

© ВОРОБЬЕВ П.А., 2024

*Воробьев П.А.***ГИПОТЕЗЫ. ТЕОРИИ. ПРАКТИКА  
(95 ЛЕТ АКАДЕМИКУ АНДРЕЮ ИВАНОВИЧУ ВОРОБЬЕВУ)**

*Для цитирования:* Воробьев П.А. Гипотезы. Теории. Практика: 95 лет академику Андрею Ивановичу Воробьеву. *Клиническая медицина*. 2023;102(1):90–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-90-96>

*Pavel A. Vorobyov***HYPOTHESES. THEORY. PRACTICE  
(95<sup>th</sup> ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN ANDREY IVANOVICH VOROBYOV)**

*For citation:* Vorobyov P.A. Hypotheses. Theories. Practice (95<sup>th</sup> anniversary of academician Andrey Ivanovich Vorobyov). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(1):90–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-90-96>

Андрей Иванович Воробьев (1928–2020) родился в Москве в семье медицинских научных работников. Он прожил сложную, но достойную и в целом счастливую жизнь. На его долю пришлось тяжелейшие события в семье, в стране, но он выстоял, стал крупнейшим терапевтом страны, академиком, первым министром здравоохранения России. В данной статье будут изложены не вехи его биографии, а рассмотрены его свершения в теоретической и практической медицине, в вопросах организации здравоохранения. Статья в некоторой степени изложение доклада, посвященному А.И. Воробьеву, на пленарном заседании Московского городского научного общества терапевтов (Москва, 11 декабря 2023). Автор не только сын, ученик, но и соратник своего отца.

Андрей Иванович был человеком нетипичным, как будто следовал всю жизнь высказыванию Б.Л. Пастернака: «Типичность — это утрата души и лица, гибель судьбы и имени» (из писем В.Т. Шаламову). Именно это свойство — нетипичность — требовало быть первым всегда, что невероятно трудно. Но он был далеко впереди, а это труднее втрое. Он всегда был предан своим учителям, но соблюдал принципы, изложенные известным казахским поэтом Олжасом Сулеменовым в 1975 г. в книге «Аз и Я»: «Ты обязан быть предельно свободным в оценках работ своих учителей. В постоянной готовности пересмотреть мысль, изреченную вчера, и заключен секрет молодости точных наук». Ревизия взглядов, существовавших и казавшихся порой незыблемыми, позволяла осуществлять гигантские свершения в медицине. Но изложим по порядку.

Вот его довольно ранняя (1968 г.) и, возможно, в значительной мере теоретическая работа, ставшая докторской диссертацией, — опухолевая прогрессия в патогенезе гемобластозов. Он цитирует в начале правила Фудса (1949 г.): злокачественное новообразование в своем развитии претерпевает необратимые изменения. Возникающие в опухоли новые свойства не связаны ни со скоростью ее роста, ни с ее величиной. При множественных очагах прогрессия происходит в разных очагах независимо. Изменение свойств одной и той же опухоли происходит независимо. В течение жизни больного прогрессия не всегда достигает

конечной стадии своего развития. Первая клиническая манифестация опухоли возможна на любой стадии опухолевой прогрессии. Прогрессия может быть как в растущих, так и в латентных опухолях.

Нельзя подумать, хотя изложено именно с такой коннотацией, что опухоль, клетки, ее составляющие, приобретают некие новые свойства. Нет, появление новых свойств — это не приобретение признаков, а утрата признаков и регулирующих свойств клетками опухоли при ее прогрессии. Далее Андрей Иванович излагает: гемобластозы, как правило, проходят 2 стадии — моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую — появление субклонов (злокачественную), однако смена стадий происходит с неодинаковой частотой при разных формах гемобластозов и с неодинаковыми интервалами. Тут следует отметить, что злокачественные опухоли могут клинически проявляться уже на поликлональной стадии, что от момента появления клона до появления субклонов может проходить иногда очень мало времени, для острого лейкоза иногда, похоже, — десятки дней.

Особенностью гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения, в первую очередь нормального гомолога опухолевых клеток (а это — регуляторные свойства — цитотоксичность). Такие примеры врачи видят часто, хотя причины этой цитотоксичности не до конца объяснимы. Возможно, в основе лежит появление специфических ингибиторов кроветворения, либо синтезируемых опухолевыми клетками, либо продуцируемых окружающими тканями, осуществляющими регуляцию кроветворения на уровне микроокружения. В любом случае: свойство это известно, но природа его не изучена до настоящего времени.

Для опухолевой прогрессии закономерна смена морфологически зрелых клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфомах, бластными, определяющими развитие либо бластного лейкоза, либо лимфосаркомы. Иммуноглобулинсекретирующая лимфатическая или плазматическая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее бластной трансформацией, и наоборот (и опять — это потеря свойств, а не приобретение оных).

Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять ферментную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически неидентифицируемыми (и снова — потеря!). Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпевает скачкообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной и большей по площади.

Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкомигрироваться, то есть метастазировать в костный мозг (утрата чувствительности к регуляторным факторам хоуминга, из-за которых опухоль распространяется в новых тканях). Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают появление нового адаптированного к данной ткани субклона. Метастазы ведут себя в разных тканях независимо, нередко они имеют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям (субклон, не чувствительный к регуляторным факторам).

В условиях цитостатической терапии появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап ее развития, в рецидиве опухоль иногда вновь оказывается чувствительной к прежней цитостатической терапии, но это отражает пролиферацию клеток опухолевого клона, доминирующего до рецидива.

К проблеме опухолевой прогрессии прилежит и четко сформулированная теория клональности лейкозов: любая опухоль происходит из одной единственной мутировавшей клетки, и клетки опухоли являются ее клоном. Доброкачественная опухоль — все клетки похожи на единственную, материнскую, нет опухолевой прогрессии — опухоль моноклональна. Злокачественная же опухоль состоит из субклонов, которые могут разительно отличаться от материнской клетки, но все равно несут ее черты. Свойства субклонов определяют свойства опухоли и их изменения в течение времени: не сами клетки «приобретают» новые свойства, а их совокупность приобретает новые свойства.

Клональность — это внутреннее свойство клеток, неотъемлемое от каждой. Если подходить к тому, что признаками клональности является продукция клеткой, например, одного вида белка, то... мы утонем в моноклональных гаммапатиях. Примером такой «научной смерти» является тема MALT-лимфом желудка: принадлежность к опухоли устанавливается по наличию лимфоцитов, продуцирующих моноклональный Ig, а лечение опухоли проводится... антибиотиком для эрадикации возбудителя. Очевидно, что MALT-лимфома — не опухоль, а воспаление. Кстати, таких «опухолей» воспалительного происхождения и даже заразных много в ветеринарии.

Любая клетка опухоли может лишь терять свойства материнской клетки, но не приобретать новых, при этом «новые» свойства опухоли — это совокупность изменений в субклонах, например ускорение деления, новый хоуминг (метастазы). Но все эти свойства были в материнской клетке клона, хотя могли быть подавлены. Отсюда выросла у А.И. Воробьева идея лечения опухоли СРАЗУ всеми противопухолевыми препаратами, которые

имеют доказанные эффекты при данном виде опухоли, не дожидаясь появления «резистентности». Насколько известно автору, сейчас в онкологии такие схемы иногда применяются, однако такая «идея», безусловно, должна быть тщательно проработана на математических и биологических моделях. Но она абсолютно понятна в свете клоновой теории.

Андрей Иванович — автор новой схемы кроветворения, которую он предложил в 1973 г. совместно с Иосифом Львовичем Чертковым, Александром Яковлевичем Фриденштейном и Мариной Давыдовной Бриллиант. Создавая эту схему, Андрей Иванович заодно провел научную реабилитацию замечательного отечественного гистолога (профессора Императорской военно-медицинской академии, которой исполнилось 225 лет) Александра Александровича Максимова (1874–1928). Еще в 1909 г. Максимов предположил наличие стволовой клетки кроветворения и фактически создал унитарную теорию кроветворения. Его работа так и называлась «Лимфоцит как общая стволовая клетка разнообразных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих». Однако А.А. Максимов в 1920 г. ушел по льду Финского залива в Финляндию и работал в лаборатории в Чикаго. Поэтому упоминать его работы было нельзя.

Джеймс Тилл и Эрнес МакКулох в 1963 г. экспериментально на облученных мышах показали, что из лимфоцитов появляются все ряды кроветворения: в этой популяции и находятся стволовые клетки. За это экспериментальное открытие они не получили Нобелевской премии, хотя эта серия работ абсолютно ее заслуживала. К сожалению, Нобелевские премии выдаются не всегда за дело, и в медицине полно премий за шарлатанские с современных позиций достижения.

Выдающийся терапевт Александр Николаевич Крюков (1878–1952) создал (нарисовал) атлас крови и предложил умеренно-унитарную теорию кроветворения: все клетки крови развиваются из тканевых ретикулярных клеток через стадию гемогистиобласта и гемоцитобласта. Иосиф Абрамович Кассирский (1898–1971) — ученик А.Н. Крюкова и учитель А.И. Воробьева — развил эту схему кроветворения, в которой все начиналось с гемоцитобласта. А дальше появлялись ряды дифференцированных клеток различной степени зрелости. Эти созревающие ряды практически без изменений вошли и в современную схему кроветворения. Оценивая значение А.Н. Крюкова для гематологии, А.И. Воробьев писал, что хотя Крюков и не был гематологом, но, не нарисуй он атлас крови, не было бы гематологии.

