных препаратов самостоятельно прекратила в течение последних двух месяцев. Пациентка не имела контакта с токсичными веществами, не курила, не употребляла алкоголь [13].

Бронхиальные артерии заканчиваются на уровне респираторных бронхиол и дистально сообщаются с лёгочными капиллярами. Таким образом, высокое системное кровяное давление может способствовать разрыву дистальной микрососудистой сети бронхиальной артерии и проявляться как альвеолярное кровотечение. В представленных клинических случаях, как и в данной работе, общим является отсутствие контроля АД, пациенты не принимали или самостоятельно отменяли приём гипотензивных препаратов. Таким образом, пациенты, которые реже принимают лекарства, вероятно, имеют более высокий риск лёгочного кровотечения, вызванного неконтролируемой тяжёлой гипертензией.

Ренин, альдостерон, вазопрессин, катехоламины и эндотелин могут быть вовлечены в повреждение альвеолярных капилляров. Кроме того, у некоторых пациентов бронхолёгочные артерии могли напрямую пострадать от тяжёлой системной гипертензии, поскольку бронхолёгочные артерии получают кровоснабжение из системного и лёгочного кровотока или сосудов межальвеолярных перегородок [13]. Однако этиологическая роль гипертензии в провоцировании кровотечения до сих пор остаётся спорной. Ряд исследований не выявили связи между артериальной гипертензией и возникновением геморрагического синдрома [7, 14]. Повышение артериального давления во время эпизода кровотечения может быть реакцией на стресс и, возможно, «феномена белого халата» или компенсаторной реакцией на кровопотерю в начальной стадии [7, 14, 15]. Возникновение геморрагического синдрома при артериальной гипертензии связано с микроангиопатией и эндотели-

альной дисфункцией, носящими системный характер. Ангиопатия при артериальной гипертензии характеризуется гипертрофией среднего слоя, развитием и прогрессированием атеросклероза, сужением просвета сосудов, потерей эластических свойств. Воспаление и окислительный стресс способствуют эндотелиальной дисфункции и повреждению эндотелия, нарушению секреции веществ, участвующих в процессе коагуляции. Эти факторы способствуют развитию тромбозов микрососудов, развитию участков некроза, которые становятся источниками кровотечения [16–19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лёгочное кровотечение является жизнеугрожающим состоянием, требующим немедленной госпитализации, причиной которого могут быть более 100 различных заболеваний и синдромов. В данной статье представлен клинический случай лёгочного кровотечения у пациента с неконтролируемой артериальной гипертензией. При обследовании не обнаружено патологии со стороны дыхательной системы (инфекции, онкологического заболевания), травматический анамнез отсутствовал, показатели коагулограммы были в пределах нормы. Эпизод кровохарканья, как и повышение АД до высоких цифр (224/105 мм рт. ст., привычные показатели АД – 140–160/90–110 мм рт. ст.), выявлены впервые. Отсутствие рецидива лёгочного кровотечения на фоне нормализации артериального давления, как и другой причины при обследовании, позволяет ассоциировать данный эпизод кровохарканья с выраженным повышением АД у данного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лёгочное кровотечение: руководство для врачей. Под ред. Е.Г. Григорьева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. [*Pulmonary hemorrhage: A guide for doctors*. Edited by E.G. Grigoriev. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russ.)].
2. Васильев И.В., Ли В.Ф., Скороход А.А., Соколов Е.Г., Яблонский П.К. Клинические рекомендации по тактике лечения больных лёгочным кровотечением. *Медицинский альянс*. 2017; (1): 74-81. [Vasiliev I.V., Li V.F., Skorokhod A.A., Sokolovich E.G., Yablonsky P.K. Clinical guidelines for treatment tactics in patients with pulmonary hemorrhage. *Medical Alliance*. 2017; (1): 74-81. (In Russ.)]. URL: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/28/788> [дата доступа: 20.08.2025].
3. Гафуров З.К. Диагностические мероприятия при лёгочных кровотечениях. *Экономика и социум*. 2022; 11-2 (102): 335-339. [Gafurov Z.K. Diagnostic measures for pulmonary hemorrhages. *Economy and Society*. 2022; 11-2 (102): 335-339. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskie-meropriyatiya-pri-legochnyh-krovotekheniyah> [дата доступа: 20.08.2025].

4. Войцеховский В.В., Гоборов Н.Д., Ткачева С.И., Филатова Е.А. Случай болезни Рендю – Ослера с поражением полости носа и бронхов. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; (63): 91-97. [Voitsekhovskiy V.V., Goborov N.D., Tkacheva S.I., Filatova E.A. A case of Rendu – Osler disease with damage to the nasal cavity and bronchi. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2017; (63): 91-97. (In Russ.)]. https://doi.org/10.12737/article_58e45dce7e75d0.73462907
5. Pasula S., Chandrasekar P. Spontaneous hemoptysis in a patient with COVID-19. *Chest*. 2021; 160(1): e39-e44. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.069>
6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29(9): 6117. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. 2024 Clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(9): 6117. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
7. Бойко Н.В. Носовое кровотечение и артериальная гипертензия: патогенетическая связь. *Вестник оториноларингологии*. 2021; 86(1): 72-77. [Boiko N.V. Epistaxis and arterial hypertension: A pathogenic link. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2021; 86(1): 72-77. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino20218601172>
8. Трухан Д.И., Викторова И.А., Викторов С.И. Кровохарканье: дифференциально-диагностические аспекты в практике кардиолога. *Consilium Medicum*. 2016; (10): 87-93. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Viktorov S.I. Hemoptysis: Differential diagnostic aspects in the practice of a cardiologist. *Consilium Medicum*. 2016; (10): 87-93. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/krovoharkanie-differentsialno-diagnosticheskie-aspekty-v-praktike-kardiologa> [дата доступа: 20.08.2025]
9. Трухан Д.И. Кровохарканье: дифференциально-диагностические аспекты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Справочник поликлинического врача*. 2015; (6-8): 56-60. [Trukhan D.I. Hemoptysis: Differential diagnostic aspects at the stage of primary health care. *Handbook of a polyclinic physician*. 2015; (6-8): 56-60. (In Russ.)]. URL: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/372/372e882eb3deb6b471a7f8899edc5265.pdf> [дата доступа: 20.08.2025]
10. Ubara Y., Kurihara S., Tsuchiya Y., Oba Y., Ikuma D., Mizuno H., et al. A case of hypertensive emergency with alveolar hemorrhage and thrombotic microangiopathy. *CEN Case Rep*. 2024; 13(6): 450-456. <https://doi.org/10.1007/s13730-024-00863-5>
11. Park J.E., Seo J.A., Cha J.G., Lim J.K., Park J., Lee Y.H., et al. Association between high blood pressure in the emergency department and cryptogenic hemoptysis. *J Clin Med*. 2022; 11(18): 5302. <https://doi.org/10.3390/jcm11185302>
12. Suzuki A., Nakagawa N., Maruyama K., Matsuki M., Hasebe N. Diffuse alveolar hemorrhaging with hypertensive emergency: A rare but important cause of hemoptysis. *Intern Med*. 2019; 58(10): 1511-1516. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0920-18>
13. Basrak M.T., Alhammad M.F., Anjum S., Altermanini M., Ahmed Y.E. Diffuse alveolar hemorrhage: A rare complication of severe hypertension. *Cureus*. 2023; 15(1): e33933. <https://doi.org/10.7759/cureus.33933>
14. Modesti C.L., Testa G., Salvetti M., Painsi A., Rivi- era M., Bazza A., et al. Epistaxis and clinic blood pressure values: Is there a relationship? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2024; 31(5): 493-500. <https://doi.org/10.1007/s40292-024-00669-7>
15. André N., Klopp-Dutote N., Biet-Hornstein A., Strunski V., Page C. Cardiovascular risk and severity factors in patients admitted to hospital for spontaneous epistaxis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018; 135(2): 119-122. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.11.004>
16. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956: 511-540. https://doi.org/10.1007/5584_2016_90
17. Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W.A.W. Endothelial cell dysfunction: Onset, progression, and consequences. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29(6): 223. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2906223>
18. Zhang Z., Zhao L., Zhou X., Meng X., Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front Immunol*. 2023; 13: 1098725. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098725>
19. Xu S., Ilyas I., Little P.J., Li H., Kamato D., Zheng X., et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021; 73(3): 924-967. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096>

Информированное согласие на публикацию

Автор получил письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Гома Т.В. является членом редакционного совета с мая 2022 г., ответственным секретарём – с мая 2022 г., редактором – с сентября 2025 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов автор не заявляла.

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

Goma T.V. has been a member of the editorial board since May 2022, executive secretary – since May 2022, editor – since September 2025, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The author has declared no other conflicts of interest.

Источник финансирования

Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторе

Гоме Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3441-3498>

Для переписки

Гоме Татьяна Владимировна, tanyagoma@mail.ru

Получена 02.08.2025
Принята 26.08.2025
Опубликована 10.09.2025

Funding source

The author declares no external funding for the study and publication of the article.

Information about the author

Tatyana V. Goma – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3441-3498>

Corresponding author

Tatyana V. Goma, tanyagoma@mail.ru

Received 02.08.2025
Accepted 26.08.2025
Published 10.09.2025

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-103-109>

ЦЕЛЛЮЛИТ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Двойникова Н.А., Алексеева Н.Ю., Богданова М.Г., Агрызков А.Л.

Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Варикозная болезнь нижних конечностей – самая частая причина обращений к сосудистому хирургу. Основным методом лечения данной патологии является оперативное вмешательство. К осложнениям флебэктомии относятся лимфорея, повреждения магистральных сосудов и нервов, тромбозомболические осложнения, а также инфекционные осложнения. Встречаемость раневых инфекций после открытых операций на венах варьирует от 1,5 до 16 %. При этом достоверных статистических данных в отношении частоты тяжёлых инфекционных осложнений после флебэктомии нет. Несмотря на низкую частоту встречаемости, тяжёлые инфекции в области оперативного вмешательства являются наиболее значимыми в клиническом плане, поскольку их развитие значительно увеличивает продолжительность госпитализации, требует назначения дополнительной терапии, а также может оказывать влияние на результаты лечения в целом.

Описание клинического случая. В статье представлен случай целлюлита, развившегося у пациентки с варикозной болезнью нижних конечностей в послеоперационном периоде (после флебэктомии). Правильно выбранная хирургическая тактика, а также антибактериальная терапия, назначенная с учётом данных микробиологического исследования, позволили добиться полного заживления раны и выздоровления пациентки.

Заключение. Глубокие инфекции кожи и мягких тканей относятся к редким осложнениям флебэктомии, при этом отличаются трудностью ранней диагностики, тяжестью течения и длительностью лечения. При подозрении на инфекционный процесс с вовлечением глубоких подкожных структур в области оперативного вмешательства необходимо срочно направить пациента на дополнительные исследования. Основным методом лечения является максимально раннее хирургическое вмешательство в сочетании с адекватной антибактериальной терапией, назначенной с учётом результатов микробиологических исследований.

Ключевые слова: флебэктомия, целлюлит, инфекции кожи и мягких тканей, антибактериальная терапия

Для цитирования: Двойникова Н.А., Алексеева Н.Ю., Богданова М.Г., Агрызков А.Л. Целлюлит в послеоперационном периоде: описание клинического случая. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 103-109. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-103-109>

CELLULITIS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD: A CASE REPORT

Natalia A. Dvoynikova, Natal'ja Yu. Alekseeva, Marina G. Bogdanova, Andrey L. Agryzkov

Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Lower extremity varicose vein disease is the most frequent reason patients seek consultation with a vascular surgeon. The primary treatment for this condition is surgical intervention. Complications of phlebectomy include lymphorrhea, damage to major blood vessels and nerves, thromboembolic complications as well as infectious complications. The incidence of surgical site infections following open vein surgery ranges from 1.5 to 16 %. However, no reliable statistical data on the frequency of severe infectious complications after phlebectomy are available. Despite their low frequency rate, severe surgical site infections are clinically significant, as their development substantially prolongs hospitalization, necessitates additional therapy, and may adversely affect overall treatment outcomes.

