ISSN 0023-2149
9 770023 214005

ISSN 0023-2149 (Print)
ISSN 2412-1339 (Online)

С.П. Боткин

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE (Russian Journal)

5–6
Том 99
2021

К статье Р.С. Султановой и соавт.

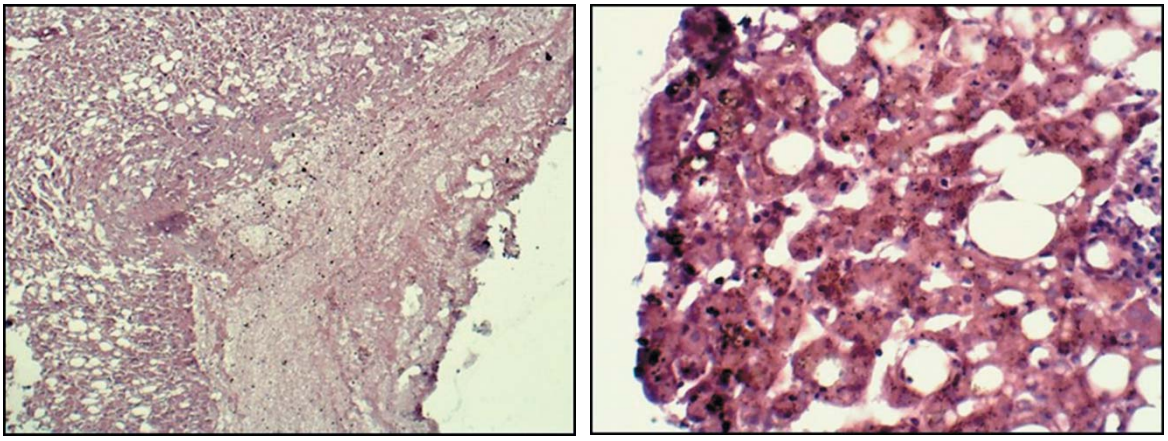


Рис. 1. Микрофото. Биоптат из зоны резекции печени с использованием электрохирургических технологий.

Обширные участки деструкции с карбонизацией тканей. Геморрагия, дезорганизация балочек паренхимы печени на фоне продуктивного гепатита и вакуольной дистрофии гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100

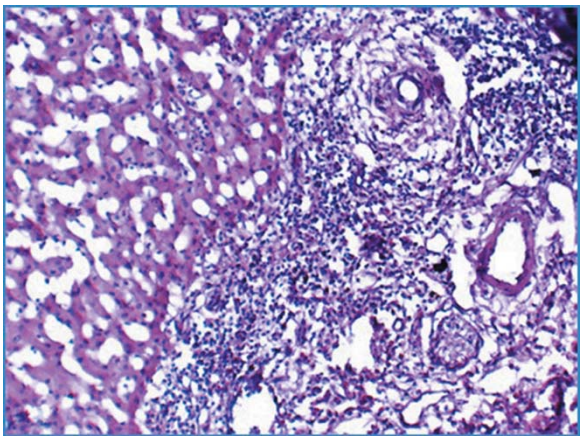


Рис. 2. Биоптат из резекционного края печени после использования электрохирургических технологий.

Выраженный перипортальный продуктивный гепатит и застойная эктазия синусоидов долек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200

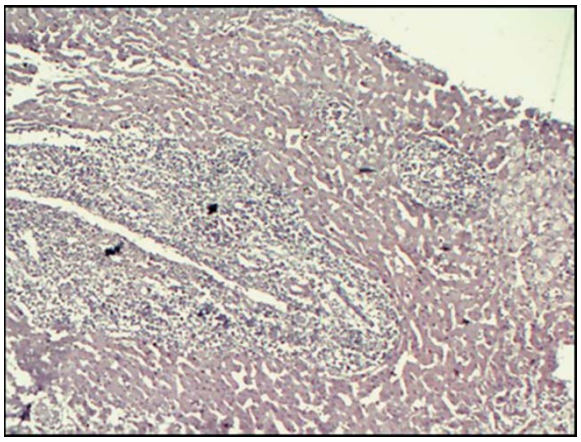


Рис. 3. Биоптат из резекционного края печени, где были использованы ультразвуковые технологии.

Слабовыраженная дезорганизация гепатоцеллюлярных балок на фоне хронического продуктивного интерстициального гепатита. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

Награжден дипломами
I степени в 1968, 1975, 1990 гг.,
почетной грамотой в 1995 г.,
знаком отличия «Золотой фонд
прессы» в 2006 г.

С 1995 г. журнал является
членом Европейской ассоциации
научных редакторов (EASE)

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

Зав. редакцией
О.А. Платова
e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:
e-mail: miapubl@mail.ru

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

ПОДПИСКА:
на полгода: индекс 71444;
годовая: индекс 27881
на электронную версию:
www.elibrary.ru
через Интернет:
www.pressa-rf.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88⅛.
Печать офсетная.
Печ. л. 10,0.
Усл. печ. л. 12,9.
Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2021 Том **99**, № **5–6**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В.Б. СИМОНЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН
Зам. главного редактора С.И. РАПОПОРТ — д-р мед. наук, проф.
Зам. главного редактора И.Н. БОКАРЕВ — д-р мед. наук, проф.
Отв. секретарь А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ — д-р мед. наук, проф.
Научный редактор П.А. ДУЛИН — д-р мед. наук, проф.

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.
Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук
Б.П. БОГОМОЛОВ — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН
Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.
Н.А. ЕФИМЕНКО — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН
В.Т. ИВАШКИН — д-р мед. наук, проф., акад. РАН
М.М. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.
Е.В. КРЮКОВ — д-р мед наук, проф., член-корр. РАН
К.В. ЛЯДОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН
И.В. МАЕВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН
С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.
Е.Л. НАСОНОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН
Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук
В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.
Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.
С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.
В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.
В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф.
А.Я. ФИСУН — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН
А.Ф. ЧЕРНОУСОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН
С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.
Ю.Л. ШЕВЧЕНКО — д-р мед. наук, проф., акад. РАН
А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.
Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.С. АЛЕКСАНДРОВ — д-р мед. наук (Москва)
Н.Н. БОРОВКОВ — д-р мед. наук, проф. (Н. Новгород)
А.Ю. ГАСПАРЯН — д-р медицины, ассоциированный проф. (Великобритания)
Э.Г. ГРИГОРЯН — д-р мед. наук, проф. (Ереван, Армения)
А.А. ДЕМИН — д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)
К.Л. ЗАПЛАТНИКОВ — д-р мед. наук (Нюрнберг, Германия)
А.А. ЗЫКОВА — канд. мед. наук (Москва)
В.Г. КУКЕС — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)
П.А. ЛЕБЕДЕВ — д-р мед. наук, проф. (Самара)
А.М. НОГАЛЛЕР — д-р мед. наук, проф. (Мюнхен, Германия)
Т.С. ПОЛЯТЫКИНА — д-р мед. наук, проф. (Иваново)
В.М. УСПЕНСКИЙ — д-р мед. наук, проф. (Москва)
Н.А. ЯИЦКИЙ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)
В.В. ЯКУСЕВИЧ — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

МОСКВА, «Медицинское информационное агентство», 2021

REGIONAL SOCIAL ORGANIZATION «ARTERIAL HYPERTENSION RESEARCH SOCIETY»

The journal was founded in 1920.

Since 1995 the journal is a member of the European Association of Science Editors

Publisher:
Medical Informational Agency

www.clinmedjournal.com

Editorial office:
O.A. Platova
e-mail: klin.med@mail.ru

Subscription via the Internet:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Subscription to the electronic version of the journal:
www.elibrary.ru

ISSN 0023-2149

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2021 Volume **99**, № **5–6**

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS
Deputy chief editor S.I. RAPOPORT — MD, PhD, DSc, prof.
Deputy chief editor I.N. Bokarev — MD, PhD, DSc, prof.
Executive secretary A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc, prof.
Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.
Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc
B.P. BOGOMOLOV — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS
N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc, prof.
N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS
V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS
M.M. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.
E.V. KRUKOV — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS
K.V. LYADOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS
I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS
S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.
E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS
Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc
V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.
G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.
S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc, prof.
Y.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.
V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.
A.Ya. FISUN — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS
A.F. CHERNOUSOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS
S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.
Yu.L. SHEVCHENKO — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS
A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.
E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

A.S. ALEKSANDROV — MD, PhD, DSc (Moscow)
N.N. BOROVKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhniy Novgorod)
A.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)
E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Erevan, Armenia)
A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)
K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)
A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)
V.G. KUKES — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow)
P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)
A.M. NOGALLER — MD, PhD, DSc, prof. (Munchen, Germany)
T.S. POLYATKINA — MD, PhD, DSc, prof. (Ivanovo)
V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)
N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St. Petersburg)
V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl')

MOSCOW, Medical Informational Agency, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры и лекции

Бокарев И.Н. Изучение гемокоагуляции у различных больных в течение 50 лет. Часть 3 **325**

Оригинальные исследования

Султанова Р.С., Меджидов Р.Т., Магомедова С.М. Современные подходы к лечению эхинококковой болезни **333**

Липницкий Е.М., Медкова Ю.С., Ахметгалиева Э.А., Борисова Д.Н. Роль микробиоты в развитии колоректального рака **339**

Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Кудрявцева М.Г., Варгина Т.С. Изменение суммарного зета-потенциала мембран эритроцитов у больных с артериальной гипертензией и ожирением **342**

Черных В.Г., Крайнюков П.Е., Симоненко А.В., Бондарева Н.В., Ефремов К.Н. Способ внутреннего дренирования серомы после аллопластики косой паховой грыжи **347**

Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г., Городецкий В.Р., Торгашина А.В., Шорникова Л.А., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Родионова Е.Б., Сафонова Т.Н., Гайдук И.В., Новиков А.А. Клинико-лабораторная характеристика лимфопролиферативных изменений при болезни Шегрена, ассоциированной с антицентромерными антителами **353**

В помощь практическому врачу

Столяр В.П., Крайнюков П.Е. Цифровая трансформация здравоохранения и повседневная деятельность врача-клинициста **361**