Схема кроветворения 1973 г. за прошедшее время неоднократно уточнялась во 2-м и 3-м ряду — появилось много «новых» клеток, стали понятны механизмы взаимодействия клеток между собой и с микроокружением. Еще одним «побочным продуктом» схемы кроветворения, по оценке А.И. Воробьева, стало появление «предела для цитологии» для микроскопии: «Мы ввели новое понятие в миелограмму — "лимфоидные клетки". Вместо лимфоцитов — лимфоидные клетки, когда смазанное ядро. Когда "горы и долины", грубые такие глыбы — это

лимфоциты, а если смазанное гомогенное ядро — а черт его знает, что это. Это место, где цитология не дает ответа на вопрос, какая клетка». В целом значение схемы кроветворения велико, так как аналогичные «схемы» имеются во всех тканях. Они не изучены, но они есть. Впервые этой схемой было показано, что и как происходит из стволовых клеток, она дала ускорение для изучения влияния факторов микроокружения, хоуминга клеток. Кроме того, стали понятны особенности проявлений различных лейкозов, выявились различные «поэтины», а позже — стимуляторы, блокирующие негативные эффекты и ингибиторы пролиферации. Кроме того, эта схема дает понимание развитию атеросклеротических бляшек как экстрамедуллярных очагов гемопоэза в зоне воспаления в стенке сосудов.

Еще одна выдвинутая гипотеза — шунтового кроветворения (1977): при определенных условиях напряженного кроветворения — острой кровопотере, инфекциях — в кровотоке могут попадать недостаточно зрелые клетки, точнее, клетки с измененными свойствами. Самая известная ситуация — появление большого числа ретикулоцитов, ретикулоцитарный криз при гемолизе или кровопотере. Наличие таких «шунтов» впервые было показано в совместных работах с Иосифом Исаевичем Гительзоном в 1960-е годы: при гемолизе в крови определялись 2 популяции эритроцитов с различной устойчивостью к гемолизу с использованием соляной кислоты (кислотная резистентность). Важно, что клетки «шунтового кроветворения» отличаются от обычных, эти отличия могут быть существенными с функциональной точки зрения, например эритроциты, возможно, хуже деформируются и, соответственно, хуже обеспечивают насыщение тканей кислородом. Феномен шунтового кроветворения требует тщательного изучения как на культуральном уровне, так и на уровне организменном.

Шунтовая гипотеза касается не только кроветворения: алоpecia при применении цитостатиков при продолжающемся их приеме (гибель ростковых делящихся клеток в волосяном фолликуле) вызывает рост волос иного строения и цвета (вьющиеся). С алоpecией мы столкнулись сегодня при постковидном синдроме, там причиной является нарушение микроциркуляции в волосяном фолликуле, что не влияет на ростовые клетки и не приводит к изменениям вновь отрастающих волос.

Теория смены клеточных пластов пришла вслед за наблюдениями за лейкозами. Так, острый лимфобластный лейкоз встречается только у детей и стариков — его нет в зрелом возрасте, а у стариков по течению он другой, нежели у детей. Многие опухоли НИКОГДА не встречаются у детей или, наоборот, встречаются преимущественно у детей (например, новообразования нервной ткани: опухоли мозга, нейробластома, ретинобластома). У облученных в Хиросиме и Нагасаки возникали различные — в зависимости от возраста — лейкозы. Строго говоря, мы знаем про смену фетального гемоглобина на гемоглобин А после рождения ребенка, а это значит — меняются клетки, из которых происходят соответствующие эритроциты. Так как в основе всегда стволовая

клетка и ее дифференцировка, то в разные периоды жизни стволовые клетки дают различное потомство с различными свойствами.

Таким образом, в разные периоды жизни организма в нем живут и действуют разные клетки: даже если они внешне одинаковы, они могут различаться по своему функционалу, своим свойствам, чувствительности к внешним воздействиям, пролиферативному потенциалу. А это может значить, например, возможное изменение чувствительности к воздействию лекарств, «уход» болезней из-под стандартной терапии, различия в лечебной тактике в разные периоды жизни. К сожалению, теория есть, а практики нет, нет никаких объяснений, почему так происходит: то ли это заложенная программа, то ли влияние микроокружения, то ли (что маловероятно) влияния макроокружения? То, что эта теория важна, очевидно, нет только понимания, что делать с этими знаниями.