Case report. This article presents a case of cellulitis that developed in a female patient with varicose vein disease of the lower limbs during the postoperative period following phlebectomy. The appropriately chosen surgical approach, combined with targeted antibiotic therapy based on microbiological test results, led to complete wound healing and full patient recovery.

Conclusion. Deep skin and soft tissue infections are rare complications of phlebectomy, yet they present diagnostic challenges, severe clinical course, and require prolonged treatment. When a deep subcutaneous infection is suspected in the surgical area, urgent additional investigations should be performed. The cornerstone of management involves early surgical intervention combined antibiotic therapy administered considering the results of microbiological tests.

Key words: *phlebectomy, cellulitis, skin and soft tissue infections, antibacterial therapy*

For citation: Dvoynikova N.A., Alekseeva N.Yu, Bogdanova M.G., Agryzkov A.L. Cellulitis in the postoperative period: A case report. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 103-109. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-103-109>

ВВЕДЕНИЕ

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) – самая частая причина обращений к сосудистому хирургу [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, частота заболевания среди взрослого населения разных стран варьирует от 2 до 60 %, что связано, прежде всего, с этническими различиями.

Основным методом лечения ВБНК остаётся хирургическое вмешательство. Цель операции – устранение симптомов ВБНК, предотвращение развития варикозной трансформации подкожных вен, развития и прогрессирования хронической венозной недостаточности, а также устранение косметического дефекта, вызванного заболеванием, и улучшение качества жизни пациента.

К осложнениям флебэктомии относятся лимфорея, повреждения магистральных сосудов и нервов, тромбозмимические осложнения, а также инфекционные осложнения. Наиболее значимыми неблагоприятными последствиями оперативных вмешательств при варикозной болезни нижних конечностей остаются тромбозы глубоких вен [3, 4]. Частота данного осложнения у пациентов после флебэктомии, по данным литературы, составляет от 1,2 до 18,3 %. Достаточно частым осложнением открытых операций является лимфорея, которая обычно наблюдается при пересечении магистральных лимфатических коллекторов [2, 5, 6]. К частым послеоперационным осложнениям относятся гематомы, которые наблюдаются у 10 % пациентов, перенёсших флебэктомию [7]. Частота раневой инфекции при открытых операциях колеблется в диапазоне 1,5–16 %. При этом точных данных относительно встречаемости тяжёлых инфекционных осложнений флебэктомии в литературных источниках найти не удалось. Описаны единичные случаи развития осложнённой инфекции после оперативных вмешательств у пациентов с ВБНК, в том числе некритизирующей инфекции [8–10].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Приводим клинический случай тяжёлого инфекционного осложнения, развившегося у пациентки с ВБНК после флебэктомии.

Пациентка, 47 лет, поступила в хирургическое отделение Клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России 26.11.2024.

Жалобы при поступлении: расширение, варикозное изменение вен правой нижней конечности; отёки голени постоянно; после нагрузок чувство тяжести, боли, судороги; зуд по ходу вен, изменения цвета кожных покровов голени.

Анамнез. Установлено, что варикозные изменения вен слева и справа пациентку беспокоят в течение длительного времени. Начало заболевания па-

циентка связывает с физическими нагрузками, беременностью, родами. В динамике изменения вен прогрессировали. Появились отёки во второй половине дня, тяжесть в конечности, эпизодически судороги, зуд по ходу вен, боли после нагрузок, изменение цвета кожных покровов на уровне голени слева и справа. Заметное ухудшение отмечается в последние 6–7 лет. В 2023 г. была выполнена флебэктомия большой подкожной вены слева с выраженным положительным эффектом. 26.11.2024 госпитализирована в хирургическое отделение Клиник для проведения оперативного лечения варикозной болезни правой нижней конечности.

Дополнительно из анамнеза выяснено, что пациентка страдает гипертонической болезнью, получает комбинированную гипотензивную терапию (азилсартана медоксомил + хлорталидон), а также розувастатин по поводу гиперхолестеринемии.

Объективный статус при поступлении. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Тип конституции – гиперстеник. Осанка правильная. Походка без особенностей. Кожный покров и видимые слизистые оболочки физиологической окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа в пределах нормы. Аускультативно в лёгких дыхание везикулярное. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Сатурация – 99 %. Тоны сердца ясные, ритмичные, 68 в минуту. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации безболезненный. Область почек визуально не изменена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Диурез в пределах нормы.

Локальный (хирургический) статус. Обе нижние конечности обычной формы. Артериальная пульсация определяется, удовлетворительных свойств. Движение в суставах в полном объёме. Подкожные вены расширены на уровне бедра и голени справа. Отёк голени и бедра справа. Липодерматосклероз, диффузная гиперпигментация кожи голени справа.

Результаты лабораторного обследования. В клиническом анализе крови значимых отклонений нет. В биохимическом анализе крови: незначительное повышение активности печёночных трансаминаз.

02.12.2024 выполнено оперативное вмешательство – удаление поверхностных вен нижней конечности. Произведена флебэктомия ствола большой подкожной вены по Бэбкоку до верхней трети голени. «Добавочный» латеральный ствол иссечён по Нарату на всём протяжении. Для периоперационной антибиотикопрофилактики был использован цефазолин (однократное введение в дозе 1,0 г перед операцией). В послеоперационном периоде назначена стандартная медикаментозная терапия: антикоагулянты, анальгетики, инфузионная терапия. 04.12.2024 появились выраженные боли в области бедра, усиливающиеся при ходьбе. На перевязке вы-

явлен умеренный отёк в области голени, выраженный – в области бедра. На уровне бедра имеются множественные подкожные гематомы без признаков воспаления. Пальпация резко болезненна. Определяется подкожная гематома по переднемедиальной поверхности в верхней трети бедра. По результатам ультразвукового сканирования мягких тканей бедра от 05.12.2024 – по ходу удалённой большой подкожной вены обнаружен отёк подкожно-жировой клетчатки. По внутренней поверхности бедра, в подкожно-жировой клетчатке лоцируются линейные анэхогенные структуры шириной поля до 0,3 см. В связи с подозрением на наличие инфекционного процесса в области хирургического вмешательства принято решение о подключении системной антибактериальной терапии (АБТ). Назначен цефтриаксон внутривенно в дозе 2,0 г в сутки.

Несмотря на проводимое лечение, на следующие сутки наблюдалась отрицательная динамика: усиление отёка бедра, нарастание болевого синдрома, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В клиническом анализе крови отмечается лейкоцитоз ($14,14 \times 10^9/\text{л}$), увеличение скорости оседания эритроцитов, анемия. Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) правого бедра. Заключение: Послеоперационные изменения, уплотнение, отёк мягких тканей бедра справа, локальное жидкостное скопление мягких тканей нижней трети бедра справа. Выполнено снятие швов с послеоперационной раны в правой паховой области, получено серозное мутное отделяемое (в умеренном количестве). Произведены ревизия и дренирование раневого канала с забором материала (отделяемого) для микробиологического исследования. АБТ усилена – дополнительно назначен метронидазол в дозе 1500 мг в сутки внутривенно.

С 07.12.2024 по 09.12.2024 клинической динамики нет. Сохраняется отёк в области бедра, болевой синдром, субфебрилитет. 09.12.2024 выполнена поднаркозная ревизия послеоперационной раны, получено обильное серозно-геморрагическое отделяемое. Выявлена обширная имбиция мягких тканей. Патологический процесс в области оперативного вмешательства расценён как острый серозный целлюлит. С целью более эффективной санации очага произведён дополнительный контрапертурный проекционный разрез по ходу канала от ствола большой подкожной вены в нижней трети бедра.

10.12.2024 получен результат микробиологического исследования раневого отделяемого. Выделен золотистый стафилококк с сохранённой чувствительностью к ингибитор-защищённым аминопенициллам и умеренной чувствительностью к цефалоспорином III поколения. Произведена смена режима АБТ. Назначен амоксициллина клавуланат в дозе 1200 мг три раза в сутки внутривенно.

11.12.2024 проведено контрольное МСКТ-исследование. Выявлено утолщение кожи правого бедра до 6 мм, неравномерное утолщение подкожно-

жировой клетчатки с инфильтрацией, отёком (изменения больше выражены в средних и нижних отделах бедра). В верхних отделах правого бедра, в области сосудистого пучка также отмечается тяжесть подкожно-жировой клетчатки. Имеется утолщение тонкой и портняжной мышц.

13.12.2024 под внутривенной анестезией произведена повторная хирургическая обработка очага. Выполнен осмотр полостей с широким разведением краёв ран, ликвидация рыхлых соединений (перегородок). Произведена санация полости ран раствором антисептика, дренирование. АБТ продолжена в прежнем режиме.

С 14.12.2024 отмечается положительная динамика в состоянии пациентки. Улучшилось общее самочувствие, нормализовалась температура, уменьшились боли в области операционного вмешательства. Локально в динамике наблюдается постепенное уменьшение зоны инфильтрации в области бедра. Отмечается положительная динамика со стороны лабораторных показателей: снижение уровня С-реактивного белка, нормализация числа лейкоцитов в клиническом анализе крови, снижение скорости оседания эритроцитов (табл. 1).

АБТ отменена с 21.12.2024. Продолжено местное лечение, коррекция анемии, обезболивание.

28.12.2024 болевой синдром купирован. Локально: наблюдается инфильтрация мягких тканей в стадии разрешения, раны чистые, активно гранулируют. Пациентка выписана для продолжения амбулаторного лечения и наблюдения у хирурга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку флелебэктомия относится к «чистым» операциям, принято считать, что инфекционные осложнения при данном виде оперативных вмешательств встречаются относительно редко. Тем не менее, согласно литературным данным, частота раневой инфекции при открытых операциях может достигать 16 %. К факторам, способствующим развитию инфекций в области хирургического вмешательства, традиционно относят пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, заболевания и состояния, сопровождающиеся иммуносупрессией (ВИЧ-инфекция, терапия цитостатиками, глюкокортикостероидами, хронический алкоголизм и т. д.). В большинстве случаев это не тяжёлые нагноительные процессы в области послеоперационной раны. Что касается инфекций с вовлечением глубоких подкожных структур (мышц, фасций, подкожно-жировой клетчатки), данных о частоте встречаемости этих осложнений при оперативных вмешательствах у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей в доступных литературных источниках не найдено. При этом глубокие инфекции кожи и мягких тканей (в том числе инфекции в области оперативного вмешательства), как правило, имеют тяжёлое

ТАБЛИЦА 1
ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

TABLE 1
DYNAMICS OF LABORATORY PARAMETERS

Общий анализ крови	06.12.2024	09.12.2024	12.12.2024	16.12.2024	23.12.2024	26.12.2024
Гемоглобин (г/л)	109	100	89	73	117	140
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	14,14	9,48	10,06	6,83	6,68	6,76
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,62	3,39	3,07	2,56	3,94	4,82
Гематокрит (%)	32,9	30,3	27,4	23	36	44,5
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	211	299	345	364	385	380
Нейтрофилы сегментоядерные (10 ⁹ /л)	79,8	70,0	67,0	63,5	60,3	57,1
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	11,7	16,8	18,7	23,3	26,9	27,4
Моноциты (10 ⁹ /л)	6,4	10,2	9,9	6,9	9	11,5
Эозинофилы (10 ⁹ /л)	1,8	2,7	3,9	5,7	3,1	3,6
Базофилы (10 ⁹ /л)	0,3	0,3	0,5	0,6	0,7	0,4
Лейкоцитарная формула (%)	п5 с75 э2 м6 л12	п3 с68 э3 м10 л16	п2 с65 э4 м11 л18	п1 с64 э5 м7 л23	п1 с60 э3 м9 л27	п1 с57 э3 м11 л28
Скорость оседания эритроцитов (мм/час)	41	79	64	71	29	18
Биохимический анализ крови						
Билирубин общий (ммоль/л)	9,6	8,0	4,3	4,1	5,9	8,6
Белок общий (г/л)		58,9	56,0	48,1	62,8	74,1
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	15,2	12,4		15,0	28,3	33,6
Аланинаминотрансфераза Ед/л	14,5	8,5		9,3	23,7	35,2
С-реактивный белок (мг/мл)		169,7	80,4	42,6	8,7	9,7
Прокальцитонин (нг/мл)		0,16	0,07			0,09
D-димеры (мкг/мл)	1,4	–	1,85	1,92	2,19	2,41

течение, требуют длительного лечения, могут приводить к инвалидизации пациента или даже являться причиной летального исхода. Основным компонентом лечения является хирургический контроль очага инфекции, который должен быть осуществлён в максимально ранние сроки с момента установления диагноза для профилактики развития осложнений и генерализации инфекции. Эмпирическая АБТ также должна быть назначена как можно раньше, с учётом наиболее вероятных возбудителей [11, 12]. Обязательным является забор материала для проведения микробиологического исследования. После получения результатов бактериологического посева при необходимости осуществляется замена стартового режима АБТ.