Заметки и наблюдения из практики

Ардашев В.Н., Наговицын А.В., Закарян Н.В., Донецкая О.П., Кубенский Г.Е., Молохоев Е.Б., Давтян А.Г., Леушина К.В., Панков А.С., Грачев Д.В. Инфаркт миокарда IV типа, ассоциированный с острым тромбозом стента в ранние сроки после реваскуляризации, у пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 **369**

Дискуссия

Широков Е.А. Взаимосвязь глобальных изменений биосферы планеты с экспансией вирусов и пандемией COVID-19 **375**

Reivews and lectures

Bokarev I.N. Hemocoagulation study in various patients over the past 50 years. Part 3 **325**

Original investigations

Sultanova R.S., Mejidov R.T., Magomedova S.M. Modern approaches to treatment of echinococcal diseases **333**

Lipnitsky E.M., Medkova Yu.S., Akhmetgalieva E.A., Borisova D.N. The correlation between intestinal microbiota and colorectal cancer **339**

Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Kudryavtseva M.G., Vargina T.S. Changes in the compound zeta potential of erythrocyte membranes in patients with arterial hypertension and obesity **342**

Chernykh V.G., Krainukov P.E., Simonenko A.V., Bondareva N.V., Efremov K.N. Method of internal drainage of seroma after hernioplasty **347**

Chaltsev B.D., Vasiliev V.I., Palshina S.G., Gorodetskiy V.R., Torgashina A.V., Shornikova L.A., Probatova N.A., Kokosadze N.V., Rodionova E.B., Safonova T.N., Gaiduk I.V., Novikov A.A. Clinical and laboratory characteristics of lymphoproliferative diseases in primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies **353**

Guidelines for practitioners

Stolyar V.P., Krainyukov P.E. Digital conversion in health care system and daily activities of a clinician **361**

Notes and observations from practice

Ardashev V.N., Nagovitsyn A.V., Zakaryan N.V., Donetskaya O.P., Kubenskiy G.E., Molokhoev E.B., Davtyan A.H., Leushina K.V., Pankov A.S., Grachev D.V. Type IV myocardial infarction associated with acute stent thrombosis in the early period after revascularization in a patient with new coronavirus infection COVID-19 **369**

Discussion

Shirokov E.A. Interrelation of global changes in the planet's biosphere with the expansion of viruses and the COVID-19 pandemic **375**

Назаренко Г.Б. Качество оказания медицинской помощи в России ***383***

История медицины

Шептулин А.А. Разработка методологии клинического диагноза и прогноза в трудах В.Х. Василенко ***388***

Кнопов М.Ш. Владимир Филиппович Зеленин — основоположник клинической электрокардиографии (к 140-летию со дня рождения) ***392***

Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Меркушев И.А. Архитекторы Медико-хирургической академии. Строительство комплекса Сухопутного и Морского госпиталей по генеральному проекту Доминико Трезини ***395***

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Константин Михайлович Лисицын — видный военно-полевой хирург (к 100-летию со дня рождения) ***400***

Рецензия

Заславская Р.М. Бродский В.Я. Околочасовые сигналы, метаболизм, функции, прямые межклеточные взаимодействия ***403***

Nazarenko G.B. Quality of medical care in Russia

History of medicine

Sheptulin A.A. Development of the methodology of clinical diagnosis and prognosis in the works of V.Kh. Vasilenko

Knopov M.Sh. Vladimir Filippovich Zelenin — the founder of clinical electrocardiography (to the 140th anniversary of the scientist)

Simonenko V.B., Abashin V.G., Merkushev I.A. Architects of the Medical and Surgical Academy. Construction of the land-forces and naval hospital complex according to Dominiko Trezini's project

Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Konstantin Mikhailovich Lisitsyn — an outstanding military field surgeon (to the 100th anniversary of the birth)

Reviews

Zaslavskaya R.M. Brodsky V.Ya. Near-hourly signals, metabolism, functions, direct intercellular interactions

Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 3.1.4, 3.1.6, 3.1.9, 3.1.12, 3.1.13, 3.1.15, 3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.22, 3.1.24, 3.1.25, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3 1 32, 3.1.33, 3.2.3, 3.3.3, 3.3.4, 3.3.6, 3.3.8

ISSN 0023-2149. Клин. мед. 2021. Том 99. № 5–6. С. 321–404.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя

© ООО «Медицинское информационное агентство», 2021

Обзоры и лекции

© БОКАРЕВ И.Н., 2021

Бокарев И.Н.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У РАЗЛИЧНЫХ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ 50 ЛЕТ. ЧАСТЬ 3

Всероссийская ассоциация тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

Для цитирования: Бокарев И.Н. Изучение гемокоагуляции у различных больных в течение 50 лет. Часть 3. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):325–332. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-325-332

Для корреспонденции: Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, профессор; e-mail: bokarevin@yandex.ru

Bokarev I.N.

HEMOCOAGULATION STUDY IN VARIOUS PATIENTS OVER A PERIOD OF 50 YEARS. PART 3

Russian Association on Thrombosis, Bleeding and Vascular Pathology A. Schmidt–B. Kudryashov, 129327, Moscow, Russia

For citation: Bokarev I.N. Hemocoagulation study in various patients over over a period of 50 years. Part 3. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(5–6):325–332. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-325-332

For correspondence: Igor N. Bokarev — MD, PhD, DSc, prof; e-mail: bokarevin@yandex.ru

Received 15.02.2021

В этой статье хочу рассказать о том, как я работал над изучением лекарственных препаратов, препятствующих образованию тромбов и растворяющих тромбы, уже образовавшиеся. Началось это с самого начала моей научной деятельности. Руководитель студенческого кружка на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова доцент Вадим Семенович Смоленский разрешил мне заниматься вопросами свертывания крови и отвел в биохимическую лабораторию госпитальной терапевтической клиники. Там он передал меня Саре Рафаиловне Белоус, которая в этой лаборатории отвечала за исследования свертывания крови, т.е. определяла протромбин и фибриноген. Сара Рафаиловна прикрепила меня к лаборантке, которая занималась определением протромбина, для обучения этому методу, с чем я быстро справился.

Откуда-то С.Р. Белоус получила информацию, что о свертывании крови можно судить по показателям метода «Тромботест», который предложил француз Hita. Мне предложили освоить эту методику и сравнить ее показатели с данными протромбинового времени. Протромбиновое время тогда определялось только у тех больных, которые принимали оральные антикоагулянты. Поэтому я сразу стал изучать и влияние этих лекарств (дикумарина, неодикумарина, пелентана) на показатели «Тромботеста». Так как для «Тромботеста» и исследований протромбина использовалась одна и та же кровь, то их сравнение было объективным. Изучив истории болезни обследованных больных и сопоставив полученные результаты, обнаружил, что они очень часто не совпадают. Полагая, что «Тромботест» более точный метод, я написал статью под названием «Не верь протромбину» и послал ее на конкурс научных студенческих работ. Это было в 1963 г. Так я впервые близко соприкоснулся с противотромботической терапией.

Несколько лет спустя, когда я уже закончил и клиническую ординатуру, и аспирантуру, защитил свою кандидатскую диссертацию и был назначен заведующим гематологическим отделением госпитальной терапевтической клиники, В.С. Смоленский, ставший директором клиники после смерти А.Л. Мясникова, дал мне задание писать книгу о противотромботической терапии. Тоненькая книга «Антикоагулянтная и тромболитическая терапия в клинике внутренних болезней», объемом в 72 страницы, была опубликована в 1972 г. [1]. После этого я уже активно стал заниматься вопросами контроля антикоагулянтной терапии, в том числе в Лейпциге, в лаборатории знаменитого Эберхарда Перлика, который возглавлял клинику П. Моравица, оживившего теорию А. Шмидта. Видел там, как «кровоточат» пациенты, принимающие антикоагулянты. Изучение этой проблемы привело к написанию статьи «Сравнительная оценка современных методов контроля за терапией антикоагулянтами непрямого действия больных инфарктом миокарда», которую мы опубликовали вместе с Ю.А. Буниным в 1973 г. [2]. О лечении оральными антикоагулянтами мы вместе с В.А. Люсовым писали и в своей книге «Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней», опубликованной издательством «Медицина» в 1976 г. [3].

Лечение больных оральными антикоагулянтами, которое началось в клинике Мэйо еще в 1941 г. (этими препаратами лечили президента США Д. Эйзенхауэра), продолжало оставаться сложным и всегда было сопряжено с множеством проблем. Главной из них была сложность контроля за степенью гипокоагуляции, при сильной выраженности которой развивались кровотечения, а при

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-325-332

слабой — повышался риск тромбозов. Зная точки приложения антивитаминов К, которые угнетали факторы протромбинового комплекса (II, VII, IX, X), мы пытались оценить эффективность их действия по уровню фактора X. Его определяли с помощью хромогенных субстратов, любезно предоставленных нам шведской фирмой KABI-Diagnostika. Результаты этой работы были опубликованы в 1982 г. [4].

В ходе изучения данного вопроса было выяснено, что тромбопластин, который применяется при определении протромбинового времени, бывает различным, так как выпускается многими фирмами по неодинаковым технологиям. Мы предприняли попытку стандартизации применяемых в нашей стране тромбопластинов для определения оптимального уровня гипокоагуляции при лечении антивитаминами К, опубликовав затем данные своего опыта [5].