Вскоре после перехода А.И. Воробьева с кафедры И.А. Кассирского в Институт биофизики 3-го главного управления Минздрава СССР в 1967 г. им был впервые в мире разработан подход оценки дозы радиации, полученной человеком, по изменениям биологических параметров. Интересно, что «эксперимент» этот был проведен сразу на человеке без каких-либо промежуточных работ на животных. Ассистент А.И. Воробьева Марина Давыдовна Бриллиант, которая просматривала всех больных и все истории болезни, заметила, что у разных по степени облученности пострадавших в авариях по-разному вели себя лейкоциты: сначала возникала первичная реакция в виде лейкоцитоза, а затем быстро снижалось их число вплоть до агранулоцитоза. Скорость снижения и степень глубины цитопении коррелировали со степенью облучения. Во время чернобыльской аварии мы тоже наблюдали похожие кривые у эвакуированных жителей, конечно, не достигавшие степеней агранулоцитоза и даже глубокой цитопении. Установить первенство не получилось. К сожалению, наши выкладки были украдены, и мы оказались лишены возможности научной публикации на эту тему. Довольно подробно эта тема была описана в нашей с А.И. Воробьевым книге «До и после Чернобыля. Взгляд врача» (Москва: «Ньюдиамед», 1996).

Позже оказались, что в хромосомах лимфоцитов с первых часов облучения имеются дозозависимые изменения. Причем изменения в хромосомах лимфоцитов в облученных локусах сохранялись десятилетиями. Снижался и уровень тромбоцитов до глубокой тромбоцитопении при больших дозах облучения. Еще одним «долгоиграющим» биологическим дозиметром можно назвать изучение спина электронов в зубной эмали: дозозависимые изменения сохраняются пожизненно и могут быть обнаружены все то время, пока сохраняется эмаль после смерти.

Вот как описывает А.И. Воробьев появление программного лечения гемобластозов: «В 1972 году мы прочитали первую публикацию по лечению острого лейкоза. Вам это даже представить трудно, если тогда из ста больных сто умирало, из тысячи — тысяча, из миллиона — миллион. А в 1972 году грянул гром: французы

и американцы сделали программу, жесткую, трудную, по лечению острого лейкоза, и половина детей выздоравливало. Я узнал об этой программе из рук в руки, в Париже, от автора, величайшего гематолога — Жана Бернара (1970). Приезжаю в Москву, домой, иду к своему учителю, Иосифу Абрамовичу Кассирскому, и, как идиот, говорю: "Иосиф Абрамович, Бернар говорит, что они вылечивают или надеются вылечить половину больных детей с острым лейкозом. Все-таки, он порядочное трепло". И Кассирский говорит: "Ну, Андрей Иванович, ну, конечно, он хороший ученый, но болтун, ну, француз, ну, что с него взять!". И мы опоздали из-за того, что один молодой дурак другому старому, я не могу сказать, что дураку, но доверчивому человеку, плохо сообщил то, что надо было понять. Это было невероятно, почти так же, как мне бы сказали, что построили лестницу на Луну, и, знаете, ничего, вскарабкались. Так для меня представлялось излечение острого лейкоза. А тогда Бернар мне рассказал программу лечения. Когда мы все это узнали и поняли, мы с покойной Мариной Давыдовной все бросили на это. На нас кричали, топали ногами — никто не верил. Даже нашлась одна дура, которая говорила: "Андрей Иванович, ну, это все-таки происки международного империализма". Я ей говорю: "Да, им больше делать нечего"».

Вот так. С тех пор острый лейкоз у детей вылечивается сначала у 50%, а потом — у 80% больных. В программу было добавлено введение цитостатиков для профилактики нейрорлейкемии, впервые в мире применен для этого метотрексат. Дальше к этому добавилась трансплантация костного мозга, которая не зарекомендовала себя очень уж хорошо. Для обеспечения лечения потребовалось много донорских тромбоцитов, стерильные условия для ведения агранулоцитоза, стерилизация кишечника, схемы терапии антибиотиками и противогрибковыми препаратами: был дан толчок огромному числу современных технологий. Из нынешнего далека мы можем говорить, что программное лечение острого лейкоза в нашей стране было начато практически одновременно с основоположниками этой терапии. Теперь терапия стала изощренной, много таргетных биологических препаратов, от острых форм лейкозов добрались до хронических, которые ранее умели только сдерживать, а теперь — вылечивать.

Из совершенно иной области была тема климактерической кардиопатии. Проблема стала кандидатской диссертацией Т.В. Шишковой, а позже была написана книга «Кардиалгии». Было выпущено 4 издания книги «Кардиалгии» (1973, 1980, 1998, 2008). Авторы: А.И. Воробьев, Т.В. Шишкова, (1-е издание) + И.П. Коломойцева (со 2-го издания) + П.А. Воробьев (3-е и 4-е издание); книга посвящена памяти Д.Д. Плетнева. Нельзя не вспомнить, кстати, что Дмитрий Дмитриевич Плетнев — основатель журнала «Клиническая медицина».