Помимо «традиционных» факторов риска развития инфекций в области хирургического вмешательства операции на венах имеют дополнительные особенности, способствующие развитию инфекционного процесса в послеоперационном периоде. Во-первых, при длительно существующем варикозном

поражении вен развиваются склеротические изменения кожи и мягких тканей в очаге поражения, что повышает вероятность вторичного инфицирования. Во-вторых, при операциях на венах высока вероятность формирования подкожных гематом, которые являются потенциальными источниками нагноительного процесса. К частым осложнениям флебэктомии относится и повреждение лимфатических сосудов, которое приводит к развитию лимфореи и образованию сером. В свою очередь инфицирование скопившейся в тканях лимфы также может стать причиной гнойно-септических осложнений.

Таким образом, при проведении даже такой рутинной операции, как флебэктомия, следует учитывать риск развития возможных инфекционных осложнений. В раннем послеоперационном периоде необходимо проведение динамического наблюдения за пациентами, особенно при наличии обширных гематом и сером, что позволит диагностировать возможные осложнения на ранних стадиях и своевременно назначить необходимое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики и лечения инфекционно-го целлюлита, развившегося в послеоперационном периоде у пациентки с варикозной болезнью нижних конечностей.

При подозрении на инфекционный процесс с вовлечением глубоких подкожных структур в области оперативного вмешательства необходимо срочно направить пациента на дополнительные исследования (ультразвуковое, МСКТ, магнитно-резонансную томографию). При подтверждении диагноза показано выполнение как можно более ранней широкой хирургической обработки очага, назначение системной АБТ. Поскольку основными возбудителями инфекций кожи и мягких тканей являются грамположительные бактерии (прежде всего, *St. aureus* и *S. pyogenes*), для эмпирической терапии следует выбирать антимикробные препараты, активные в отношении данных патогенов [13–15]. При подозрении на инфекционный процесс с вовлечением подкожных структур (целлюлит, фасциит) оптимально назначение препаратов, обладающих в том числе и антианаэробной активностью [11, 16]. Препаратами выбора в данном случае следует считать ингибитор-защищённые аминопенициллины (амоксиклав + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам). При подозрении на полимикробную этиологию процесса, а также во всех случаях тяжёлой некротизирующей инфекции показано назначение препаратов максимально широкого спектра действия, активных в отношении грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий, таких как пиперацillin/тазобактам или карбапенемы.

В приведённом клиническом наблюдении правильно выбранная хирургическая тактика в сочетании с направленной АБТ позволили обеспечить адекватную санацию раны с последующим полным заживлением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шанаев И.Н. Современные представления о механизмах развития варикозной и посттромботической болезней. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 105-125. [Shanaev I.N. Modern views on the development of varicose and post-thrombotic diseases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(1): 105-125. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-105-125>
2. Сушков С.А. Осложнения при оперативном лечении варикозной болезни нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2008; 16(1): 140-151. [Sushkov S.A. Complications of surgical treatment for lower extremity varicose vein disease. *Novosti Khirurgii*. 2008; 16(1): 140-151. (In Russ.)].
3. Роговой Н.А., Янушко В.А., Турлюк Д.В., Климчук И.П., Комиссаров В.В., Кулбеда Д.С. Поздние осложнения после классической флебэктомии в системе малой

подкожной вены. *Медицина неотложных состояний*. 2018; 4(91): 110-114. [Rogovoi N.A., Yanushko V.A., Turlyuk D.V., Klimchuk I.P., Komissarov V.V., Kulbeda D.S. Late complications following classic phlebectomy of the small saphenous vein system. *Meditsyna neotlozhnykh sostoyanii*. 2018; 4(91): 110-114. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.4.91.2018.137867>

4. Боренштейн А.И., Юмин С.М., Мишакина Н.Ю., Бабакова Н.А., Миронов А.В., Андрияшкин А.В. и др. Венозные тромбозомболические осложнения у больных, перенёсших флебэктомию при варикозной болезни нижних конечностей. *Флебология*. 2012; 6(4): 11-15. [Borenshtein A.I., Iumin S.M., Mishakina N.Iu., Babakova N.A., Mironov A.V., Andryashkin A.V., et al. Venous thromboembolism after phlebectomy in patients with primary varicose veins. *Journal of Venous Disorders*. 2012; 6(4): 11-15. (In Russ.)].

5. Болдин Б.В., Богачёв В.Ю., Голосницкий П.Ю., Туркин П.Ю., Варич Г.А., Дизенгоф И.М. Ятрогенные повреждения сосудисто-нервного пучка и лимфатических коллекторов бедренного треугольника при флебэктомии. *Амбулаторная хирургия*. 2023; 20(1): 16-36. [Boldin B.V., Bogachev V.Yu., Golosnitskiy P.Yu., Turkin P.Yu., Varich G.A., Dizengof I.M. Iatrogenic damage to the vascular-nerve bundle and lymphatic collectors of the femoral triangle during phlebectomy. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2023; 20(1): 16-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/akh2022-005>

6. Pittaluga P., Chastanet S. Lymphatic complications after varicose veins surgery: Risk factors and how to avoid them. *Phlebology*. 2012; 27 Suppl 1: 139-142. <https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012s12>

7. Шевченко Ю.Л. *Ошибки, опасности и осложнения в хирургии вен*. Руководство для врачей. СПб.: Изд-во Питер Ком; 1999. [Shevchenko Yu.L. *Errors, Hazards and Complications in Venous Surgery: A Guide for Physicians*. Saint Petersburg: Peter Com Publ.; 1999. (In Russ.)].

8. Hubner M.G., Koch H., Haas F.M., Horn M., Sankin O., Scharnagl E. Necrotizing fasciitis after ambulatory phlebectomy performed with use of tumescent anesthesia. *J Vasc Surg*. 2004; 39(1): 263-265. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.07.014>

9. Smith S.R., Aljarabah M., Ferguson G., Babar Z. Necrotizing fasciitis following saphenofemoral junction ligation with long saphenous vein stripping: A case report. *J Med Case Rep*. 2010; 4: 161. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-4-161>

10. Шулуток А.М., Османов Э.Г., Крылов А.Ю., Натрошвили А.Г. Обширные нагноительные процессы после комбинированной флебэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 12: 54-59. [Shulutko A.M., Osmanov É.G., Krylov A.Iu., Natroshvili A.G. Extensive purulent processes after combined phlebectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019; (12): 54-59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201912154>

11. Гельфанд Б.Р., Кубышкин В.А., Козлов Р.С., Хачатрян Н.Н. *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации*. 2-е перераб. и доп. изд. М.: Изд-во МАИ; 2015. [Gelfand B.R., Kubyshevskiy V.A., Kozlov R.S., Khachatryan N.N. *Surgical skin and soft tissue infections: Russian national guidelines*.

2nd edition, revised and updated. Moscow: MAI Publ.; 2015. (In Russ.).

12. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье»; 2018. [*Prevention of surgical site infections. Clinical guidelines*. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhye Publ.; 2018. (In Russ.)].

13. Hashem N.G., Hidayat L., Berkowitz L., Venugopalan V. Management of skin and soft-tissue infections at a community teaching hospital using a severity-of-illness tool. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(11): 3268-3275. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw263>

14. Абельская И.С., Галицкая С.С., Слободин Ю.В., Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Конончук С.Н. и др. Инфекции кожи и мягких тканей: подходы к антибактериальной терапии. *Медицинские новости*. 2023; 9(348): 63-68. [Abel-

skaya I.S., Galitskaya S.S., Slobodin Yu.V., Kachanko E.F., Kozachenko M.G., Kononchuk S.N., et al. Skin and soft tissue infections: Approaches to antibacterial therapy. *Medical News*. 2023; 9(348): 63-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.2.008>

15. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Что нового в лечении инфекций мягких тканей и раневых инфекций? Роль биоплёнок. *Злокачественные опухоли*. 2015; 4(2): 35-38. [Petukhova I.N., Dmitriyeva N.V. Advances in the management of soft tissue and wound infections: The role of biofilms. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015; 4(2): 35-38. (In Russ.)].

16. Sartelli M., Guirao X., Hardcastle T.C., Kluger Y., Boermeester M.A., Raşa K., et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: Recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg*. 2018; 13: 58. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0219-9>

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Информация об авторах

Двойникова Наталья Анатольевна – к.м.н., врач-клинический фармаколог, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1992-1665>

Алексеева Наталья Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-9325>

Богданова Марина Геннадьевна – врач-хирург, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1055-3895>

Агрызков Андрей Леонидович – к.м.н., заведующий хирургическим отделением, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5572-1661>

Для переписки

Двойникова Наталья Анатольевна, sm90@mail.ru

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Information about the authors

Natalia A. Dvoynikova – Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1992-1665>

Natal'ya Yu. Alekseeva – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-9325>

Marina G. Bogdanova – Surgeon, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1055-3895>

Andrey L. Agryzkov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5572-1661>

Corresponding author

Natalia A. Dvoynikova, sm90@mail.ru

Получена 26.06.2025
Принята 20.08.2025
Опубликована 10.09.2025

Received 26.06.2025
Accepted 20.08.2025
Published 10.09.2025

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ

LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-110-123>



ЛИЦЕВЫЕ БОЛИ: КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ НЕРВОВ И ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Васильев Ю.Н., Буланкина И.А., Быков Ю.Н., Герасимова И.Н.

Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Лицевые боли (прозопалгии, орофациальные боли) являются одной из актуальных проблем в клинической неврологии. Сложные анатомические, топографические и физиологические характеристики строения лицевой области подчёркивают необходимость понимания их корреляции при составлении клинической картины отдельных нозологических форм.

Обсуждение. При дифференциальной диагностике и лечении орофациальных болей учитываются особенности патогенетических механизмов боли. Помимо классической невралгии тройничного нерва, описанной ранее, немаловажную роль играют другие варианты этой патологии, а также поражение других черепно-мозговых нервов, участвующих в иннервации лицевой зоны, таких как языкоглоточный и блуждающий. Также в международной классификации орофациальной боли (International Classification of Orofacial Pain, ICOP) отдельную группу занимают заболевания, связанные с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, причинами которой могут являться артралгии, миофасциальные боли в лице, отражённые боли при поражении шейного отдела позвоночника, нейростоматологические синдромы, бруксизм. Перечисленные причины вовлекают в себя поражение разных тканевых структур: мышечных, суставных, связочного аппарата, центральной и периферической нервной системы.

Заключение. Дифференциальная диагностика поражения лицевой области должна проводиться с учётом знания анатомии, физиологии, патофизиологии лица. Корреляция клинических проявлений основана на междисциплинарном взаимодействии врачей разных специальностей: неврологов, стоматологов, травматологов. Только объединённые знания особенностей строения, функций и патологии орофациальной области позволят обеспечить актуальный и дифференцированный подход к терапии лицевых болей.