Также мы пытались контролировать действие оральных антикоагулянтов, определяя уровень антитромбина III [6], сделали доклад об использовании хромогенного субстрата 2237 в контроле за длительным лечением антивитаминами К на Международном конгресс по тромбозу и гемостазу в Нью-Йорке в 1983 г. [7]. Обобщая свое понимание применения антивитаминов К, опубликовали в журнале «Клиническая медицина» в 1984 г. статью «Антикоагулянтная терапия антивитаминами К» [8]. Тогда же Министерством здравоохранения нашей страны были опубликованы подготовленные нами «Методические указания по клиническим испытаниям новых противотромботических лекарственных средств» [9]. Наш материал о применении антикоагулянтов в лечении внутрисосудистых тромбозов вошел в книгу Е.И. Чазова «Тромбозы и тромболизис», которую он издал на английском языке в Нью-Йорке и Лондоне [10]. Также был сделан доклад об антитромботическом эффекте оральных антикоагулянтов на Дунайской лиге по борьбе с тромбозами в венгерском городе Печ в 1990 г. [11]. И в следующем году на Всесоюзной конференции «Физиология и патология гемостаза», проходившей в Полтаве, доложили о современных проблемах контроля за терапией антивитаминами К [12]. К этому вопросу вернулись на V Всероссийском съезде кардиологов в Челябинске в 1996 г., представив сообщение о сложностях лабораторного контроля за применением антивитаминов К в кардиологии [13]. В конце тысячелетия, в 1999 г., в «Русском медицинском журнале» мы напомнили о том, что оральные антикоагулянты-антивитамины К применяются в медицине более полувека [14]. В этом же 1999 г. мы поделились своим опытом применения варфарина у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией [15], а в журнале «Клиническая лабораторная диагностика» вышла статья, посвященная возможностям лабораторной аналитики при лечении оральными антикоагулянтами вне лаборатории, ее выгодах и сложностях [16].

В то время для контроля за действием оральных антикоагулянтов уже стали применяться автоматизированные методы. Мы тоже их испытывали и сообщили о наших впечатлениях [17]. В эти годы вопросы контроля за терапией антивитаминами К в мире стали решаться принципиально. Английский ученый Леон Поллер (L. Poller) из Манчестера решил проанализировать и сравнить действие различных тромбопластинов, которых было создано великое множество. Он привлек и нас к этой работе. К сожалению, проблемы с отечественной таможней, которая проверяла наши образцы крови длительное время, не позволили нам эффективно сотрудничать с Манчестером. Тем не менее результаты работы Поллера увенчались успехом, и он решил вопрос контроля за действием оральных антикоагулянтов путем создания показателя МНО — Международного нормализованного отношения, который стал определяться во всем мире. Суть его довольно проста. Частное от деления показателя протромбинового времени пациента на показатель протромбинового времени здорового возводилось в степень индекса чувствительности тромбопластина, применяемого в конкретной лаборатории. Мы получили от Поллера всю информацию и стали пытаться внедрить определение МНО в практику лабораторий нашей страны. К сожалению, это оказалось не таким простым делом. Тогда я подключил к этому делу отечественную Академию проблем качества, президентом медицинского отделения которой являюсь до сих пор. Академия помогла нам связаться с британской организацией контроля качества, и она решила нам помочь. На деньги британского правительства мне удалось отправить в Англию делегацию наших врачей и лаборантов, которым был продемонстрирован опыт английской медицины в области применения оральных антикоагулянтов и контроля за их действием. О работе английских коллег детально написала моя сотрудница М.Б. Аксенова [18]. Интересно, что с британской стороны работу по внедрению МНО в отечественную практику возглавлял бывший британский министр здравоохранения. Нас принял министр здравоохранения Москвы А.П. Сельцовский, который дал команду о применении МНО в практику. Департамент здравоохранения правительства г. Москвы издал «Методические рекомендации о лечении оральными антикоагулянтами» под редакцией моей и главного терапевта Москвы Л.Б. Лазебника [19].

В то же время применение антивитаминов К сопровождалось множеством сложностей. Это объясняется «узостью» терапевтического окна, зависимостью от приема пищи, генетическими особенностями пациента, а также необходимостью постоянного контроля показателей МНО. Все это заставляло проводить поиск новых лекарственных средств, которые бы были лишены этих недостатков. Исследования велись с целью создания молекулярных структур, способных влиять на такие основные звенья образования тромбов, как генерация тромбина и активация фактора X. Теоретически преимущества блокады активированного X фактора (Xa) состояли в том, что ингибирование одной его молекулы предотвращало появление более тысячи молекул фактора IIa, т.е. тромбина.

В начале XXI века были созданы новые оральные антикоагулянты, которые смогли конкурировать с варфарином. Такими препаратами стали дабигатран, инги-

бирующий тромбин, а также апиксабан и ривароксабан, блокирующие фактор Ха.

О создании и применении ривароксабана, полученного компанией Bayer, который действовал при приеме внутрь, имел широкое терапевтическое окно и не требовал рутинного лабораторного контроля, была получена серьезная информация. В 2008 г. ривароксабан стал первым в мире препаратом такого типа, который получил разрешение для клинического применения.

Мы изучили его возможности для лечения больных с острым коронарным синдромом и в 2015 г. опубликовали статью в «Российском кардиологическом журнале» [20]. Наша работа по изучению и применению оральных антикоагулянтов закончилась изданием трех книг. В 2009 г. были изданы «Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике», за которую Российская академия наук наградила авторский коллектив премией им. А.Л. Мясникова [21]. В 2011 г. вышла в свет книга «Применение варфарина в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозов» [22]. А уже в 2019 и 2021 гг. была опубликована книга «Оральные антикоагулянты» [22].

Работал я и с гепарином. В 1975 г. получил возможность съездить к создателю гепарина Эрике Йорпесу в Каролинский институт в Стокгольме. К сожалению, в живых его не застал, о чем до оформления поездки мы не знали. Но с его учениками Биргером и Маргаретой Бломбеками мы стали большими друзьями.

Лечить нефракционированным гепарином я начал уже в первые дни своей врачебной практики. Помню, как мы еще вводили гепарин внутримышечно, так же как и пенициллин, нередко получали абсцессы в области ягодиц. Лишь потом перешли на внутривенные и подкожные введения.

Моей первой печатной работой о действии гепарина стала информация в 1975 г. о применении гепарина для лечения больных острыми пневмониями при остром отравлении [24]. В 1976 г. материал был опубликован в журнале «Советская медицина» [25]. Работа была проведена вместе в В.Г. Ананченко, который лечил больных в центре отравлений Института им. Н.В. Склифосовского. Гепарин помогал выздоравливать таким больным. Совместно с педиатрами, сотрудниками детской клиники Первого Московского медицинского института мы изучали эффект гепарина при лечении волчаночного нефротического синдрома у детей [26]. Введение гепарина в дозе 150–400 ЕД на килограмм веса дважды в сутки в течение 2–9 нед. проводилось на фоне использования иммунодепрессантов и давало возможность уменьшать дозировку последних.

Мы изучали возможности лабораторных методов контроля за терапией гепарином [27]. После того как в Лондоне доктор В. Каккар (V. Kakkar) показал эффективность профилактики послеоперационных венозных тромбозов применением малых доз гепарина и опубликовал статью в журнале Lancet, в мире начались поиски методов контроля гепаринотерапии. С Каккаром эти вопросы я обсуждал лично. Нами была проведена работа по оценке информативности коагулографических показателей при профилактике послеоперационных тромбоэмболий малыми дозами гепарина [28]. Изучали возможности контроля за лечением малыми дозами гепарина и с помощью хромогенных субстратов [29]. К сожалению, эффективного метода контроля обнаружить не удалось.

Наши немецкие коллеги из Эрфурта предложили изучить противотромботический эффект малых доз гепарина в его сочетании с антиадренергическим средством дигитамином, влияющим на состояние сосудистой стенки. Они даже обеспечили нас этим препаратом. Мы проводили профилактику послеоперационных венозных тромбозов нижних конечностей у онкологических больных с помощью дигитамина и сочетанием дигитамина с малыми дозами гепарина в онкологическом научном центре [31]. Результатом комбинации малых доз гепарина с дигитамином было повышение эффективности лечения.

В эти годы в терапии гепарином произошли серьезные изменения. В 1975 г. английский биохимик D. Thomas провел электрофоретический анализ гепарина и обнаружил, что это вещество очень неоднородно по своей химической структуре. Было выявлено существование множества фракций гепаринов, отличающихся по своему молекулярному весу, который определяется длиной мукополисахаридной цепочки и колеблется от 2000 до 30 000 ЕД Дальтона. При этом определили важный факт — низкомолекулярные гепарины ингибируют фактор Ха, а крупномолекулярные — влияют на тромбин. В связи с этим было решено создавать специальные лекарственные препараты — гепарины с низким молекулярным весом, которые, по мнению инициаторов этой идеи, должны были бы ингибировать фактор Ха и только за счет этого препятствовать образованию тромбина и формированию фибрина. Так как низкомолекулярные гепарины не оказывали какого-либо влияния на АЧТВ, то предполагалось, что при этом будет уменьшена частота такого осложнения гепаринотерапии, как геморрагия, а противотромботическое действие препарата будет максимальным. Я был свидетелем того, как мой друг Тревор Барроклиф (T.W. Barrowcliffe) вместе группой коллег создали один из первых низкомолекулярных гепаринов. При этом они убеждали меня в том, что их препарат никогда не будет вызывать кровоточивость, в чем я им упорно возражал.

Первый низкомолекулярный гепарин был создан институтом Choay и получил название nadroparin (надропарин). Он стал выпускаться компанией Sanofi («Санофи-Синтелабо») под наименованием Фраксипарин (1985). Вслед за ним компания KABI создала свой низкомолекулярный гепарин — dalteparin (Фрагмин), затем Rhone-Poulenc-Rorer выпустила enoxaparin, известный у нас под названием Клексан.

Создание низкомолекулярных гепаринов явилось определенным достижением современной медицины. Будучи немного эффективнее нефракционированных гепаринов, они значительно реже вызывают гепарин-индуцированные тромбоцитопении, меньше способствуют развитию остеопороза. Появление этих лекарственных средств существенно расширило возможности врачей. Удобство их применения — одно-, двухразовое подкожное введение препарата и отсутствие необходи-

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-325-332

мости лабораторного контроля — является большим преимуществом низкомолекулярных гепаринов перед нефракционированными гепаринами. Но, к сожалению, как я и предполагал, геморрагические осложнения при лечении низкомолекулярными гепаринами встречаются почти так же часто, как и при терапии гепаринами нефракционированными.