До настоящего времени это самая важная книга для врача любой специальности. Основные ее разделы: коронарная патология, внекардиальные синдромы, заболевания миокарда, перикарда (включая синдром Дресслера,

но нет в книге посткардиотомического синдрома), дисгормональные кардиопатии с отдельной главой — климактерическая кардиопатия, медикаментозные кардиопатии. Сейчас сюда просится раздел по постковидному синдрому с его специфическими кардиальными проявлениями — от кардиалгий, постуральной тахикардии и до панкардита. Но, конечно, на первом месте в книге климактерическая кардиопатия.

Книга полна цитат. Вот, например: «Какой мерой располагаем мы для того, чтобы сказать, что человек преувеличивает испытываемые им ощущения?» (Д.Д. Плетнев «Болезни сердца», 1936). «Чтобы установить необходимый контакт с больным, нужно понять его состояние, вникнуть в его переживания. Стереотипный совет врача истерику "взять себя в руки" воспринимается больным как издевательство, так как именно эти больные все время держат себя в руках, подавляя свои переживания и стремления, и обращаются к врачебной помощи именно потому, что не в силах уже "держать себя в руках". Врач, дающий такой совет, обнаруживает полное непонимание состояния больного» (Е.К. Сепп, М.Б. Цукер, Е.В. Шмидт «Нервные болезни», 1950). Е.К. Сепп был ординатором в клинике деда А.И. Воробьева — С.И. Кизильштейна, члена МГНОТ с 1904 г. А в клинике Е.К. Сеппа работала и жена А.И. Воробьева — И.П. Коломойцева, соавтор «Кардиалгий». Такая вот семейственность...

Для диагностики климактерической кардиопатии не удастся противопоставить добросовестно собранному анамнезу какой-либо другой метод исследования, в том числе и совокупность инструментальных тестов. Клинически заболевание может появиться с возраста 35–36 лет, и совсем необязательным признаком начинающегося климакса является прекращение менструаций — менопауза! Климактерический невроз во всем многообразии вегетативных нарушений часто на несколько лет предшествует прекращению менструаций и может длиться 10–15 лет после менопаузы.

Кардиалгия при климактерической кардиопатии явно некоронарогенного характера: нет связи с нагрузкой, боли несжимающего характера (но могут быть интенсивными, режущими, колющими), длительность — десятки минут и более, в покое не проходят, нитраты не помогают, обычно — с иррадиацией, разлитые, как правило, с большим числом «вегетативных» симптомов (приливы, потливость, мурашки и т.д.). Почему кардиопатия? Да, на ЭКГ характерные нарушения: отрицательные зубцы  $T$  в  $V_{1-4}$ , I, AVL, III и AVF; зубец  $T$  может быть сниженным, уплощенным, изоэлектричным, двухфазным. При этом нет связи изменений ЭКГ с нагрузкой! Но сегодня обычный диагноз при таких изменениях — не- $Q$ -инфаркт миокарда в передних отделах сердца. Такие ЭКГ-изменения пугают любого врача. И уже никому нет дела, что нет повышения уровня ферментов, лейкоцитарных сдвигов, характерных для инфаркта миокарда. Не устаю напоминать: ценность ЭКГ при инфаркте не выше 36%, более 60% инфарктов с помощью ЭКГ не диагностируются. А дальше начинается неверное обследование, включая коронарографию, и неверное лечение. А ведь при кли-

мактерической кардиопатии лечение — это  $\beta$ -блокаторы, различные мягкие «успокаивающие». И более ничего. Прогноз при этом заболевании абсолютно благоприятный, о чем, в частности, свидетельствуют сорокалетние наблюдения Виталия Григорьевича Попова, доложенные им на заседании МГНОТ.

В середине 2000-х годов А.И. Воробьев, развивая учение Зиновия Соломоновича Баркагана о внутрисосудистой коагуляции крови, предложил еще один синдром — гиперкоагуляционный. Предпосылкой для выделения этого синдрома явилось понимание разнообразия ДВС-синдромов: от тяжелейшего тромбгеморрагического с полиорганной недостаточностью до хронических вялотекущих, бессимптомных, выявляемых лишь лабораторно.

Мы много работали именно с последними синдромами, которые играют огромную роль в формировании органических дисфункций при самых различных, в первую очередь аутоиммунных, заболеваниях. Сегодня воспалительно-аутоиммунным поражениям сосудов — васкулитам, поражению эндотелия — придается значение больше, чем собственно тромботическим реакциям, однако роль тромботических реакций нельзя принижать. Васкулиты всегда определяют готовность к тромбозам, на уровне как микроциркуляции, так и магистральных сосудов (вен, артерий), эмболиям.