Ключевые слова: лицевые боли, анатомия лица, невропатическая боль, языкоглоточный нерв, височно-нижнечелюстной сустав

Для цитирования: Васильев Ю.Н., Буланкина И.А., Быков Ю.Н., Герасимова И.Н. Лицевые боли: клиничко-анатомические особенности повреждений черепно-мозговых нервов и височно-нижнечелюстного сустава. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 110-123. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-110-123>

FACIAL PAIN: CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF DAMAGE TO THE CRANIAL NERVES AND TEMPOROMANDIBULAR JOINT

Yuri N. Vasiliev, Irina A. Bulankina, Yury N. Bykov, Irina N. Gerasimova

Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Facial pain (prosopalgia, orofacial pain) is one of the topical problems in clinical neurology. Complex anatomical, topographic and physiological characteristics of the facial area structure emphasize the need to understand their correlation when drawing up a clinical picture of individual nosological forms.

Discussion. In differential diagnostics and treatment of orofacial pain, the features of the pathogenetic mechanisms of pain are taken into account. In addition to classical trigeminal neuralgia described in the first lecture, other variants of this pathology play an important role, as well as damage to other cranial nerves involved in the innervation of the facial area, such as the glossopharyngeal and vagus. Also, in the International Classification of Orofacial Pain (ICOP) a separate group is occupied by diseases associated with dysfunction of the temporomandibular joint, the causes of which can be arthralgia, myofascial pain in the face, reflected pain in case of damage to the cervical spine, neurostomatological syndromes, bruxism. The listed causes involve damage to various tissue structures: muscles, joints, ligaments, central, and peripheral nervous system.

Conclusion. Differential diagnostics of facial lesions should be carried out considering knowledge of the anatomy, physiology, and pathophysiology of the face. Correlation of clinical manifestations is based on interdisciplinary interaction of doctors of different specialties: neurologists, dentists, traumatologists. Only combined knowledge of the structural features, functions and pathology of the orofacial region will provide an up-to-date and differentiated approach to the treatment of facial pain.

Key words: *facial pain, facial anatomy, neuropathic pain, glossopharyngeal nerve, temporomandibular joint*

For citation: Vasiliev Yu.N., Bulankina I.A., Bykov Yu.N., Gerasimova I.N. Facial pain: Clinical and anatomical features of damage to the cranial nerves and temporomandibular joint. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 110-123. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-110-123>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Орофациальная боль – термин, обозначающий локализацию боли в области лица, полости рта, органов речи, в состав которых входят кости, хрящи, мышцы, связки, двигательные и чувствительные нервы. Проблема, объединяющая поражение лица и ротовой полости, исторически представлена понятием из области нейростоматологии, и первой монографией, описывающей эту патологию, была «Стоматоневрологические синдромы» В.В. Михеева и Л.Р. Рубина, изданная в 1956 году [1]. Несомненно, лицевые боли всегда были междисциплинарной патологией, и изучением этого вопроса, диагностикой и лечением прозопагий занимались неврологи, нейрохирурги, стоматологи, рефлексотерапевты, психиатры, оториноларингологи. Международная классификация орофациальной боли включает в себя боли, связанные с поражением дентоальвеолярных структур, мышц, височно-нижнечелюстного сустава, черепно-мозговых нервов, а также идиопатические варианты боли [2]. Дифференциальная диагностика множества нозологических форм всегда проводилась не только со знанием клинических характеристик отдельных нозологических форм, но и требовала знаний анатомии различных структур орофациальной зоны. Патогенетические варианты боли, такие как ноцицептивная, невропатическая и дисфункциональная, несомненно, знакомы врачам всех специальностей, что даёт возможность дифференцированно подойти к терапии болевых синдромов лица не только с позиции симптоматического лечения, но и терапевтической коррекции патогенетических механизмов боли [3]. Несомненно, объединённые врачами различных специальностей знания клинко-анатомических особенностей лицевой области помогут проводить лечебно-диагностические мероприятия с позиций доказательной медицины соответственно постоянной актуализации проблемы лицевых болей.

В международной классификации орофациальной боли значительное место выделено невралгии тройничного нерва. Наряду с этим, необходимо понимать, что языкоглоточный и блуждающий нервы также имеют несколько как общих, так и изолированных ветвей, обеспечивающих чувствительную функцию структур орофациальной области, желез внутренней секреции и вкусовой чувствительности.

АНАТОМИЯ ЯЗЫКОГЛОТОЧНОГО НЕРВА

Языкоглоточный нерв (*n. glossopharyngeus*) – IX пара черепных нервов, смешанный. Имеет чувствительное, двигательное и вегетативное парасимпатическое ядра, которые проецируются на ромбовидную ямку и залегают начиная с покрышки моста и на всём протяжении продолговатого мозга. Аксоны (центральные отростки) чувствительных нейронов идут от верхнего и нижнего чувствительных уз-

лов нерва к ядру одиночного пути (*nucleus tractus solitarius*), общего с блуждающим нервом (X пара, *n. vagus*). Узлы располагаются выше и ниже яремного отверстия на основании черепа. Периферические отростки чувствительных нейронов заканчиваются рецепторами в слизистой оболочке нёбных дужек и миндалин, мягкого нёба, глотки, евстахиевой трубы, барабанной полости, сонном гломусе (рис. 1) [4, 5].

Вкусовую чувствительность передних 2/3 языка обеспечивает промежуточный нерв VII пары черепных нервов, а задней 1/3 языка и надгортанника – языкоглоточный нерв. Двигательные волокна IX пары начинаются от двойного ядра (*nuc. ambiguus*), общего с *n. vagus*, образуют глоточное сплетение, иннервируют шилоглоточную мышцу, которая поднимает глотку и участвует в акте глотания. Наряду с блуждающим нервом, двигательные и чувствительные волокна *n. glossopharyngeus* образуют рефлекторные дуги нёбного и глоточного рефлексов, которые могут быть снижены при патологии данного нерва. Входящие в состав языкоглоточного нерва парасимпатические волокна начинаются от нижнего слюноотделительного ядра (*nuc. salivatorius inferior*). Вначале они идут в составе барабанного нерва, образуют сплетение в барабанной полости, а затем в виде малого каменистого нерва подходят к ушному вегетативному узлу. От него, вместе с ветвью тройничного нерва (*n. auriculotemporalis*) и симпатическими нервами достигают околоушной железы и регулируют её секрецию [4].

Пройдя через яремное отверстие, языкоглоточный нерв ложится между внутренней яремной веной и внутренней сонной артерией, огибает шилоглоточную мышцу и распадается волокнами в корне языка (*rr. linguales*). Кроме этого, отдаёт соединительную ветвь к *r. auricularis* блуждающего нерва [4, 6]. Крайне редко встречается изолированная патология *n. glossopharyngeus*, чаще это симптоматика сочетанного поражения IX и X пары черепных нервов.

АНАТОМИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Блуждающий нерв (*n. vagus*) – X пара черепных нервов, смешанный, имеет два, общих с языкоглоточным нервом, чувствительных узла в области яремного отверстия. От этих узлов центральные волокна идут к ядру одиночного пути, а периферические отростки – к внутренним органам, коже ушной раковины, наружного слухового прохода и твёрдой мозговой оболочке. Двигательные волокна начинаются от двойного ядра, общего с языкоглоточным нервом, а вегетативные – от дорсального ядра блуждающего нерва. Ядра залегают в продолговатом мозге, из которого в борозде за оливой выходит и сам нерв. Пройдя через яремное отверстие, под нижним чувствительным узлом, блуждающий нерв спускается между внутренней сонной артери-

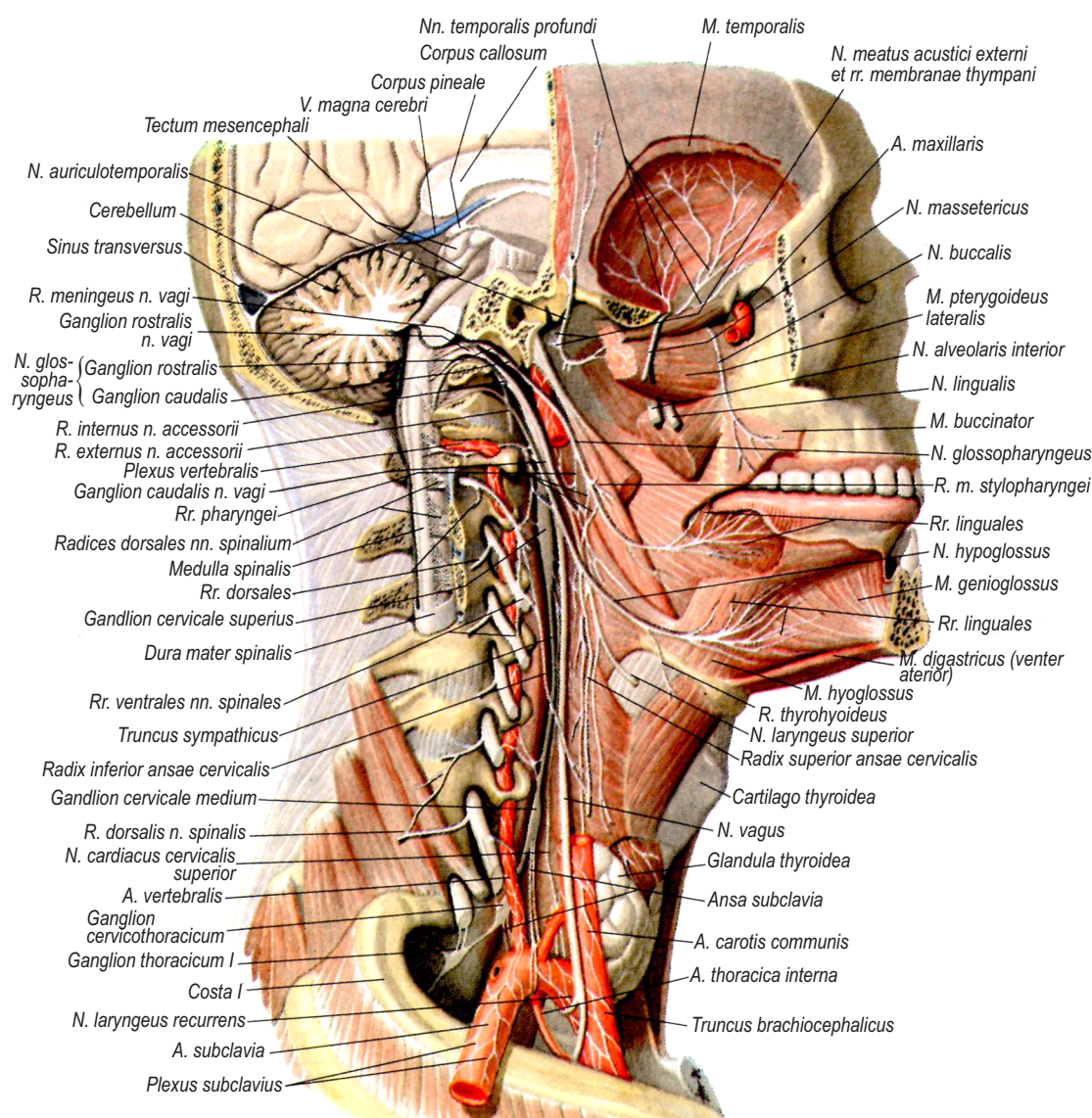


Рис. 1. Нервы головы и шеи; вид справа. Позвоночный канал вскрыт; удалены задние отделы черепа и головного мозга, правая половина нижней челюсти, частично жевательные мышцы, общая сонная артерия [6]

Fig. 1. Nerves of the head and neck; right view. The spinal canal is opened; the posterior sections of the skull and brain, the right half of the lower jaw, partially the masticatory muscles, and the common carotid artery are removed [6]

ей и внутренней яремной веной и через верхнюю апертуру грудной клетки входит в заднее средостение. Правый нерв спускается по задней стенке, а левый – по передней стенке пищевода, образуя пищеводное сплетение и далее стволы блуждающего нерва. Стволы сопровождают пищевод, проходят через пищеводное отверстие диафрагмы в брюшную полость (рис. 2) [7, 8].