Свой опыт применения низкомолекулярных гепаринов мы получили, когда назначили Фраксипарин больным с кожными ангиитами. При этом сравнение его действия с нефракционированным гепарином выявило преимущества Фраксипарина, который проявлял пролонгированный эффект, хорошо переносился пациентами и не требовал лабораторного контроля. Результаты применения этого препарата мы опубликовали в нашей стране [31] и доложили на Всемирном конгрессе тромбоза и гемостаза в 1991 г. Также мы изучали эффективность применения низкомолекулярного гепарина — Кливарина у больных ИБС и геморрагическим васкулитом [32]. Опыт изучения лечения гепаринами я завершил написанием отдельной статьи «Достижения и эволюция гепаринотерапии» [33].

Также немного занимался я и антиагрегантами. Хочу отметить, что моим другом был создатель агрегометра Джон О'Брайен. В 1976 г. в Эрфуртской медицинской академии под руководством профессора Ф. Марквардта был создан микрокристаллический препарат ацетилсалициловой кислоты под названием Микристин. В таблетке препарата микрокристаллы были помещены на специальную решетку из поливинилацетата. Изучив свойства этого препарата в эксперименте, немецкие коллеги предложили нам провести совместное исследование Микристина в лечении больных. Это нами было осуществлено при лечении больных ангинозной формой ишемической болезни сердца. Было установлено, что Микристин ингибировал секреторную активность тромбоцитов и снижал их коагуляционные свойства, а также удлинял время кровотечения. Лечение Микристином вызывало антиангинальный эффект и увеличивало толерантность к физической нагрузке. Рекомендовано было применять Микристин у больных с прогрессирующей стенокардией напряжения и стенокардией покоя, начиная прием с 20 мг на килограмм, увеличивая дозировку до 40 мг на килограмм. Результаты проведенных исследований были опубликованы и в нашей стране, в том числе в журналах «Советская медицина» и «Кардиология» [34–36], и за рубежом [37]. Изучали мы и возможность применения растворимой формы ацетилсалициловой кислоты — Аспелизина — для парентерального введения [38].

Роль тромбоцитов в развитии артериальных ишемий была точно установлена, и стали активно создаваться препараты, угнетающие функции тромбоцитов. Одним из первых после ацетилсалициловой кислоты был создан тиклопедин, получивший коммерческое название Тиклид. Благодаря тому, что наш коллектив уже стал широко известным, фирма предоставила нам Тиклид для клинических исследований. Мы изучили применение препарата при лечении больных с ишемической болезнью, диабетической микроангиопатией и попытались оценить его эффективность и возможности лабораторного контроля за действием [38–40]. Исследовали эффективность сочетания Тиклида с Диабетоном для коррекции хронического внутрисосудистого микросвертывания крови у больных сахарным диабетом [41], а также комбинации Тиклида с ацетилсалициловой кислотой [42]. В ходе нашей работы с Тиклидом было выявлено, что этот препарат способен вызывать гранулоцитопении. При этом одна из наших больных погибла. О случившемся я письменно сообщил компании-производителю. Она правильно отреагировала и создала новый препарат аналогичного действия, который получил название клопидогрел (коммерческое название — Плавикс).

Почти в это же время было обнаружено, что противоподагрический препарат сульфинпиразон обладает способностью влиять на циклогеназу тромбоцитов, подавляя их агрегационные свойства. Работы по изучению влияния сульфинпиразона, получившего название Антуран, по профилактике повторных инфарктов миокарда и нестабильной стенокардии, а также на летальность лиц, перенесших инфаркт миокарда, были выполнены вместе с моим аспирантом В.В. Птушкиным [44, 45]. Их результаты были доложены на Всесоюзном съезде терапевтов. Мы показали, что применение Антурана в течение года после перенесенного инфаркта миокарда приводит к уменьшению числа повторных инфарктов, случаев нестабильной стенокардии, а также ишемических поражений мозга. Об этом было сообщено в иностранной литературе [46–48]. При этом каждый из перечисленных антикоагулянтов, которыми я занимался и о которых уже написал, имеет и определенные недостатки. Это является причиной постоянных поисков нового, лучшего антикоагулянта. Одним из таких должен был стать гирудин, производимый пиявками.

Гирудин был одной из тех причин, которая дала мне возможность посетить германский город Эрфурт, где профессор фармакологии и токсикологии Эрфуртской медицинской академии Фриц Марквардт определил молекулярную структуру этого антикоагулянта. Клиническое применение гирудина осуществил тамошний профессор Г. Фогель. Я изучил гирудин и его применение в Эрфурте и получил этот препарат в нашу клинику.

Клинические изучения антикоагулянтов в мировой практике показали, что гирудин может применяться только при развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Наши наблюдения за тысячами больных, лечившихся гепаринами, не обнаружили таковых. Вот почему своего личного опыта применения гирудина мы не получили. Но мир не стоял на месте. После того как английский врач Х.А. Рид обнаружил способность яда малайского щитомордика вызвать кровоточивость, в этом яде был обнаружен гликопротеин, действующий на молекулу фибриногена необычным образом. В отличие от тромбина, этот гликопротеин отщеплял от фибриногена только фибринопептид А и не влиял на фибринопептид В. Формирующийся при этом фибрин был неполноценным и легко растворялся фибринолитической системой организма. Препарат был создан и получил на-

звание Арвин. Компания «Кноль» доверила нам его испытание, и свой небольшой опыт мы представили в отечественной и в иностранной литературе [49].

Большая работа была проделана по изучению и применению тромболитических препаратов. Благодаря именно тромболитикам я и стал заниматься свертыванием крови. В 1962 г. мой учитель Николай Романович Палеев рассказал мне, что его друг Евгений Иванович Чазов «растворяет тромбы». Действительно, созданный в нашей стране ученицей Б.А. Кудряшова Галиной Васильевной Андренко тромболитик фибринолизин я стал применять уже на первом году своей клинической ординатуры в госпитальной терапевтической клинике. Помню, как назначение фибринолизина одному больному, у которого внезапно возникла боль в ноге, исчез пульс на большеберцовой и подколенной артериях и появилась резкая бледность кожи, вернуло и цвет кожи, и пульс, и сняло боль. Это было чудо.

Через короткое время в нашей стране появились зарубежные тромболитики — стрептокиназа и кабикиназа. Мне было поручено определять их эффективность лабораторными методами. Но после того, как были сформулированы мои предложения о лечении различных заболеваний путем регуляции внутрисосудистого свертывания крови, я предложил моим сотрудникам изучить возможности применения фибринолизина для лечения больных ревматоидным артритом [50] и у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [51]. Фибринолизин вводился как внутривенно, так и ингаляционно. Больным ревматоидным артритом, у которых преобладали пролиферативные изменения, фибринолизин вводился внутривенно по 20 000 ЕД в день в течение 10 дней. Это привело к улучшению состояния у 13 из 15 больных [52]. На этом применение тромболитиков для лечения болезней при отсутствии явных тромбозов пока завершилось.

Вместе с нашим немецким коллегой Х.П. Клекингом мы проанализировали фармакологические основы тромболитической терапии и написали об этом в «Клинической медицине» [53]. Тромболитическая терапия в нашей стране стала пополняться новыми отечественными тромболитиками, которые стали заменять эффективный, проверенный, но раскритикованный недоброжелателями фибринолизин.

В Минске с помощью немецких коллег была создана отечественная стрептокиназа, которая получила название Целиаза. Мы принимали участие в исследовании по ее применению [54]. Изучали влияние урокиназы (Ренокиназы) при лечении больных острым инфарктом миокарда [55–58]. Особенно активно я стал работать по изучению тромболитиков, когда стал заведующим кафедрой госпитальной терапии для субординаторов, которая располагалась на базе скоропомощной 20-й клинической больницы. Поток пациентов с инфарктами миокарда был столь большим, что наш опыт применения тромболитиков превысил 1000 больных. Мы сравнивали влияние фибринолизина и препаратов стрептокиназы на течение и прогноз острого инфаркта миокарда, результаты этой работы опубликовали в «Клинической медицине» [59] и доложили на международном конгрессе [60]. Изучили влияние тромболитической терапии на смертность от инфаркта миокарда в различных возрастных группах [61]. Пришлось наблюдать и осложнения тромболитической терапии, которые выражались в развитии аритмий, возникающих сразу же после успешного тромболизиса. Нам удалось разработать пути предотвращения этих аритмий, о чем мы также информировали медицинскую общественность [62–64].

Пролечив такое большое количество больных и применяя самые различные тромболитики — стрептокиназу, тканевой активатор плазминогена, фибринолизин, урокиназу, мы показали, что любой тромболитик улучшает прогноз при лечении больных инфарктом миокарда. Это улучшение не зависит от возраста больных, но зависит от времени начала введения тромболитика.

Самым главным достижением в нашей работе по применению тромболитических средств при лечении больных инфарктом миокарда стало создание метода «быстрого тромболизиса» [65]. Причина его появления была такова. Рекомендовалось применять стрептокиназу в дозе 1,5 миллиона единиц и вводить тромболитик не быстрее, чем за 90 мин. Больных поступало много, стрептокиназы было мало. И мы попробовали вводить больным половинную дозу — 750 000 ЕД. Лечение было эффективным. Потом мы понаблюдали за результатами более быстрого введения препарата, постепенно его ускоряя. Результат тоже был хорошим. И мы дошли до того, что стали вводить стрептокиназу больным инфарктом миокарда за 5–7 мин. О применяемом методе мы доложили на конгрессах в нашей стране и за рубежом. Наше сообщение было опубликовано даже в журнале Американской коллегии кардиологов [66, 67].

Как обычно бывает, нашлись люди, которые не поверили нашим данным. Пришлось провести еще большую работу в этом направлении. Моя аспирантка Н.Ю. Гнездилова проанализировала лечение 125 больных острым инфарктом миокарда, которым проводилась тромболитическая терапия. 60 больных получали стрептокиназу в дозе 750 000 ЕД, которая вводилась струйно в течение 5–7 мин. 65 больных поучали стрептокиназу в дозе 1,5 миллиона единиц, вводившуюся капельно в течение 90 мин. Результаты показали, что «быстрый тромболизис» не уступает традиционному методу. Было отмечено, что у больных после «быстрого тромболизиса» было более выраженное восстановление сегмента *ST*, а реперфузионные аритмии возникали реже. Ученый совет диссертацию Н.Ю. Гнездиловой одобрил единогласно [68, 69]. О проблемах тромболитической терапии я написал целую главу вместе с А.М. Братчиком в его книге.