Но определить состояние склонности к тромбозам лабораторно невозможно — нет ускорения коагуляции ни по одному из известных хронометрических тестов: АЧТВ, тромбозластограммы, тромбодинамики. Поскольку никакой «гиперкоагуляции» нет, то и термин мне представляется неудачным. Вместе с тем готовность к тромбозам существует — это очевидный факт: ТЭЛА, ишемический кардиоэмболический инсульт, инфаркты миокарда на фоне респираторных инфекций и т.д., паранеопластическое тромбозы, уже упоминавшиеся аутоиммунные заболевания. Так что можно считать, что термин этот ошибочен, но другого термина сегодня нет. Можно определить гиперкоагуляционный синдром как клиническую ситуацию повышенной готовности к развитию тромботических и тромбозэмболических осложнений, что можно выявить в показателях: повышение уровня растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК), нарушение ХПа-зависимого фибринолиза, изменение агрегации тромбоцитов, повышение маркеров эндотелиоза: эндотелин, фактор Виллебранда. Все это не входит в стандартную палитру «коагулограммы».

Надо оговориться, что в понятие «гиперкоагуляционный синдром» не входят наследственные тромбофилии — четко очерченные генетически детерминированные заболевания, связанные с полиморфизмом генов, кодирующих отдельные факторы системы гемостаза. В настоящее время клиническое значение этих известных полиморфизмов оценивается невысоко. Мне лично ближе остается термин «ДВС-синдром» — субклинический, хронический, так как все патогенетические механизмы одинаковы, а различия касаются скорости развития и массивности клинических проявлений этой

патологии. В любом случае, понимание механизмов развития патологии послужило основанием для создания рекомендаций по лечению данного состояния. Так как страдает эндотелий, то и необходимы препараты против эндотелиоза, в частности сулодексид, а так как формируется тромбоз — то препараты для профилактики тромбозов — прямые оральные антикоагулянты.

Описанные выше представления послужили основанием для формирования нами в январе 2020 г. рекомендаций по применению в остром периоде COVID-19 антикоагулянтов, а в тяжелых случаях — трансфузий свежезамороженной плазмы и проведения плазмафереза. А в июле 2020 г. — понятия и гипотезы о постковидном синдроме как одном из вариантов проявления постинфекционного аутоиммунного тромбоваскулита с поражением прежде всего нервных тканей и венозного эндотелия. Аналогом является известный синдром хронической усталости — миалгический энцефаломиелит. Впрочем, при постковидном синдроме показано поражение не только центральной нервной системы, но и периферической, вегетативной и органических компартментов, например проводящих путей в сердечно-сосудистой системе или нервных тканей кишечника. Показания для применения прямых оральных антикоагулянтов сформулированы в рекомендациях МГНОТ следующим образом: острый COVID-19 — с первых признаков болезни (в среднем, по нашим данным, около 5 дней от первых симптомов болезни) и не менее месяца, а при постковидном синдроме — все формы, за исключением ипохондрической. При постковидном синдроме терапия антикоагулянтами продолжительная, до нескольких месяцев, нередко после их отмены симптоматика рецидивирует, и приходится вновь возвращаться к этой терапии. При поствакцинальном ковидоподобном синдроме продолжительность применения антикоагулянтов обычно месяц-два.

Схемы применения прямых антикоагулянтов, рекомендуемые МГНОТ, отличаются в некоторых позициях от общепринятых и обусловлены знаниями об эффективности дозировок и временем снижения концентрации препарата в крови в 2 раза (указано в скобках): апиксабан 5 мг 2 раза (около 12 ч), ривароксабан 10 мг 2 раза (от 5–9 ч у молодых и до 11–13 ч у пожилых), дабигатран 110 мг 2 раза (11 ч у здоровых добровольцев пожилого возраста). Для исключения кровотечений необходимо строго отменить все лекарства с антиагрегантным действием — клопидогрел, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты. Эффективность этой терапии крайне высока, с острым COVID-19 нами наблюдалось более 5 тыс. больных, проанализированная летальность составила 0,3%. При том что 20% больных нуждались во вспомогательной кислородотерапии и получали коротким курсом (3–5 дней) большие дозы стероидов (30–60 мг преднизолона в таблетках). Эффективность антикоагулянтов при постковидном синдроме составляет 75% на протяжении примерно 2 нед. нашего наблюдения за больными. Антикоагулянты, кислород и гормоны применялись в рамках дистанционной амбу-

латорной помощи. Серьезных осложнений не наблюдалось, небольшие эпизоды кровоточивости были связаны в основном с геморроем, менструациями. Лишь в одном случае имелось желудочное кровотечение из известной болезни язвы, что потребовало отмены антикоагулянта и перехода на сулодексид. Данные эти опубликованы нами в научных рецензируемых изданиях и стали великолепной иллюстрацией идей А.И. Воробьева о гиперкоагуляционном синдроме и учения З.С. Баркагана о ДВС-синдроме. Следует особенно выделить эффект плазмафереза при выраженных различных острых демиелинизирующих невропатиях, и он драматически меняет течение болезни.