У блуждающего нерва выделяют четыре отдела: головной, шейный, грудной и брюшной. В головном отделе нерв отдаёт две ветви – менингеальную (направляется к твёрдой мозговой оболочке) и ушную (направляется к коже наружного слухового прохода и частично ушной раковины). Шейный отдел блуждающего нерва имеет более обширную иннервацию. Глоточные ветви (*rr. pharyngei*), объединяясь с во-

локнами симпатического ствола и языкоглоточного нерва образуют глоточное сплетение, иннервируют слизистую оболочку и мышцы глотки, нёбных дужек и мягкого нёба. Верхние шейные сердечные ветви (*rr. cardiaci cervicales superiores*) вместе с грудными (*rr. cardiaci thoracici* из грудного отдела) несут не только чувствительную иннервацию, но и парасимпатическую, замедляют сердцебиение и вместе с симпатическими волокнами образуют сердечное сплетение. Верхний гортанный нерв (*n. laryngeus superior*) идёт к нижнему констриктору глотки и перстнещитовидной мышце гортани. Внутренняя ветвь, как чувствительный нерв, иннервирует слизистую оболочку корня языка и гортани, вплоть до голосовых связок. Содержит также вкусовые волокна, иннервирующие надгортанник, и парасимпатические –

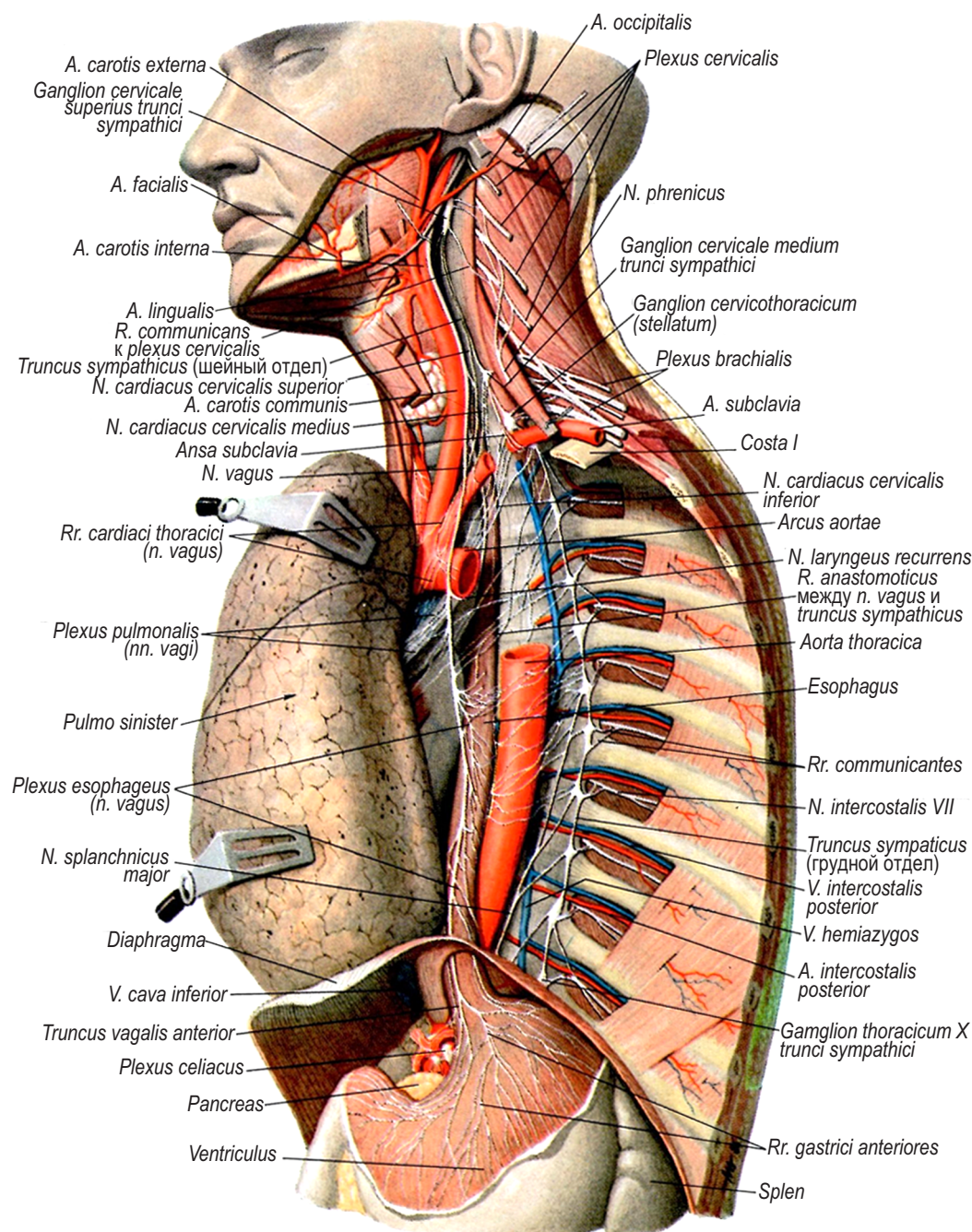


Рис. 2. Нервы и сплетения органов грудной полости; вид слева (препарат Р. Синельникова). Пристеночный листок брюшины и внутригрудная фасция удалены; левое лёгкое отведено вправо [6]

Fig. 2. Nerves and plexuses of the organs of the thoracic cavity; left view (R. Sinelnikov's preparation). The parietal layer of the peritoneum and the intrathoracic fascia have been removed; the left lung has been retracted to the right [6]

идущие к железам слизистой оболочки. Возвратный гортанный нерв (*n. laryngeus recurrens*) обеспечивает двигательную иннервацию мышц гортани, за исключением перстнещитовидной мышцы, а также осуществляет чувствительную иннервацию слизистой оболочки гортани ниже голосовых связок. Отдаёт трахейные, пищеводные, нижние шейные сердечные ветви к одноименным органам. В грудном отделе блуждающего нерва отходят ветви, которые образуют околоорганные и паравазальные сплетения: аортальное, грудное сердечное, бронхиальное,

лёгочное, пищеводное. Брюшной отдел находится ниже диафрагмы, идёт в виде переднего и заднего стволов. Вместе с симпатическими нервами, по ходу сосудов, его волокна идут ко всем органам брюшной полости, до нисходящей ободочной кишки [6, 8, 9].

НЕВРАЛГИЯ ЯЗЫКОГЛОТОЧНОГО НЕРВА

Определение невралгии языкоглоточного нерва не содержит в названии блуждающий нерв, но клини-

цистам нужно помнить, что у обоих этих нервов имеются два общих чувствительных узла, а также общее моторное ядро (*nucleus ambiguus*), что говорит об их единой деятельности как в афферентной, так и в эфферентной составляющей рефлекторной дуги.

Невралгия языкоглоточного нерва, или глоссофарингеальная невралгия, встречается всего в 10–15 % случаев орофациальных болей, что примерно в 5 раз реже заболеваемости невралгией тройничного нерва. Патогенетические механизмы этих двух невралгий являются сходными, но анатомические особенности дают совершенно разную топическую характеристику боли [10]. Сходство этих невралгий отражено ещё в первом описании клинического случая глоссофарингеальной невралгии I. Weisenburg в 1910 г. под названием «*tic douloureux*» (лицевой тик), более знакомое неврологам в связи с невралгией тройничного нерва. В этом клиническом случае упоминались острые ланцинирующие боли, иррадиирующие в ухо и шею, и только на вскрытии была верифицирована опухоль мостомозжечковой области, компримирующая тройничный и языкоглоточный нервы [11, 12].

В соответствии с международной классификацией орофациальной боли (International Classification of Orofacial Pain, ICOP), невралгию языкоглоточного нерва следует дифференцировать на классическую, вторичную и идиопатическую [2]. Классическая форма связана с компрессией корешка языкоглоточного нерва патологически извитой задней нижней мозжечковой артерией. По данным ряда авторов, встречаемость заболевания составляет 35–45 % случаев от всей глоссофарингеальной невралгии. Вторичная форма встречается при многих заболеваниях, таких как рассеянный склероз, опухоль мостомозжечкового угла, назофарингеальная карцинома, карцинома глотки, аневризма внутренней сонной артерии, аномалия Арнольда – Киари, абсцесс, последствия тонзиллэктомии, адгезивный арахноидит, аномалия шилососцевидного отростка (является второй по частоте встречаемости среди невралгий языкоглоточного нерва и описана при синдроме Eagle (*stygia*), связанном с удлинением шиловидного отростка в три раза (до 7,5 см при норме 2,5 см)) [13]. Идиопатическая форма встречается редко при условии развёрнутого диагностического поиска. Дифференциально-диагностическими признаками, характерными для идиопатической невралгии языкоглоточного нерва, являются острое начало, отсутствие указаний в анамнезе на поражение ЛОР-органов и заболевания полости рта и зубов, отсутствие очаговой неврологической симптоматики, выходящей за рамки поражения языкоглоточного нерва (в том числе мозжечковой), отсутствие признаков вовлечения тройничного нерва, соматическое благополучие [11, 14].

Боль при невралгии языкоглоточного нерва чаще всего локализуется в области нёбной миндалины, корня языка и боковой части глотки, часто отдающей в ухо на этой же стороне. Обязательным признаком являются триггерные зоны, расположенные в области

корня языка и миндалины, хотя аллогенным может быть любой участок иннервации языкоглоточного нерва. Таким образом, любое механическое раздражение в триггерных точках провоцирует приступы болей стреляющего характера, при этом в области лица появляется характерный тикоидный гиперкинез.

Общими критериями диагностики невралгии языкоглоточного нерва являются следующие:

- 1) боль в корне языка или нёбной миндалине, зеве, верхнем отделе глотки и в ухе;
- 2) боль, имеющая не менее трёх из следующих признаков: кратковременный пароксизмальный (от нескольких секунд до 2 мин) характер; высокая интенсивность; простреливающий (ощущение прохождения электрического тока), колющий, сверлящий характер; приступы возникают при глотании, кашле, быстрой речи, интенсивном жевании или зевании;
- 3) минимум три приступа односторонней лицевой боли, отвечающие первым двум критериям;
- 4) отсутствие других неврологических симптомов;
- 5) отсутствие других причин боли [4, 15, 16].

Глоссофарингеальную невралгию можно разделить на два типа в зависимости от характера распространения боли [17, 18]: 1) тимпанический тип, при котором боль иррадиирует в область козелка, наружного слухового прохода (оталгия); 2) орофарингеальный тип, при котором боль локализуется в одноименной области.

В межприступный период некоторые неврологические симптомы раздражения могут присутствовать, например, гипергезия к горькому (все вкусовые раздражения воспринимаются как горькие), болезненность впереди козелка, спазм глоточной мускулатуры при глотании, гипо- или гиперсаливация, обмороки [12, 19]. Последний симптом, вероятно, связан с вовлечением в процесс блуждающего нерва и его повышенной парасимпатической реакцией. В случае развития невропатии языкоглоточного нерва появляются симптомы выпадения (очаговые неврологические): снижение глоточного рефлекса, гипогезия задней трети языка (чувствительность к горькому), небольшое снижение подвижности мягкого нёба.

Для диагностики формы глоссофарингеальной невралгии клинических характеристик недостаточно, поэтому обязательным, согласно протоколу, является нейровизуализация. Как правило, назначается магнитно-резонансная томография (МРТ) в стандартных режимах, в режиме T2, 3DT2 и магнитно-резонансная ангиография. Дообследование позволяет установить сосудисто-корешковый конфликт в случае классической невралгии и различные причины вторичной формы заболевания. Необходимо помнить, что допустим корешково-сосудистый контакт без морфологического повреждения корешка нерва, что может быть критерием диагностики идиопатической невралгии [20].

В фармакотерапии невралгии языкоглоточного нерва выделяют этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. К этиотропному и па-

тогенетическому относится лечение основного заболевания. Симптоматическое лечение зависит от варианта боли (невропатическая или дисфункциональная), при этом используются антиконвульсанты (прегабалин, габапентин, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин) или антидепрессанты (дулоксетин, амитриптилин). Лечение антиконвульсантами и антидепрессантами допускает различные комбинации препаратов. Возможно локальное лечение анестезирующими средствами – растворы новокаина, трикаина, дикаина, лидокаина (аппликации, ротовые ванночки, орошение слизистой оболочки языка и зева аэрозолями). Для купирования длительного болевого приступа используют аппликацию 10%-го раствора тетракаина (дикаина) на корень языка [21, 22]. Если консервативное лечение неэффективно, выполняют следующие виды операций: стереотаксическую радиохирургическую деструкцию (гамма-нож) языкоглоточного нерва, микроваскулярную декомпрессию корешка языкоглоточного нерва, интракраниальную перерезку ветвей языкоглоточного нерва, электрическую стимуляцию ядер таламуса и коры контралатерального полушария большого мозга с помощью имплантированных электродов [23].

ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ТРИГЕМИНАЛЬНАЯ НЕВРАЛГИЯ

Помимо описанных в первой лекции классической, идиопатической и вторичных вариантов тригемиальной невралгии, в международной классификации орофасциальной боли выделяют тригемиальную нейропатическую боль, не являющуюся тригемиальной невралгией (связанная с *herpes zoster*, постгерпетическая, посттравматическая, связанная с другими причинами). Наиболее распространённой формой этой боли является постгерпетическая тригемиальная невралгия, являющаяся самым частым осложнением герпес-вирусной инфекции, особенно у пожилых людей. По данным литературы, постгерпетическая невралгия встречается у 50 % людей старше 60 лет [24]. Возрастная особенность обусловлена низкой иммунной защитой организма и активацией длительно находящегося в организме вируса ветряной оспы (*Varicella virus*). В патогенезе лежит распространение вируса лимфогенным путём и повреждение ганглиев тройничного нерва и его сенсорных волокон. Чаще поражается первая, офтальмическая ветвь, что обусловлено её низкой миелинизацией. Механизм формирования болевого синдрома идентичен таковому при невралгии тройничного нерва и может быть объяснён с позиции теории «воротного контроля» Мелзак и Уолла.

Клинические проявления постгерпетической невралгии имеют ряд особенностей:

- Локализация герпетической сыпи или постгерпетических изменений кожи (рубцы, гипер- или

гипопигментация) ограничена кожей лба и волосистой части головы.

- Характерны триггерные точки в области лба или века; боль, как правило, пароксизмальная в виде «прострелов», но может быть смешанного характера (перманентно-пароксизмальная).

- Наблюдается болезненность при пальпации надглазничной вырезки.

- Отмечается гипестезия в зоне первой ветви тройничного нерва (кожа лба и волосистой части головы) [25].

Дифференциальную диагностику постгерпетической тригемиальной невралгии необходимо проводить в первую очередь с синдромом Ханта, также связанным с герпетической инфекцией. При синдроме Ханта поражается коленчатый узел тройничного нерва, часто с сочетанным поражением преддверно-улиткового, языкоглоточного и блуждающего нервов. В отличие от постгерпетической невралгии, при поражении коленчатого узла всегда наблюдается периферический парез лицевой мускулатуры, часто с сочетанием нарушения вкусовой чувствительности, слезо- и слюноотделения, слуховыми и вестибулярными симптомами [25].

Лечение разделяется на этиотропное, патогенетическое и симптоматическое. К этиотропной терапии относят противовирусные химиопрепараты (ацикловир, валацикловир); препараты интерферонов: природные и рекомбинантные; индукторы интерфероногенеза (амизон и др.). Патогенетическая терапия включает препараты, реставрирующие Т- и В-звенья клеточного иммунитета (тималин и др.); иммуноглобулины: обычный и противогерпетический [26]. В симптоматической фармакологической терапии, направленной на устранение боли, согласно принципам доказательной медицины, выделяют несколько классов препаратов. К препаратам первой линии относятся трициклические антидепрессанты (амитриптилин и др.), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин), габапентиноиды (габапентин, прегабалин), карбамазепин. Препаратами второй линии являются трансдермальные системы с капсаицином или лидокаином. Препараты третьей линии – опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон). К нефармакологической терапии, с разной степенью доказательности, относят транскраниальную магнитную стимуляцию, рефлексотерапию, методы кинезиотерапии, когнитивно-поведенческую терапию. В случае неэффективности комбинированной терапии в течение трёх месяцев рассматриваются хирургические методы лечения [27].

Кроме поражения отдельных черепно-мозговых нервов и их вегетативных ганглиев, необходимо выделить не менее важную проблему орофасциальной зоны – височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС). Согласно статистике, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) встречается в среднем у 20 % взрослого населения. В Международной

классификации орофациальной боли в двух разделах приводятся патологические состояния, связанные с ДВНЧС. Это патология самого сустава (первичные и вторичные артралгии) и дисфункция мышц жевательной группы (первичная и вторичная миофасциальная боль). Для понимания топографической картины болевых симптомов, связанных с ДВНЧС, необходимо представлять анатомические особенности этой мышечно-суставной области.

АНАТОМИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Височно-нижнечелюстной сустав имеет сложное строение, позволяющее осуществлять различные движения необходимые для жевания, речи, глотания и мимики. ВНЧС – комбинированный: в нём сочетаются два сустава (справа и слева), симметричных по отношению друг к другу, тесно взаимосвязанных и представляющих собой единую кинематическую систему – костно-хрящевые структуры, мышцы и связки, движения в которых совершаются одновременно [6, 9].

Нижняя челюсть – это единственная кость черепа, которая соединена с ним при помощи сустава, движения в котором происходят одновременно с двух сторон. Сустав образован нижнечелюстной ямкой, суставным бугорком височной кости и головкой мыщелкового отростка нижней челюсти. Конгруэнтность суставным поверхностям придаёт суставной диск. Диск неравномерный по толщине, как и капсула, которая окружает сустав. Кроме капсулы сустав укрепляют внутрикапсулярные и внекапсулярные связки, а также рядом расположенные мышцы. Движения в суставе осуществляются при сокращении жевательных, частично мимических мышц и мышц шеи [6].

В отличие от мимических, жевательные мышцы начинаются на костях черепа и прикрепляются к нижней челюсти, обеспечивают работу височно-нижнечелюстных суставов, механическую переработку пищи (жевание), глотание, зевание, речь. Все мышцы покрыты фасциями и получают иннервацию от нижнечелюстного (*n. mandibularis*) нерва (третьей ветви тройничного нерва, *n. trigeminus*, V пара черепно-мозговых нервов). Капсулу сустава

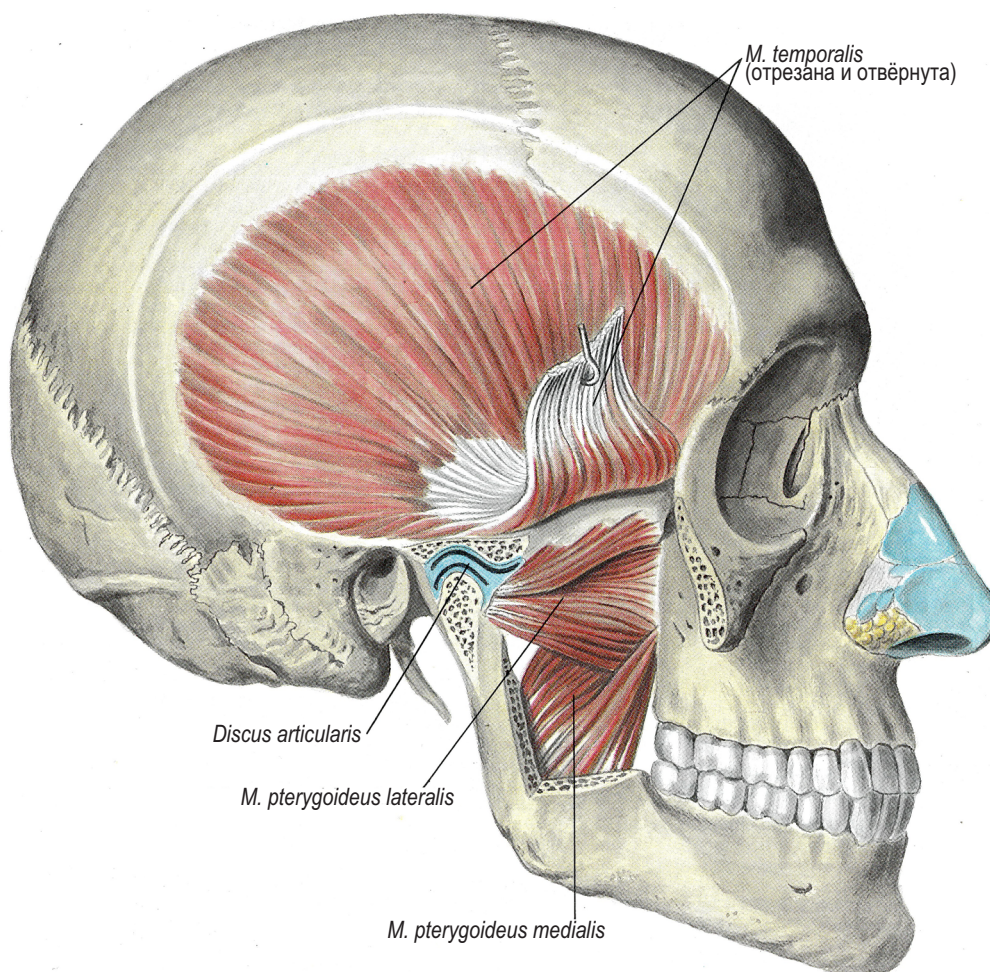


Рис. 3. Жевательные мышцы; вид справа. Сагиттальный распил, вскрыта полость височно-нижнечелюстного сустава; удалена часть ветви нижней челюсти [6]

Fig. 3. Masticatory muscles; right side view. Sagittal section, the temporomandibular joint cavity is opened; part of the mandibular branch is removed [6]

ва иннервирует ушно-височный нерв, также отходящий от нижнечелюстного нерва [6, 28].

К мышцам, поднимающим нижнюю челюсть, относятся жевательную, височную, медиальную крыловидную мышцы (рис. 3). Все эти мышцы являются парными. Жевательная мышца (*m. masseter*) начинается от скуловой кости и скуловой дуги и прикрепляется к жевательной бугристости и всей наружной поверхности ветви и угла нижней челюсти. Покрывается жевательной фасцией (*fascia masseterica*). На фасции залегает околоушная слюнная железа, а в области передней половины жевательной мышцы по ней проходит выводной проток этой железы. При двустороннем сокращении мышца поднимает нижнюю челюсть, может выдвигать её вперёд, а при одностороннем сокращении смещает её в свою сторону (латерально) [6].

Височная мышца (*m. temporalis*) заполняет одноименную ямку на черепе. Мышца начинается ве-

ерообразно от височной фасции и верхней височной линии теменной кости; чешуи височной кости, прикрепляется к венечному отростку нижней челюсти, её вырезке и косой линии. Мышца покрыта височной фасцией, при сокращении поднимает нижнюю челюсть, а выдвинутую ранее или смещённую в сторону челюсть – возвращает в нейтральное положение. Медиальная крыловидная мышца (*m. pterygoideus medialis*) располагается в подвисочной ямке черепа. Большей своей частью начинается от крыловидного отростка клиновидной кости и идёт к крыловидной бугристости угла нижней челюсти. При двустороннем сокращении мышца поднимает нижнюю челюсть, выдвигает её вперёд. При одностороннем сокращении – смещает нижнюю челюсть в противоположную сторону [28].