Кроме работы с препаратами, направленными на лечение и предупреждение тромбозов, мне пришлось заниматься также диагностикой и лечением геморрагий. Вместе с П.С. Грибаускасом мы проанализировали вопросы лабораторной диагностики геморрагических состояний, посвятив им раздел в книге «Геморрагические диатезы» [70]. В журнале «Лабораторное дело» была опубликована статья о современных подходах к диагностике геморрагических диатезов [71]. Я проанализировал состояние вопроса об этой патологии, а также тромбоцитопениях и их

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-325-332

лечении и изложил свои представления в ряде выпусков журнала «Клиническая медицина» [72–74]. Я принимал участие в испытаниях гемостатической активности отечественного препарата этамизилата, который влиял и на продукцию тромбоцитов, и на их адгезивные и агрегационные свойства. Препарат был действительно эффективен [75].

Думаю, что сделал важную работу, когда собрал коллектив из ведущих ученых нашей страны, который смог создать методические рекомендации «Лабораторные методы исследования системы свертывания крови». Они вышли от имени Всероссийской ассоциации тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова и Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики. Мне довелось быть и автором, и редактором рекомендаций вместе с президентом РАМЛД Д.Б. Сапрыгиным [78].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокарев И.Н. Антикоагболезней. Москва, 1972. [Bokarev I.N. Anticoagulant and thrombolyулянтная и тромболитическая терапия в клинике внутренних tic drugs in internal medicine. Moscow, 1972. (in Russian)]
2. Бокарев И.Н., Бунин В.А. Сравнительная оценка современных методов контроля за терапией антикоагулянтами непрямого действия больных инфарктом миокарда. В кн. Ишемическая болезнь сердца. Сборник научных работ 1 ММИ. Москва, 1973. [Bokarev I.N., Bunin V.A. Comparison of modern laboratory methods for control of indirect anticoagulant drugs at myocardial infarct patients. In Book Ischemic disease of the heart. Collection of scientific works 1 Medical institute. Moscow, 1973. (in Russian)]
3. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бокарев И.Н. Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. Москва, Медицина, 1976. [Lusov V.A., Belousov Y.B., Bokarev I.N. Thrombosis and bleeding treatment in internal medicine. Moscow, Medizina, 1976. (in Russian)]
4. Бокарев И.Н., Бергрен Э. и др. Определение фактора X с помощью хромогенных субстратов, как метод контроля за лечением антивитаминами К. В кн. II Всесоюзная конференция «Противотромботическая терапия в клинической практике». Москва, 1982:97. [Bokarev I.N., Bergren E. et al. Factor X detection with th help of chromogenic subsrates as the method of control after antivitamins K treatment. In book Antithrombotic treatment in Clinical practice. Moscow, 1982:97. (in Russian)]
5. Кабаева Е.В., Торик Ж.Н., Бокарев И.Н., Дынкина И.М. Опыт стандартизации тромбопластинов и определение оптимального уровня гипокоагуляции при лечении антивитаминами К. В кн.: II Всесоюзная конференция «Противотромботическая терапия в клинической практике». Москва, 1982:100. [Kabaeva E.V., Torik Z.N., Bokarev I.N., Dynkina I.M. Experience of thromboplastins standartisation and finding of the optimal hypocoagulation at the antivitamins K treatment. In book Second national Conference Antithrombotic treatment in Clinical practice. Moscow, 1982:100. (in Russian)]
6. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В. Значимость определения антитромбина III при лечении антивитаминами К. В кн. Поражения сосуд. стенки и гемостаз. Москва, 1983. [Bokarev I.N., Kabaeva E.V. Importance of Antithrombin III detection at antivitamins K treatment. In book Vessels wall defeat and haemostasis. Moscow, 1983. (in Russian)]
7. Бокарев И.Н., Кузнецов В.С. и др. Использование хромогенного субстрата 2237 в контроле за длительным лечением антивитаминами К. В кн. Тромбоз и гемостаз. Тезисы IX Межд. конгресса ISTH. 0435 (англ.). Штутгарт–Нью-Йорк. 1983. [Bokarev I.N., Kuznethov V.S. et al. Utilisation of the of chromogenic subsrates2237 at the control after antivitamins K treatment. In: Thrombosis and haemostasis, ISTH. 0435. Stuttgart-NY. 1983. (in Russian)]
8. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В. Антикоагулянтная терапия антивитаминами К. *Клиническая медицина*, 1984;1:18–24. [Bokarev I.N., Kabaeva E.V Anticoagulant treatment by antivitamins K. *Klinicheskaya meditsina*. 1984;1:18–24. (in Russian)]
9. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В., Привалова Е.В., Яровая Л.Д, Серегина М.В. Методические указания по клиническим испытаниям новых противотромботических лекарственных средств. В кн. МЗ СССР Управление по внедрению новых лек. средств и мед. техники. Москва, 1985. [Bokarev I.N., Kabaeva E.V., Privalova E.V. et al. Methodical Instructionon on the tests of the new antithrombotic drugs. In book Ministry of Health. Department of new drugs and technology. Moscow, 1985. (in Russian)]
10. Komarov F.I., Bokarev I.N., Kabaeva E.V. Prospects of using antivitamins K in treatment of intravascular thrombosis. In: Thrombosis and Thrombolysis ed E.I. Chazov. Consultants Buro. NY-London, 1987:223–235.
11. Bokarev I.N., Kabaeva E.V. et al. Oral anticoagulants and prediction of their antithrombic effect. In book 7th meeting of the Danubian League against Thrombosis and haemorragic disorders. Hungary. 1990:25.
12. Бокарев И.Н. и др. Современные проблемы контроля за терапией антивитаминами К. В кн. Физиология и патология гемостаза. Сб. тезисов Всесоюзной конференции. Полтава, 1991:20. [Bokarev I.N. et al. Modern problems at the conrol after antivitamins K treatment. In: Physiology and pathology of haemostasis. Poltava, 1991:20. (in Russian)]
13. Бокарев И.Н. и др. Антивитамины К в кардиологии. Сложности лабораторного контроля. В кн.: Тезисы докладов. V Всеросс. съезд кардиол. Челябинск, изд. ВНОК, 1996:89–90. [Bokarev I.N. et al. Antivitamins K in cardiology. Difficulty in laboratory control. In book- Fifth National Congress of cardiology. Chelyabinsk,1996:89–90. (in Russian)]
14. Бокарев И.Н. и др. Оральные антикоагулянты-антивитамины К. Более полувека в медицине. *Русский медицинский журнал.* 1999;1(85):7–12. [Bokarev I.N. et al. Oral anticoagulants-antivitamins K/More than 50 years in medicine. *Russian medical journal*. 1999;1(85):7–12. (in Russian)]
15. Бокарев И.Н., Козлова Т.В., Гнездилова Н.Ю. Применение варфарина у больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. В кн.: Атеротромбоз — проблема современности. Сборник материалов международной научной конференции. Москва, Изд. Асс. тромб. геморр. патологии сосудистой стенки, 1999:3. [Bokarev I.N., Kozlova T.V., Gnezdilova N.Y. Application of varfarin at myocardial infarction and unstable anginas patients. In book Atheral trombos — modern problem. Collection of international conference reports. Moscow, 1999:3. (in Russian)]
16. Бокарев И.Н. Лабораторная аналитика вне лаборатории: возможности, выгоды, опасения. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1999;10:17. [Bokarev I.N. Laboratory analytics out of laboratory. Possibility, advantage and fear. *Clinical laboratory diagnostics.* 1999;10:17. (in Russian)]
17. Бокарев И.Н., Козлова Т.В., Гнездилова Н.Ю. Автоматизированный контроль антикоагулянтной терапии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1999;10:17. [Bokarev I.N., Kozlova T.V., Gnezdilova N.Y. Automatic control of the anticoagulant treatment. *Clinical laboratory diagnostics.* 1999;10:17. (in Russian)]
18. Аксенова М.Б. Оральные антикоагулянты в Великобритании. *Клинический опыт «двадцатки».* 2002;3:31–33. [Axenova M.B. Oral anticoagulants in Great Britain. *Clinical experience of hospital Twentys.* 2002;3:31–33. (in Russian)]
19. Лечение оральными антикоагулянтами. Методические рекомендации под редакцией проф. Л.Б. Лазебника и проф. И.Н. Бокарева. Москва, Издатель Е. Разумова, 2003. [Treatment by Oral anticoagulants. Methodical instruction. Ed. Lasebnik L.B. Bokarev I.N. Moscow, 2002. (Iin Russian)]
20. Бокарев И.Н., Голубь А.В. Новый подход в антитромботическом лечении больных острым коронарным синдромом с применением ривароксабана. *Российский кардиологический журнал.* 2015;7:110–115. [Bokarev I.N., Golub A.V. New approach in antithrombotic treatment of acute coronary syndrome patients with rivaroxaban. *Russian journal of cardiology.* 2015;7:110–115. (in Russian)]
21. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. Москва, Издательство МИА, 2009. [Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and antithrombotoc treatment. Moscow, MIA, 2009. (in Russian)]
22. Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Применение Варфарина в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозов. Москва, 2011. [Bokarev I.N., Kozlova T.V. Application of Varfarin in treatment and prevention of arterial and venous thrombosis. Moscow, 2011. (in Russian)]
23. Попова Л.В., Кондратьева Т.Б., Козлова Т.В., Бокарев И.Н. Оральные антикоагулянты. Москва, Издательство МИА, 2021.