Становление важнейшей темы, придуманной З.С. Баркаганом, — связь между сепсисом и ДВС-синдромом — в руках А.И. Воробьева приобрело совершенно новое, я бы даже сказал, политическое звучание. Когда заболел Генеральный секретарь ЦК КПСС Ю.В. Андропов, то у него, кроме хронической почечной недостаточности, развился сепсис, который не поддавался антибактериальной терапии: типичный антибиотикорезистентный процесс. Но у меня уже имелись наработки по лечению похожих больных плазмаферезом, и А.И. Воробьев, не рассказывая мне детали, применил плазмаферез у высшего чиновника страны. Эффект был отличный. Но! В крови после процедуры, да и в контейнерах была высеена флора. Понятно, тезиса «диверсия» никто не отменял. Однако оказалось, что в процессе плазмафереза в кровоток выходят возбудители, заблокированные в микроциркуляции у больного микротромбами. И, естественно, «добраться» до этой флоры антибиотиками не могут. Но резистентность снимается плазмаферезом. Позже феномен этот мы назвали «дренирующий эффект плазмафереза».

Драматические эффекты плазмафереза при сепсисе мы наблюдали не раз. Среди прочего — стабилизация давления при септическом шоке, устранение острой почечной недостаточности на ранних стадиях формирования процесса. Конечно, плазмаферез всегда сочетается с прямыми антикоагулянтами и свежзамороженной плазмой. Следует отметить, что имеются ограниченные, но рандомизированные исследования по эффективности плазмафереза при сепсисе.

В 1992 г. министр А.И. Воробьев посетил знаменитую тюрьму — «Бутырку». Оттуда он вынес два наблюдения: в заключении много нездоровых, психически неадекватных людей, и что медицина в местах заключения должна подчиняться гражданской службе. Первый тезис очевиден — не ко всем заключенным надо применять меры мест, коими являются приговоры. К великому счастью, у нас отменена смертная казнь. Но вот второй тезис не столь очевиден: в 17 странах Европы медицина подчиняется Минюсту, в 7 — Минздраву и в 7 странах — департаменту медицины пенитенциарной системы. В США все зависит от штата, но есть и частная медицина для заключенных.

В 1992 г. А.И. Воробьев провел через заседание Правительства России постановление о переподчинении медицины в СИЗО и тюрьмах Минздраву. На следующий

день он был снят с работы, а постановление потерялось! Однако нам удалось позже многое сделать в этой области: в начале 2000-х мы ввели в систему лицензирования медицину ФСИН. Это позволило поднять уровень грамотности медработников (были случаи, что они не проходили по 25 лет никаких повышений квалификации) и обеспеченности оборудованием тюремных медсанчастей и больниц.

Особая тема — туберкулез в тюрьмах. Летальность была огромной, много было лекарственно-устойчивых форм. Нам удалось закупить по линии международной помощи оборудование для лабораторий по выявлению микобактерий для всех(!) колоний, где лечатся больные туберкулезом. Стали лечить больных до абацилярности, и только это привело к сокращению летальности в десятки раз.

Благодаря в том числе выступлениям А.И. Воробьева, постоянно идет сокращение числа заключенных: с 719 до 334 тыс. человек, смягчение условий содержания. Иногда приходится участвовать в конкретной медицинской помощи заключенным, мы можем сказать однозначно: нас слышат.

Про Формулярный комитет в нашей стране, кажется, слышаны все. Он образовался после предложения министра здравоохранения Т.Б. Дмитриевой в 1998 г. А.И. Воробьеву — после дефолта — заняться формированием перечня жизненно необходимых лекарств. Сначала это был экспертный совет с узкими функциями. Появление собственно Формулярного комитета вместо экспертного совета связано с работой заместителя министра Антона Викентьевича Катлинского. Включать лекарства в перечень хотели на тот момент (безвозмездно, конечно!) все, включая вице-преьера правительства. Но мы сделали процедуры оценки медицинских технологий, включив в них медицину доказательств, клинико-экономический анализ, стандартизированные процессы. Мы стали взаимодействовать в открытую с фармкомпаниями и журналистами. Мы стали привлекать внешних экспертов, включая иностранных. Это позволило не только формировать перечень, но и поднять уровень экспертов на небывалую высоту. Позже стали устраивать выезды экспертов комитета в организованные нами конференции в других странах, взаимодействовать там с аналогичными структурами. В целом наши подходы шли много впереди того, что делалось во многих странах мира. В начале 2010-х годов Формулярный комитет провел глубокий анализ и издал два доклада: о лекарственном обеспечении в России и о здравоохранении в России. В обоих докладах были сформулированы пути развития отрасли. Они были переданы Минздраву России, и многие предложения нашли свое воплощение. С середины 2010-х годов Формулярный комитет прекратил работу: он перешел в подчинение в Академию медицинских наук, где успел создать проект развития новеллы по орфанным заболеваниям, но исчезла его востребованность, прекратила существования и сама академия, ушли из жизни эксперты. Сейчас эта деятельность выглядит фарсом по сравнению с той, которая велась двадцать лет