Латеральная крыловидная мышца (*m. pterygoideus lateralis*) расположена в подвисочной ямке, снаружи от медиальной крыловидной мышцы. Она на-

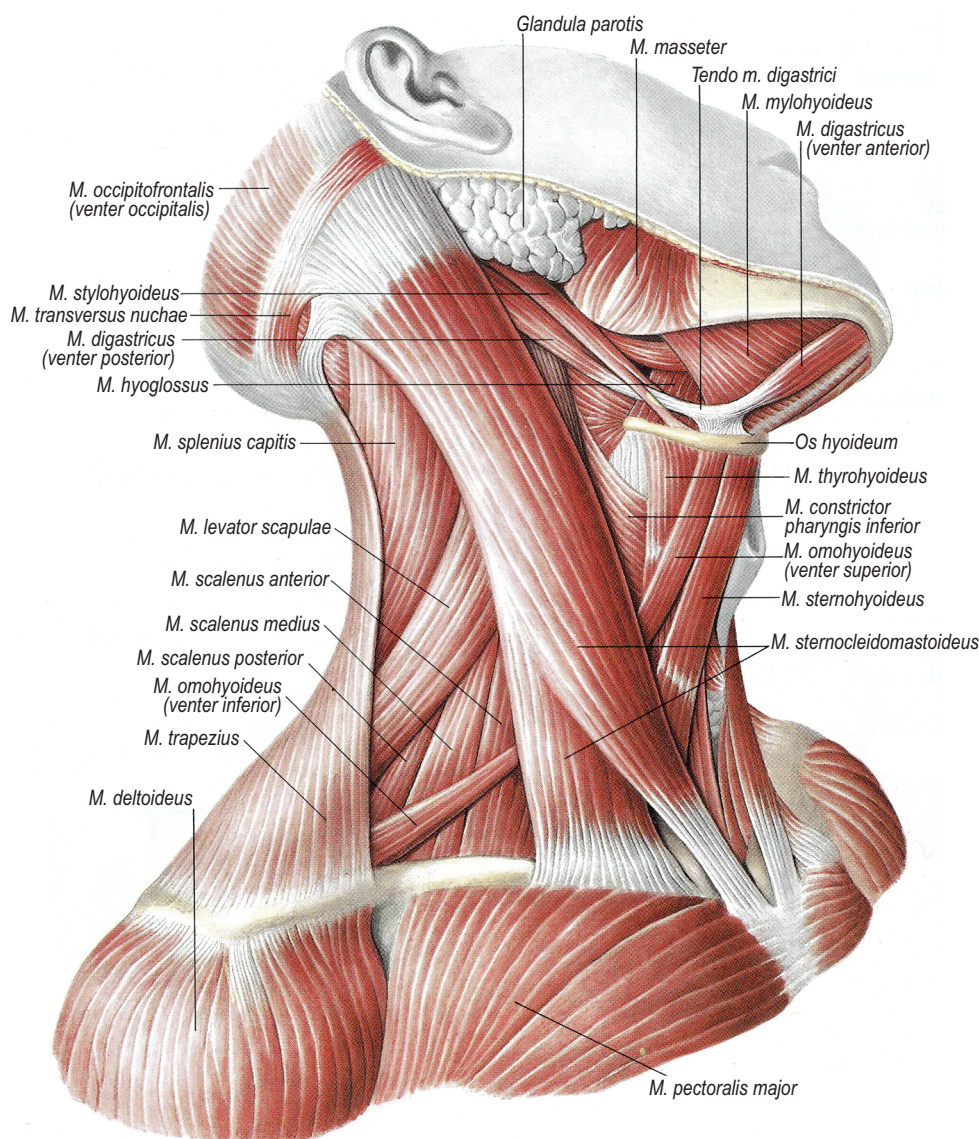


Рис. 4. Мышцы шеи; вид справа. Срединная группа и глубокие мышцы, боковая группа [6]

Fig. 4. Muscles of the neck; right view. Medial group and deep muscles, lateral group [6]

чинается от большого крыла и крыловидного отростка клиновидной кости и прикрепляется к капсуле, диску височно-нижнечелюстного сустава, крыловидной ямке нижней челюсти. При двустороннем сокращении мышца выдвигает нижнюю челюсть вперёд, при одностороннем – смещает её в противоположную сторону [6, 28].

Мышцы, опускающие нижнюю челюсть (рис. 4). Двубрюшная мышца (*m. digastricus*) начинается от двубрюшной ямки нижней челюсти, прикрепляется сухожилием к телу подъязычной кости и далее идёт к сосцевидному отростку височной кости. Функция опускания нижней челюсти ярко выражена в сокращении переднего брюшка. Челюстно-подъязычная мышца (*m. mylohyoideus*) начинается от челюстно-подъязычной линии нижней челюсти и прикрепляется к телу подъязычной кости. Образует диафрагму рта. Подбородочно-подъязычная мышца (*m. geniohyoideus*) начинается от подбородочной ости нижней челюсти и доходит до тела подъязычной кости [6]. Тянет подъязычную кость вперёд и вверх, участвует в опускании нижней челюсти.

Большинство мимических мышц расположено рядом или вокруг естественных отверстий лица и выполняют роль сфинктеров и дилаторов. Они начинаются на костях черепа и вплетаются в кожу или слизистую оболочку, являются начальным отделом пищеварительной и дыхательной системы, вспомогательным аппаратом органов чувств. Мышцы не покрыты фасциями, за исключением *m. masseter*, получают иннервацию от лицевого нерва (*n. facialis*, VII пара черепно-мозговых нервов), при сокращении изменяют мимику и отражают наши эмоции и чувства, это речеобразующие мышцы. Они принимают участие в захватывании пищи, удерживании её и жевании, а в младенческом возрасте – при сосании жидкой пищи, непосредственно участвуют в росте и формировании костей черепа, прикуса человека [6, 29].

ДИСФУНКЦИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Боли при ДВНЧС локализуются в разных областях: лице, в области верхней и нижней челюстей, в шее и плечах, в ухе и вокруг него. Они, как правило, провоцируются жеванием, разговором, открыванием и закрыванием рта [30]. Важно отметить, что при хронизации боль уже не коррелирует с триггерными факторами и появляется самостоятельно. Боли могут носить характер прострела, что может быть ошибочно расценено как приступы невралгии тройничного нерва.

Этиология ДВНЧС мультифакториальна: можно выделить психологические, ортопедические, генетические, окклюзионные и другие предрасполагающие и триггерные факторы заболевания. Исто-

рия артралгических болей начиналась с приоритетной тому времени окклюзионной природы болезни, описанной Костеном как патология дистального прикуса [31, 32]. Роль окклюзионных факторов в современной литературе признается менее значимой (10–15 %), чем другие причины, тем не менее имеется их описание – это открытый, прямой, дистальный и перекрёстный прикус; более пяти отсутствующих задних зубов; неудачно проведённое протезирование. Триггерными факторами являются травматизация сустава и чрезмерные нагрузки на жевательную систему. Поддерживающими факторами являются психосоциальные, эмоциональные и когнитивные причины (бруксизм, постурально-статическая дистония, тревога, депрессия, катастрофизация).

Мышечные нарушения могут быть первичными и вторичными. При диагностике, помимо сбора жалоб и анамнеза болезни, необходимо обязательное пальпаторное исследование. Ключевым элементом пальпации являются триггерные точки в спазмированной мышце и локализация боли. При этом пальпируются по три точки в каждой височной и жевательной мышцах.

Существуют определённые критерии диагноза болей при ДВНЧС. В случае суставной патологии боль определяется при пальпации самого сустава, а также области мышечного отростка нижней челюсти. Используются провокационные тесты: максимальное активное или пассивное открывание рта, боковое движение или протрузия нижней челюсти. При миофасциальном синдроме боль локализуется в области жевательной или височной мышц, воспроизводится при их пальпации и может распространяться за пределы пальпируемого участка. Значительную роль в развитии и поддержании миофасциальной природы ДВНЧС отводят бруксизму. В литературе описано приоритетное значение именно дневного, а не ночного бруксизма, при этом трение намного менее значимо, чем длительное стискивание зубов в случае острой боли. Хроническую орорфациальную боль чаще всего связывают с дисбалансом ноцицептивных и антиноцицептивных систем [32, 33]. Эту теорию подчёркивает факт прямой корреляции психосоматических проявлений ДВНЧС, причём при артралгической причине болезни чаще коморбидной является депрессия, а при миофасциальной природе – тревога. Предполагается, что боль в данном случае развивается по механизму центральной сенситизации, то есть нарушаются процессы обработки болевой импульсации в центральной нервной системе. Этот механизм объясняет частую резистентность терапии периферического звена заболевания, в частности, ортопедической коррекции сустава твёрдыми или мягкими шинами (капами).

Терапия ДВНЧС является комплексной, включает методы ортопедической коррекции, фармакотерапию и нефармакологические методы. Ортодонтиче-

ские методы коррекции, в частности, шинирование капями в настоящее время применяются достаточно часто, однако обсуждается вопрос о значительной доли плацебо в данной терапии [34, 35]. Фармакотерапия зависит от причины заболевания и характера болевого синдрома. В случае острой боли, вызванной суставной патологией, широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты. При мышечной этиологии используют центральные миорелаксанты (толперизон, тизанидин, баклофен), есть исследования об эффективности применения ботулинотерапии при миофасциальном синдроме и бруксизме [36]. В случае хронической боли применяются антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин) и антиконвульсанты (габапентиноиды). Возможна локальная терапия препаратами для парантерального введения (внутри- или около-суставно) [33, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика орофациальных болевых синдромов является чрезвычайно сложной задачей. Это обусловлено в первую очередь мультифакториальностью данной проблемы, изучаемой в разных медицинских дисциплинах (неврология, стоматология, ревматология, психиатрия, нейрохирургия). Как следует из международной классификации орофациальной боли, разделы её подразумевают наличие знаний анатомии, физиологии, патофизиологии нервной, мышечной, суставной, дентоальвеолярной областей. При выборе диагностической и лечебной тактик орофациальных болей нужно чётко понимать патологические виды боли (ноцицептивная, невропатическая и дисфункциональная). Наряду с наиболее часто встречаемой патологией лицевой боли – тригеминальной невралгией, во второй лекции описаны анатомические особенности языкоглоточного и блуждающего нервов, области височно-нижнечелюстного сустава, а также синдромы поражения этих зон (невралгия языкоглоточного нерва и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава). Понимание корреляций анатомо-физиологических характеристик поражённых областей с клинической картиной заболеваний позволит выстроить планирование дифференциального ряда нозологических форм, и, соответственно, выбора адекватной терапии, опираясь на каноны доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михеев В.В., Рубин Л.Р. *Стоматоневрологические синдромы*. М.: Медицина, 1965. [Mikheev V.V., Rubin L.R. *Dental neurological syndromes*. Moscow: Meditsina, 1965. (In Russ.)].
2. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*. 2020; 40(2): 129-221. <https://doi.org/10.1177/0333102419893823>
3. Glette M., Stiles T.C., Borchgrevink P.C., Landmark T. The natural course of chronic pain in a general population: Stability and change in an eight-wave longitudinal study over four years (the HUNT Pain Study). *J Pain*. 2020; 21(5-6): 689-699. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.10.008>
4. Барабанова Э.В., Барановский А.Е., Сытый Ю.В. Невралгия языкоглоточного нерва: семиотика, диагностика, лечение, клинические наблюдения. *Медицинские новости*. 2018; 11(290): 19-24. [Barabanova E.V., Baranovsky A.E., Syty Yu.V. Glossopharyngeal neuralgia: Semiotics, diagnostics, treatment, clinical observations. *Medical news*. 2018; 11(290): 19-24. (In Russ.)].
5. Агиевец Ю.М., Макарина-Кибак Л.Э., Еременко Ю.Е. Исследование вкусовой чувствительности у детей до и после тонзиллэктомии. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2024; 14(1): 57-66. [Agievets Yu.M., Makarina-Kibak L.E., Eremenko Yu.E. Study of taste sensitivity in children before and after tonsillectomy. *Otolaryngology. Eastern Europe*. 2024; 14(1): 57-66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.1.031>
6. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. *Атлас анатомии человека: учебное пособие*. М.: Новая волна; 2023. [Sinelnikov R.D., Sinelnikov Ya.R., Sinelnikov A.Ya. *Atlas of human anatomy: Textbook*. Moscow: Novaya volna Publ.; 2023. (In Russ.)].
7. Петров П.И., Аверьянов С.В., Исхаков И.Р., Тимергалина А.Т., Исаева А.И. Состояние нёбного язычка и нёбной занавески как индикатор распознавания функции ветральной ветви блуждающего нерва и неврологической дезорганизации у врачей-стоматологов и студентов стоматологического факультета. *Лечащий врач*. 2021; 10(24): 11-15. [Petrov P.I., Averyanov S.V., Iskhakov I.R., Timergalina A.T., Isaeva A.I. The state of the uvula and soft palate as an indicator of recognition of the function of the ventral branch of the vagus nerve and neurological disorganization in dentists and students of the faculty of dentistry. *Lechaschi vrach*. 2021; 10(24): 11-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.10.002>
8. Фаткуллина Л.К. Методика восстановления нарушений глотания и голоса при поражении блуждающего нерва в результате удаления злокачественной опухоли пищевода. *Молодой учёный*. 2016; 10(114): 542-547. [Fatkullina L.K. Methodology for restoring swallowing and voice disorders in case of damage to the vagus nerve as a result of removal of a malignant tumor of the esophagus. *Young Scientist*. 2016; 10(114): 542-547. (In Russ.)].
9. Каган И.И., Чemezov С.В. *Топографическая анатомия и оперативная хирургия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Kagan I.I., Chemezov S.V. *Topographic anatomy and operative surgery*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)].
10. Fillingim R.B., Loeser J.D., Baron R., Edwards R.R. Assessment of chronic pain: Domains, methods, and mechanisms. *J Pain*. 2016; 17(9 Suppl): T10-T20. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.08.010>
11. Артюшкевич А.С., Байда А.Г., Адащик Н.Ф., Руман Г.М. Вегетативные лицевые и тригеминальные

боли. *Современная стоматология*. 2013; 2(57): 11-13. [Artushkevich A.S., Baida A.G., Adaschik N.F., Ruman G.M. Vegetative facial and trigeminal pain. *Sovremennaya stomatologiya*. 2013; 2(57): 11-13. (In Russ.)].