[Popova L.V., Kozlova T.V., Bokarev I.N. Oral anticoagulant. Moscow, MIA, 2021. (in Russian)]

24. Ананченко В.Г., Бокарев И.Н. Применение гепарина для лечения больных острыми пневмониями при остром отравлении. В кн. Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. Москва, 1975. [Ananchenko V.G., Bokarev I.N. Application of heparin in treatment of acute pneumonia patient with poisoning. In book Theory and practice of clinical coagulation. Moscow, 1975. (in Russian)]
25. Ананченко В.Г., Бокарев И.Н. и др. Влияние гепаринотерапии на течение пневмоний при остром отравлении. *Советская медицина.* 1976;9. [Ananchenko V.G., Bokarev I.N. et al. Influence of heparin on the pneumonia during acute poisoning. *Sovetskaya medizina.* 197;9. (in Russian)]
26. Попкова Г.К., Карташова В.И., Бокарев И.Н., Торик Ж.Н. Лечение гепарином волчаночного нефротического синдрома у детей. В кн.: Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. Москва, 1975. [Popkova G.K., Kartashova V.I., Bokarev I.N., Torik J.N. Heparin treatment of lupus nephrotic syndrome of children. In book Theory and practice of clinical coagulation. Moscow, 1975. (n Russian)]
27. Бокарев И.Н., Буторов В.Н., Кабаева Е.В. Современные методы контроля антикоагулянтной терапии гепарином и антиагрегантами. В кн. Диагностика и лечение ТЭЛА, Москва, 1980. [Bokarev I.N., Butorov V.N., Kabaeva E.V. Modern methods of control after anticoagulant therapy by heparin ans antiaggregans. In book Diadnosis and treanment if pulmonary embolism. Moscow, 1980. (in Russian)]
28. Гордеев П.С., Рябцев В.Г., Бокарев И.Н. и др. Информативность коагулографических показателей при профилактике послеоперационных тромбоэмболий малыми дозами гепарина. В кн. Тезисы II Всесоюзного съезда анестезиологов и реаниматологов. Красноярск, 1981. [Gordeev P.S., Rybzev V.G., Bokarev I.N. et al. Informativity of coagulographic data for the prevention of postoperative pulmonary embolism by low dosis of heparin. In: Second national congress of anesthesiology and reanimatology. Krasnoyarsk, 1981. (in Russian)]
29. Бокарев И.Н., Буторов В.Н. и др. Применение синтетических хромогенных субстратов в контроле за терапией малыми дозами гепарина. Leipzig, *Folia Haemat.* 1982;109(1):142–149. [Bokarev I.N., Butorov V.N. et al. Application of chromogenic substrates in control of low dosis heparin treatment. Leipzig, *Folia Haemat.* 1982;109(1):142–149. (in Russian)]
30. Павлова З.В., Марквардт Ф., Бокарев И.Н. и др. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов нижних конечностей у онкологических больных с помощью дигитамина и сочетания дигитамина с малыми дозами гепарина. В кн. Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении. (Сборник научных трудов). 1986:6–7. [Pavlova Z.V., Markwardt F., Bokarev I.N. et al. Prevention of postoperative venous thrombosis of legs by combination of low dosis heparin and digitamin. In book Antithrombotic treatment in clinical practice. Collection of scientific works. 1986:6–7. (in Russian)]
31. Бокарев И.Н., Иванов О.Л., Гурдус В.О., Яровая Л.Д. Низкомолекулярный гепарин в лечении кожных ангиитов. В кн. Физиология и патология гемостаза. Сб. тезисов Всесоюзной конференции. Полтава, 1991:112–113. [Bokarev I.N., Ivanov O.L., Gurdus V.O., Yarovaya L.D. Lowmolecular heparin in treatment of skin angiitis. In: Physiology and pathology of haemostasis. Collection of thesis. Poltava, 1991:112–113. (in Russian)]
32. Бокарев И.Н., Кондратьева Т.Б, Кабаева Е.В и др. Применение низкомолекулярного гепарина — кливарина у больных ИБС и геморрагическим васкулитом. В кн. Патология гемокоагуляции. Всеросс. Асс. тромб. гемор. пат. сос. Часть 1. Москва, 1995:72. [Bokarev I.N., Kondratieva T.B., Kabaeva E.V. et al. Application of lowmolecular heparin klexan at Coronary artery disease patients and hemorrhagic vasculitis. In book Pathology of haemocoagulation. Moscow, 1995:72. (in Russian)]
33. Бокарев И.Н. Достижения и эволюция гепаринотерапии. *Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов.* 2003;3:4–14. [Bokarev I.N. Progress and evolution of heparintherapy. *Thrombosis, bleeding and vessel diseases.* 2003;3:4–14. (in Russian)]
34. Бокарев И.Н., Александрова Н.А. и др. Опыт лечения больных стенокардией препаратами ацетилсалициловой кислоты. В кн. Функциональные состояния тромбоцитов в норме и при патологических состояниях. Обнинск, 1976. [Bokarev I.N., Alexandrova N.A. et al. Experience of treatment angina pectoris patients with acetilsalicilic acids dgugs. In book Function of platelets in normal and pathology. Obninsk, 1976. (in Russian)]
35. Комаров Ф.И., Марквардт Ф., Бокарев И.Н., Александрова Н.А. и др. Лечение ишемической болезни сердца, препаратом микристин. *Советская медицина.* 1979;10. [Komarov F.I., Markwardt F., Bokarev I.N., Alexandrova N.A. et al. Treatment of coronary heart disease with micristin. *Sovetskaya medizina.* 1979;10. (in Russian)]
36. Комаров Ф.И., Люсов В.А., Бокарев И.Н. Фармакологическое воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза при лечении больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1978;3. [Komarov F.I., Lusov V.A., Bokarev I.N. Farmacological action on platelets at the treatment of coronary heart disease patients. *Cardiology.* 1978;3. (in Russian)]
37. Bokarev I.N., Alexandrova N.A. et al. Klinische Aspekte der Kontrolle bei der Therapie mit thrombozitenhemmstoffen. Leipzig, *Folia Haemat.* 1979;106(5–6):776–782.
38. Бокарев И.Н., Савин А.Г., Гофман А.М. Применение аспелизина в лечении больных ИБС. В кн. Современные аспекты клинического применения ацетилсалициловой кислоты. Харьков, 1989. [Bokarev I.N., Savin A.G., Gofman A.M. Application of aspelisin in treatment of coronary artery disease patients. In book Modern aspects of clinical use acetilsalicilic acid. Charkov, 1989. (in Russian)]
39. Бокарев И.Н., Великов В.К. и др. Контроль за лечением диабетической микроангиопатии антиагрегантом тиклопедином. В кн. Всесоюзная конференция «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике», Москва, 1987. [Bokarev I.N., Velikov V.K. et al. Control after the treatment of diabetes microangiopathy with ticlopedin. In book National conference “Actual problems ofhaemostasis in clinical practice”. Moscow, 1987. (in Russian)]
40. Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.М. и др. Влияние тиклопедина на гемостаз у больных диабетической микроангиопатией. *Клиническая медицина.* 1988;1:58–61. [Bokarev I.N., Velikov V.K., Zelenchuk N.M. et. Influence of ticlopedion on haemostasis at diabetics microangiopathy patients. *Klinicheskaya medizina*. 1988;1:58–61. (in Russian)]
41. Смоленский В.С., Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.В. Влияние тиклопедина на течение диабетической микроангиопатии. *Советская медицина.* 1988;5:75–77. [Smolensky V.S., Bokarev I.N., Velikov V.K., Zelenchuk N.M. Ticlopedin influence on the treatment of diabetics microangiopathy. *Sovetskaya medizina.* 1988;5:75–77. (in Russian)]

41. Бокарев И.Н., Великов В.К., Фролова А.И. и др. Эффективность антиагрегационной терапии тиклидом и диабетоном в коррекции хронического внутрисосудистого микросвертывания крови у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив.* 1991;10:44–49. [Bokarev I.N., Velikov V.K. et al. Effect of antiaggregation therapy with ticlid and diabeton on the chronic intravascular microcoagulation of blood at the diabetes patients. *Terapevtichesky Archiv.* 1991;10:44–49. (in Russian)]
42. Смоленский В.С., Бокарев И.Н. и др. Эффективность лечения больных нестабильной стенокардией антиагрегантами тиклидом и аспирином. *Клиническая медицина.* 1998;9:76–80. [Smolensky V.S., Bokarev I.N. et al. The treatment effect at unstable angina patients of ticlid and aspirin. *Klinicheskaya medizina.* 1998;9:76–80. (in Russian)]
43. Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.В. Тиклид — новое в лечении и профилактике артериальных тромбозов. *Терапевтический архив.* 1992;4:96–101. [Bokarev I.N.. Velikov V.K. et al. Ticlid — news in the treatment and prevention of arterial thrombosis. *Terapevtichesky Archiv.* 1992;4:96–101. (in Russian)]
44. Голиков А.П., Бокарев И.Н., Птушкин В.В. и др. Применение антурана у больных ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда. *Клиническая медицина.* 1987;10:29–32. [Golikov A.P., Bokarev I.N., Ptushkin V.V. et al. Application of anturan at coronary artery disease patients after myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina.* 1987;10:29–32. (in Russian)]
45. ГоликовА.П., Бокарев И.Н., Птушкин В.В. и др. Профилактика острого инфаркта миокарда и внезапной смерти у больных ИБС препаратом антуран. В кн.: X1X Всесоюзный съезд терапевтов. Тезисы докладов и сообщен. М., 1987;III:114–115. [Golikov A.P., Bokarev I.N., Ptushkin V.V. et al. Acute myocardial infarction and sudden death prevention at coronary artery disease patients with anturan. In: XIX national congress of internal medicine. Collection of reports. M., 1987;III:114–115. (in Russian)]
46. Bokarev I.N., Velikov V.C., Zelenchuk N. Effect of Treatment ed with antiagregation drug ticlid on the diabetis mellitus microangyopathy. *Thromb Haemost.* 1993;69(6):538–1455.