тому назад. Это была важная, мощная общественная работа, которая держала в тонусе все государственные институты страны, занимающиеся здравоохранением.

Еще огромным достижением деятельности А.И. Воробьева явилась перезапуск службы крови страны, куда были привнесены новые идеи, новые методики. Конечно, служба крови стояла на мощных плечах ее создателей, начиная с А.А. Богданова (Малиновского). Институт, который возглавил в конце 1980-х годов А.И. Воробьев, и назывался ЦОЛИПК — Институт переливания крови. На его базе и был создан клинический институт, который известен как Гематологический научный центр (ГНЦ). Но задачи развития службы крови никто не отменял. И одним из первых документов рубежа 1980–1990-х годов стала инструкция по переливанию крови. Она закрепляла революционный в то время тезис первым же предложением: «Показаний для переливания цельной крови нет!». Фактически впервые от показаний к переливанию крови с «питательной целью» клиническая трансфузиология закрепляла компонентную терапию. Уже до выхода этой инструкции были отработаны следующие технологии:

- получение больших объемов тромбоцитов от одного донора прерывистой методикой на центрифугах (В.М. Городецкий);
- применение тромбоцитов от одного донора у пострадавших в чернобыльской катастрофе (В.М. Городецкий);
- разработка методики прерывистого лечебного плазмафереза на центрифугах и массовое ее внедрение при лечении сотен пострадавших во время землетрясения в Армении (В.М. Городецкий, В.В. Рыжко, П.А. Воробьев);
- применение больших объемов свежзамороженной плазмы у больных с ДВС-синдромами: рожениц с кровотечениями, при сепсисе, при краш-синдроме (П.А. Воробьев П.А., В.М. Городецкий, В.В. Рыжко, М.Ж. Алексанян, Н.Р. Панченков).

Внедрение карантинизации свежзамороженной плазмы на 6 мес. с повторным забором анализа у донора на ВИЧ позволило не допустить ни одного случая

за 35 лет заражения ВИЧ через компоненты крови в России!!! Большое значение имела закупка для всех крупных станций переливания крови страны многотонных морозильников для карантинизации плазмы по линии государственного кредита Международного банка реконструкции и развития (П.А. Воробьев, А.С. Юрьев).

Много лет А.И. Воробьев пытался создать собственное производство факторов VIII и IX для лечения больных с гемофилией; это удалось с приходом в команду руководителем А.С. Юрьева. К сожалению, после ухода А.И. Воробьева из ГНЦ производство это было свернуто: стране хватало импортных факторов, да и цена у них выше.

В нулевые годы была обновлена инструкция по переливанию крови, которая очень тяжело проходила через Минздрав — год! (П.А. Воробьев). Был создан отраслевой классификатор компонентов крови (П.А. Воробьев, В.М. Городецкий, И.К. Никитин), позже ГОСТ по клиническому применению компонентов крови (П.А. Воробьев, И.К. Никитин). Выпущено несколько книг по службе крови, в том числе впервые — сборник актуальных нормативных документов в этой сфере (П.А. Воробьев). Сейчас инструкцию отменили и переписали в угоду иностранным авторам, фактически убрав оттуда свежзамороженную плазму, что не позволило осуществлять массово активную терапию в тяжелых случаях COVID-19 и способствовало гибели немалого числа больных.

Академик А.И. Воробьев был неординарным человеком, ему принадлежит много интересных теоретических изысканий. Он создал и развил целые направления в медицине, не обо всем удалось сказать в кратком очерке. Отсутствие его имени в названии созданного им Гематологического научного центра, как бы он ни назывался в настоящее время, больше похоже на заговор и мелкое преступление его учеников.

#### **Информация об авторе/Information about the author**

*Воробьев Павел Андреевич* — д-р мед. наук, профессор, председатель правления Московского городского научного общества терапевтов

*Pavel A. Vorobyov* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chairman of the Board of the Moscow City Scientific Society of Therapists