12. Голубев В.Л., Вейн А.М. *Неврологические синдромы: руководство для врачей*. М.: Эйдос-Медиа; 2002: 520-533. [Golubev V.L., Vein A.M. *Neurological syndromes: A guide for doctors*. Moscow: Eidos-Media Publ.; 2002: 520-533. (In Russ.)].

13. Ищенко Т.А., Ронкин К.З., Булычева Е.А., Красноперов И.В., Харке В.В. Шилоподъязычный синдром: этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика и лечение (обзор литературы). *Институт стоматологии*. 2020; 3(88): 76-77. [Ishchenko T.A., Ronkin K.Z., Bulycheva E.A., Krasnoperov I.V., Kharke V.V. Stylohyoid syndrome: Etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment (literature review). *Institute of Dentistry*. 2020; 3(88): 76-77. (In Russ.)].

14. Гричанюк Д.А., Артюшкевич А.С., Руман Г.М. Лицевые боли и болевые синдромы при поражении вегетативных ганглиев: клиника, диагностика, лечение. *Стоматолог*. 2024; 1(52): 8-19. [Grichanyuk D.A., Artyushkevich A.S., Ruman G.M. Facial pain and pain syndromes in lesions of the autonomic ganglia: Clinical features, diagnostics, treatment. *Stomatologist*. 2024; 1(52): 8-19. (In Russ.)].

15. Максимова М.Ю. Диагностика и лечение неврологических орофациальных болевых синдромов. *Российский журнал боли*. 2023; 21(1): 5-12. [Maksimova M. Yu. Diagnosis and treatment of orofacial pain syndromes. *Russian Journal of Pain*. 2023; 21(1): 5-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/pain2023210115>

16. Дамулин И.В., Ратбиль О.Е., Шмидт Т.Е., Левченко А.Г. Клиническое наблюдение: невралгия языкоглоточного нерва. *Российский журнал боли*. 2013; 2(39): 37-41. [Damulin I.V., Ratbil O.E., Schmidt T.E., Levchenko A.G. Glossopharyngeal neuralgia: A case report. *Russian Journal of Pain*. 2013; 2(39): 37-41. (In Russ.)].

17. Fraioli B., Esposito V., Ferrante L., Trubiani L., Lunardi P. Microsurgical treatment of glossopharyngeal neuralgia: Case reports. *Neurosurgery*. 1989; 25(4): 630-632. <https://doi.org/10.1097/00006123-198910000-00018>

18. Nishikawa Y., Suzuki M., Kuwata N., Ogawa A. Microvascular decompression for treating glossopharyngeal neuralgia complicated by sick sinus syndrome. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000; 142(3): 351-352. <https://doi.org/10.1007/s007010050046>

19. Gardner W.J. Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg*. 1962; 19: 947-958. <https://doi.org/10.3171/jns.1962.19.11.0947>

20. Стречунская Е.Я. Лицевые боли сосудисто-нейрогенной природы. *Смоленский медицинский альманах*. 2020; (3): 250-252. [Strachunskaya E. Ya. Facial pain of vascular-neurogenic nature. *Smolensk Medical Almanac*. 2020; (3): 250-252. (In Russ.)].

21. Мингазова Л.Р., Воеводина Н.М., Баринов А.Н. Орофациальная боль. *Opinion Leader*. 2020; 12(41): 58-66. [Mingazova L.R., Voevodina N.M., Barinov A.N. Orofacial pain. *Opinion Leader*. 2020; 12(41): 58-66. (In Russ.)].

22. Рязанцев С.В., Ерёмкина Н.В., Мальцева Г.С., Шустова Т.И. От дифференциальной диагностики боли в горле к дифференцированному лечению. *Медицинский совет*. 2017; (16): 8-14. [Ryazantsev S.V., Eremina N.V., Maltseva G.S., Shustova T.I. From differential diagnosis of sore throat to differentiated treatment. *Medical Council*. 2017; (16): 8-14. (In Russ.)].

23. Kandan S.R., Khan S., Jeyaretna D.S., Lhatoo S., Patel N.K., Coakham H.B. Neuralgia of the glossopharyngeal and vagal nerves: Long-term outcome following surgical treatment and literature review. *Br J Neurosurg*. 2010; 24(4): 441-446. <https://doi.org/10.3109/02688697.2010.487131>

24. Cruccu G., Di Stefano G., Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 2020; 383(8): 754-762. <https://doi.org/10.1056/nejmra1914484>

25. Гусева А.Л., Замерград М.В., Левин О.С. Синдром Рамсея – Ханта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(9): 151-157. [Guseva A.L., Zamergrad M.V., Levin O.S. Ramsay – Hunt syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120(9): 151-157. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091151>

26. Шаров М.Н., Рачин А.П., Фищенко О.Н., Степанченко О.А. Постгерпетические тригеминальные невралгии в общеклинической практике: подходы к диагностике, терапии и медицинской реабилитации. *Российский медицинский журнал*. 2015; (16): 961-964. [Sharov M.N., Rachin A.P., Fishchenko O.N., Stepanchenko O.A. Postherpetic trigeminal neuralgia in general clinical practice: Approaches to diagnostics, therapy and medical rehabilitation. *Russian Medical Journal*. 2015; (16): 961-964. (In Russ.)].

27. Ибраева А.Т. Медикаментозная терапия у людей с постгерпетической невралгией. *Студенческий вестник*. 2023; (19-8 (258)): 38-40. [Ibraeva A.T. Drug therapy in people with postherpetic neuralgia. *Student Bulletin*. 2023; (19-8 (258)): 38-40. (In Russ.)].

28. Македонова Ю.А., Венскель Е.В., Осыко А.Н., Александров А.В., Павлова-Адамович А.Г., Венскель И.В. Ультразвуковое исследование анатомии жевательных мышц при их гипертонусе. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023; 20(2): 35-39. [Makedonova J.A., Venskel E.V., Osyko A.N., Aleksandrov A.V., Pavlova-Adamovich A.G., Venskel I.V. Ultrasound examination of the anatomy of the masticatory muscles in their hypertonicity. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2023; 20(2): 35-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-35-39>

29. Юцковская Я.А., Сайбель А.В., Чахоян Л.Р., Супильников А.А., Овчаренко Т.А., Терентьев А.Ю. и др. Вариативная анатомия мышц лица в свете инъекций ботулинического токсина. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2022; (4): 102-119. [Yutkovskaya Ya.A., Saybel A.V., Chakhoyan L.R., Supilnikov A.A., Ovcharenko T.A., Terentyev A.Yu., et al. Variable anatomy of facial muscles in the light of botulinum toxin injections. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2022; (4): 102-119. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia2022041102>

30. Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Данилов А.Б., Парсамян Р.Р., Салина Е.А. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и другие причины боли в лице: первая международная классификация и новые подходы к терапии. *Медицинский алфавит*. 2019; 4(35): 40-46. [Latysheva N.V., Filatova E.G., Danilov A.B., Parsamyan R.R., Salina E.A. Temporomandibular disorder and other causes of orofacial pain: First international classification and new treatment perspectives. *Medical Alphabet*. 2019; 4(35): 40-46. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35\(410\)-40-46](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-40-46)

31. Тардов М.В., Болдин А.В. Синдром Костена или дисфункция височно-нижнечелюстного сустава? *Трудный пациент*. 2018; 16(10): 43-46. [Tardov M.V., Boldin A.V. Costen syndrome or temporo-mandibular joint dysfunction? *Trudnyy patsient*. 2018; 16(10): 43-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10020>

32. Шахалиева Л.Р., Сорокина Н.Д., Польша Л.В. Междисциплинарные аспекты в изучении дисфункции ВНЧС. *Ортодонтия*. 2024; (1): 2-9. [Shahalieva L.R., Sorokina N.D., Polma L.V. Aspects of interdisciplinarity in the study of TMJ dysfunction. *Orthodontia*. 2024; (1): 2-9. (In Russ.)].

33. Дорогин В.Е. Междисциплинарный подход к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (4). [Dorogin V.E. Interdisciplinary approach to diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with temporomandibular joint dys-

function. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; (4). (In Russ.)].

34. Яцук А.В., Сиволапов К.А. Лечение и реабилитация пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2023; 27(1): 110-118. [Yatsuk A.V., Sivolapov K.A. Treatment and rehabilitation of patients with temporomandibular joints pathology. *RUDN Journal of Medicine*. 2023; 27(1): 110-118. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2023-27-1-110-118>

35. Керимханов К.А., Бобынцев И.И., Иорданишвили А.К. Роль функциональной терапии при болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: патофизиологические и клинические аспекты. *Человек и его здоровье*. 2022; 25(3): 53-59. [Kerimkhanov K.A., Bobyntsev I.I., Iordanishvili A.K. The role of functional therapy in temporomandibular joint pain dysfunction: Pathophysiological and clinical aspects. *Humans and Their Health*. 2022; 25(3): 53-59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-3/06>

36. Орлова О.Р., Сойхер М.И., Сойхер М.Г., Мингазова Л.Р., Медовникова Д.В., Сойхер Е.М. и др. Бруксизм: методика применения и результаты лечения ботулиническим нейропротеином (Релатокс). *Нервно-мышечные болезни*. 2019; 9(2): 12-20. [Orlova O.R., Soykher M.I., Soykher M.G., Mingazova L.R., Medovnikova D.V., Soykher E.M., et al. Bruxism: Methods of application and results of treatment with botulinum neuroprotein (Relatox). *Neuromuscular Diseases*. 2019; 9(2): 12-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-2-12-20>

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждении текста статьи.

Информация об авторах

Васильев Юрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0181-3292>

Буланкина Ирина Анатольевна – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-7900>

Быков Юрий Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7836-5179>

Герасимова Ирина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Information about the authors

Yuri N. Vasiliev – Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Nervous Diseases Department, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0181-3292>

Irina A. Bulankina – Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-7900>

Yury N. Bykov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Nervous Diseases Department, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7836-5179>

Irina N. Gerasimova – Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation.

Для переписки

Буланкина Ирина Анатольевна, bulankina777@mail.ru

Corresponding author

Irina A. Bulankina, bulankina777@mail.ru

Получена 06.06.2025
Принята 17.07.2025
Опубликована 10.09.2025

Received 06.06.2025
Accepted 17.07.2025
Published 10.09.2025

Формат А4 (60х84/8). Сдано в работу 03.09.2025.
Подписано в печать 10.09.2025, дата выхода в свет 10.09.2025.
Печ. л. 15,5. Усл. печ. л. 14,4. Уч. изд. л. 12,6. Зак. 020-25.

Подготовлено в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. (3952) 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com