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-325-332

47. Bokarev I.N., Lusov V.A. et al. Anturan for secondary prophylaxis of myocardial infarction. Leipzig, *Folia Hematol.* 1988;115(4):595–598.
48. Bokarev I.N., Ptushkin V.V., Jappuev A.A. The effect of arvin on Fibrinolysis and on the fibrinonectin level in Patients with Heart Deasises. 6TH meeting of the Danubian League Against Thrombosis and Haemorragik Disorders. Viena, Facultas uni versitats Verlag, 1989:25.
49. Бокарев И.Н., Птушкин В.В., Рыбина С.И. Дефибринирующие препараты в клинической практике. В кн. Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении. (Сборник научных трудов). 1986:113–115. [Bokarev I.N., Ptushkin V.V., Rybina S.I. Defibrinating drugs in clinical practice. In book: Antithrombotic treatment in clinical practice. News in theory,diagnosis and treatment. (Collection of works). 1986:113–115. (in Russian)]
50. Бокарев И.Н., Ершов В.И. и др. Применение фибринолизина в лечении больных ревматоидным артритом. В кн. Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. Москва, 1975:105–106. [Bokarev I.N., Ershov V.I. et al. Application of fibrinolysin in treatment of reumatoin arthritis patients. In book: Theory and practice of clinical coagulation. Moscow, 1975:105–106. (in Russian)]
51. Бокарев И.Н., Миндлина Г.И. и др. Динамика лабораторных показателей воспалительного процесса, фибриногена, фибринолитической активности крови у больных ХНЗЛ под влиянием ингаляционного применения фибринолизина. В кн. Актуальные вопросы клинической фармакологии. Москва, 1978. [Bokarev I.N., Mindlina G.I. et al . Laboratory datas of inflamation, fibrinogen and fibrinilytic activity dynamics at chronic pulmonary disease patients during fibrinolysin inhalation. In book: Actual questions of clinical pharmacology. Moscow.1978. (nn Russian)]
52. Smolensky V.S., Bokarev I.N., Ershov V.I. Erfahrungen den Fibrinolyse Aktivatoren und Inhibitoren Anwendung in der Innere Medizin Klinik. Leipzig, *Folia Haematol.* 1974;101(1):138–141.
53. Бокарев И.Н., Клекинг Х.П. Фармакологические основы тромболитической терапии. *Клиническая медицина.* 1990;6:13–19. Bokarev I.N.,Kloecking H.P. Pharmacological basis of thrombolytic therapy. *Klinicheskaya meditsina.* 1990;6:13–19. (in Russian)]
54. Бокарев И.Н., Буторов В.Н. Опыт клинического применения целиазы и лабораторные методы контроля. В кн. Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови. Минск, 1985:25–26. [Bokarev I.N., Butorov V.N. Clinical application of tseliasa experience and laboratory control. In book Streptokinase in regulation of blood coagulation and antithrombotic system. Minsk, 1985:25–26. (in Russian)]
55. Бокарев И.Н., Буторов В.Н., Серегина М.В. и др. Системная тромболитическая терапия больных острым инфарктом миокарда. В кн.: Тромболитическая терапия при острой коронарной недостаточности и инфаркте миокарда. 1986:40–45. [Bokarev I.N., Butorov V.N., Seriogina M.V. et al. In: Thrombolitic therapy of acute myocardial infarction and acute coronary insuffitcency. 1986:40–45. (in Russian)]
56. Бокарев И.Н., Терехов В.Н., Богатырев И.В., Маколкин В.И. и др. Влияние ренокиназы на объемную скорость коронарного венозного кровотока при системном введении больным острым инфарктом миокарда. *Кардиология.* 1988;5:29–32. [Bokarev I.N., Terechov V.N., Makolkin V.I. et al. Renokinase influence on the coronary blood circulation at myocardial infarction patients. *Cardiology*. 1988;5:29–32. (in Russian)]
57. Bokarev I.N., Makolkin V.I., Terechov V.N. ed al. Use of urokinase in acute myocardial infarction. Leipzig, *Folia Haematol.* 1988;115(3):394–397.
58. Бокарев И.Н., Серегина М.В. и др. Урокиназа в лечении инфаркта миокарда. В кн.: Материалы VI Всесоюзной конференции «Противотромботической терапии в клинической практике», Ялта, Москва, 1990. [Bokarev I.N., Seriogina M.V. et al. Urokinase in myocardial infarction treatment. In: Antithrombotic therapy in clinical ptactice. Yalta, Moscow. 1990. (in Russian)]
59. Бокарев И.Н., Янкин В.В., Павлов А.В. Влияние фибринолизина и препаратов стрептокиназы на течение и прогноз острого инфаркта миокарда. *Клиническая медицина.* 1991;11:110–113. Bokarev I.N., Yankin V.V., Pavlov A.V. Fibrinolysin and streptokinase influence on the myocardial infarction patients course and prognosis. *Klinicheskaya medizina.* 1991;11:110–113. (in Russian)]
60. Bokarev I.N., Pavlov A.V., Yankin V.V. Intraveonous thrombolysis in treatment of acute heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Thrombosis and haemostasis.* 1993;69(6):NY.abstr.2908.
61. Bokarev I.N., Pavlov A.V., Yankin V.V. Influence of intravenous thrombolysis on mortality in patients of various age with acute myocardial infarction. *Thrombosis and haemostasis.* 1993;69(6):NY abstr.338.
62. Бокарев И.Н., Братчик А.М. Тромболитическая терапия. В кн.: Клинические проблемы фибринолиза, Киев, Здоровье, 1993:253–294. [Bokarev I.N., Bratchik A.N. In: Thrombolytic therapy. Kiev, 1993:253–294. (in Russian)]
63. Бокарев И.Н., Янкин В.В., Павлов А.В. Влияние системного тромболизиса на летальность у больных острым инфарктом миокарда различных возрастных групп. В кн.: Патология гемокоагуляции. Всероссийская ассоциация тромбозов, геморрагий, патологии сосудистой стенки. Часть 1. Москва, 1995:47–48. [Bokarev. I.N., Yankin V.V., Pavlov A.V. Thrombolytic therapy influence on the lethality of different age acute myocardial infarction patient groups. In: Pathology of blood coagulation. National Association on thrombosis, haemorrage and vessel walls pathology. Part 1. Moscow, 1995:47–48. (in Russian)]
64. Bokarev I.N., Pavlov A.V. Thrombolytic therapy associated arritmias and experience of their prevention with different antiarrythmic drugs. In: Thrombosis & Haemostsis, 1997:2052.
65. Бокарев И.Н., Янкин В.В., Павлов А.В. «Быстрый тромболизис» препаратами стрептокиназы при остром инфаркте миокарда. В кн.: III Всероссийская конференция «Тромбозы и геморрагии. ДВС-синдром». Москва, 1997:30–31. [Bokarev I.N., Yankin V.V., Pavlov A.V. «Quick thrombolysis» with streptokinase acute myocardial infarction patients. In: Third National conference «Thrombosis, haemorrage, DIC syndrome». Moscow, 1997:30–31. (in Russian)]
66. Bokarev I.N., Pavlov A.V., Kajarskaya E.E. et al. “Quick Thrombolysis” with Streptokinase in acute Myocardial Infarction Patients. *Jornal Amer. College of Cardiol*. 1998;31(5):994.
67. Бокарев И.Н., Довголис С.А. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда. *Российский медицинский журнал.* 1998;6(3):157–163. [Bokarev I.N., Dovgolis S.A. Thrombolitic therapy of acute myocardial infarction. *Russian medical journal*. 1998;6(3):157–163. (in Russian)]
68. Bokarev I.N., Gnezdilova N.Y. The quick thrombolysis by streptokinase in comparison with t-PA — treatment of patients with acute myocardial infarction.“Danubian League 2000” Ed. E.Wenzel. ISBN 3-923818-15-7.
69. Гнездилова Н.Ю. Лечение больных острым инфарктом миокарда методом «быстрого тромболизиса» и влияиние на отдаленный прогноз. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2004.
70. Бокарев И.Н., Грибаускас П.С. Современные вопросы лабораторной диагностики геморрагических состояний. В кн.: Геморрагические диатезы. Львов, 1978. [Bokarev I.N., Grybauskas P.S. Modern questions on laboratory diagnosis of haemorrage. In: Haemorragic diathesis. Lvov, 1978. (in Russian)]
71. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В. Современные подходы к диагностике геморрагических диатезов. *Лабораторное дело.* 1980;10. [Bokarev I.N., Kabaeva E.V. Modern approach at diagnosis of haemorragic diathesis. *Laboratornoe delo.* 1980;10. (in Russian)]
72. Бокарев И.Н. Геморрагические диатезы. *Клиническая медицина.* 1989;12:3–13. [Bokarev I.N. Haemorragic diathesis. *Klinicheskaya medizina.* 1989;12:3–13. (in Russian)]
73. Бокарев И.Н. Тромбоцитопении. *Клиническая медицина.* 1999;6:55–59. [Bokarev I.N. Thrombozitopenia. *Klinicheskaya medizina.* 1999;6:55–59. (in Russian)]
74. Бокарев И.Н. Лечение тромбоцитопений. *Клиническая медицина.* 1999;7:56–59. [Bokarev I.N. Thrombozitopenia treatment. *Klinicheskaya medizina.* 1999;7:56–59. (in Russian)]
75. Абсава Т.Н., Бокарев И.Н., Люсов В.А. и др. Новый отечественный гемостатический препарат этамзилат. *Клиническая медицина.* 1985;5:129–135. [Absava T.N., Bokarev I.N., Lusov V.A. The new national haemostatic drug etamsilat. *Klinicheskaya meditsina.* 1985;5:129–135. (in Russian)]
76. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови. Методические рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова и Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМДЛ). Под ред. И.Н. Бокарева и Д.Б. Сапрыгина. Москва, 2016. [Laboratory methods for investigation of blood coagulation. Recommendations of National Association on Thrombosis, Haemorrage and blood Vessels disorders n.a. A. Schmidt–B. Kudyiashv and Russian Association for medical laboratory diagnosis. Editors Bokarev I.N. and Saprygin D.B. Moscow, 2016. (in Russian)]

Поступила 15.02.2021

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Султанова Р.С., Меджидов Р.Т., Магомедова С.М.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЭХИНОКОККОВОЙ БОЛЕЗНИ

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367012, Махачкала, Россия

Цель работы. *Оценить результаты лечения эхинококковой болезни печени, определить наиболее эффективный способ эхинококкэктомии из печени и его роль в профилактике рецидива заболевания.* ***Материал и методы.*** *Проведен анализ 1072 случаев (1358 кист) эхинококковой болезни печени. Радикальная (закрытая) эхинококкэктомия с применением высокотехнологичных резекционных устройств выполнена 258 пациентам, из них с применением ультразвуковых диссекторов и деструкторов-аспираторов — 105 пациентам (основная группа), других резекционных устройств (LigaSure, аргоноплазменный скальпель) — 153 пациентам (группа сравнения).* ***Результаты.*** *Сроки госпитализации пациентов в основной группе составили 9,4 ± 2,1 койко-дня, в группе сравнения — 11,6 ± 1,7. Послеоперационные осложнения в основной группе зафиксированы у 4,6% пациентов, в сравниваемой группе — у 11,0%. Рецидив заболевания в группе сравнения отмечен в 2,3% случаев, в основной группе повторное поражение печени эхинококком отсутствовало. Качество жизни пациентов в основной группе составило 73,5 ± 1,8 балла, в группе сравнения — 72,8 ± 1,7 балла. Среди пациентов, которым эхинококкэктомия проведена с использованием резекционных технологий, летальных исходов не было.* ***Заключение.*** *Наиболее эффективными способом лечения эхинококковой болезни печени является закрытая эхинококкэктомия: цистперицистэктомия, резекция печени. Ультразвуковые резекционные технологии являются наиболее оптимальными при проведении закрытых (радикальных) оперативных вмешательств, они уменьшают интра- и послеоперационные осложнения и улучшают ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с эхинококковым поражением печени.*

Ключевые слова: *эхинококкоз печени; эхинококкэктомия; резекция печени; ультразвуковые и электрохирургические резекционные технологии; профилактика рецидива эхинококкоза печени.*

Для цитирования: Султанова Р.С., Меджидов Р.Т., Магомедова С.М. Современные подходы к лечению эхинококковой болезни. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):333–338. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-333-338

Для корреспонденции: Султанова Роза Султановна — канд. мед. наук, ассистент кафедры; e-mail: vara4iwe@yandex.ru

Sultanova R.S., Mejidov R.T., Magomedova S.M.

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF ECHINOCOCCAL DISEASES

Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 367012, Makhachkala, Russia

Purpose*. To evaluate the results of treatment of echinococcal liver disease, to determine the most effective method of echinococcectomy and its role in the prevention of of the disease recurrence.* ***Material and methods****. The analysis of 1072 cases (1358 cysts) of echinococcal liver disease was carried out. Radical (closed) echinococcectomy with the use of high-tech resection devices was performed in 258 patients, including the use of ultrasonic dissectors and aspirators in 105 patients (main group), other resection devices (LigaSure, argon plasmic scalpel) — in 153 patients (comparison group).* ***Results****. Length of hospital stay in the main group was 9.4 ± 2.1 bed-days, in the comparison group — 11.6 ± 1.7. Postoperative complications in the main group were recorded in 4.6% of cases, in the comparison group — in 11.0% respectively. Recurrence of the disease in the comparison group was noted in 2.3% of cases, in the main group there was no secondary echinococcus-induced liver injury. The quality of life of patients in the main group was 73.5 ± 1.8 points, in the comparison group — 72.8 ± 1.7 points. There were no deaths among patients who underwent echinococcectomy with the use of resection technologies.* ***Conclusion.*** *The most effective way of echinococcal liver disease treatment is radical echinococcectomy: cystpericystectomy, liver resection. Ultrasound resection technologies are the most optimal for radical surgical interventions, they reduce intra- and postoperative complications and improve the immediate and long-term results echinococcal liver disease treatment .*

Keywords: *liver echinococcosis; echinococcectomy; liver resection; ultrasound and electrosurgical resection technologies; prevention of recurrence of liver echinococcosis.*

For citation: Sultanova R.S., Mejidov R.T., Magomedova S.M. Modern approaches to treatment of echinococcal diseases. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):333–338. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-333-338

For correspondence: Roza S. Sultanova — MD, PhD, assistant of the department; e-mail: vara4iwe@yandex.ru

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

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 14.04.2021

Эхинококковая болезнь в подавляющем большинстве случаев встречается в регионах, где развито животноводство. Эхинококковые кисты могут локализоваться почти во всех органах человека и животных, но наиболее часто поражается печень. Печеночная локализация паразитарных кист составляет 31–92% [1–3].

Клиническая медицина. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-333-338

В последние годы для лечения эхинококкоза стали использовать и консервативные методы. Однако, по мнению многих исследователей, хирургические методы являются наиболее эффективными [2–5]. При лечении эхинококковой болезни печени важным считается то обстоятельство, что зародышевые элементы эхинококковой кисты могут находится в фиброзной оболочке паразита и даже за ее пределами за счет экзогенного почкования ларвоцисты [3–5]. Рецидив заболевания часто случается при обсеменении брюшной полости содержимым эхинококковой кисты. Нередко это происходит во время открытой эхинококкэктомии из печени, когда проводят вскрытие полости кисты, при использовании перкутанной пункции эхинококковой кисты, спонтанном прорыве эхинококковой кисты в свободную брюшную полость [6]. Зафиксирован также имплантационный эхинококкоз, когда происходит попадание протосколексов в окружающие ткани и их приживление [7].

В отечественной и зарубежной литературе идет живая дискуссия об эффективности химиотерапии в лечении эхинококковой болезни печени, необходимости проведения химиотерапии после хирургического лечения, особенно после использования открытых методов эхинококкэктомии из печени [1]. Широко обсуждаются вопросы дальнейшего развития резекционных технологий и проведения радикальных оперативных вмешательств при эхинококковых кистах печени [2].

Оперативные вмешательства, выполняемые по поводу эхинококкоза печени, многие хирурги делят на закрытые, когда паразитарная киста удаляется без вскрытия ее полости (резекция печени, удаление кисты вместе с фиброзной оболочкой) и открытые — эхинококкэктомия проводится путем рассечения паренхимы печени и фиброзной оболочки либо ее пункции; а также сочетанные — при множественных кистозных образованиях печени, когда одни кисты удаляются без вскрытия полости, а другие с вскрытием и удалением лишь зародышевых элементов [2, 8, 9]. Для профилактики рецидива эхинококкоза печени существуют различные методы. Сущность их заключается в соблюдении принципов апаразитарности и антипаразитарности [10, 11].

Внедрение в клиническую практику высокотехнологичных методов диагностики и хирургического лечения позволяет расширить спектр радикальных хирургических вмешательств при эхинококкозе печени, естественно, это уменьшает возможности рецидива заболевания [9, 12, 13].

Цель исследования. Оценить результаты лечения эхинококковой болезни печени, определить наиболее эффективный способ эхинококкэктомии из печени и его роль в профилактике рецидива заболевания.

Материал и методы

Анализированы результаты хирургического лечения 1072 пациентов (1358 кист) при эхинококковой болезни печени. В 315 (29,4%) наблюдениях имелось множественное поражение печени, количество кист у этой популяции пациентов составило 756. Левосторонняя локализация имелась в 23,8% случаев, правосторонняя — в 48,2%, а центральная — в 28,2%. Осложненный эхинококкоз был у 273 (25,5%) пациентов.

Всем пациентам выполнены клинические и биохимические анализы крови и мочи, серологические исследования (реакция латекс-агглютинации, непрямой гемагглютинации, иммуноферментный анализ). Выполнялись ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография живота и груди. В планировании эхинококкэктомии и прогнозировании ее исхода применяли специальную классификацию (табл. 1).

Среди 1072 пациентов 1-я степень сложности хирургического вмешательства была в 196 (18,3%) наблюдениях, 2-я — в 191 (17,8%), 3-я — в 355 (33,1%) и 4-я — в 330 (30,8%). Закрытая эхинококкэктомия выполнена в 282 (26,3%) случаях, открытая — 566 (52,8%), комбинированная — в 224 (20,9%). При открытой эхинококк-

Таблица 1

Классификация эхинококкоза по степени сложности выполнения оперативного вмешательства

№	Критерии	Степень сложности вмешательства			
		1-я	2-я	3-я	4-я
1	Сегментарная локализация	Краевая локализация	S III–VI	S II, VII	S I, VIII
2	Глубина расположения в паренхиме	< 3 см, площадь соприкосновения с паренхимой < 5 см	< 5 см, площадь соприкосновения с паренхимой 5–7 см	Площадь соприкосновения с паренхимой и глубина соответствуют размерам кисты	Киста не выступает над поверхностью печени, толстый слой паренхимы
3	Число кист	1		3	> 3
4	Фаза жизнедеятельности паразита	1, 2а	2б, 3	3	3
5	Характер осложнений	Нет	Раннее нагноение	Позднее нагноение, механическая желтуха, обызвествление капсулы	Прорыв кисты в органы, полости, бронхи, желчные пути

эктомии из печени соблюдались принципы антипаразитарности, то есть проводилась обработка остаточной полости гермицидами (физическая антипаразитарность) после тщательного удаления всех зародышевых элементов (механическая антипаразитарность). В послеоперационном периоде назначали альбендазол для повышения специфического иммунитета (биологическая антипаразитарность). При закрытой эхинококкэктомии радикальные оперативные вмешательства были выполнены с использованием резекционных технологий (гармонический скальпель, деструкторы-аспираторы на основе ультразвука, аргоноплазменный коагулятор, аппарат *LigaSure*). Для отработки технических моментов радикальных оперативных вмешательств на печени с помощью высокотехнологичных устройств проведены эксперименты на говяжьей печени ($n = 50$), изъятой спустя 2–3 ч с момента забоя животного. Утилизация использованных биологических материалов проведена в соответствии с ветеринарно-санитарными требованиями.

Клиническая апробация методов закрытой эхинококкэктомии печени (цистперицистэктомия, различные варианты резекции печени) с использованием резекционных технологий на основе ультразвукового излучения проведена в 105 случаях. Эффективность применения ультразвуковых резекционных устройств в случаях закрытой эхинококкэктомии из печени оценена путем сравнения полученных результатов с данными группы сравнения. Последняя была сформирована из 153 пациентов, у которых при радикальных оперативных вмешательствах использовались резекционные технологии (*LigaSure*, метод аргоноплазменный коагуляция). Пациентам всех групп разъясняли сущность планируемой операции, ее возможные осложнения, получали от них информированное согласие на проведение вмешательств. Данные исследования проводились с соблюдением всех этических норм (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, в ред. 2013). Полученные результаты обработаны с применением пакета статистических программ Stalistica 6.0 для Windows XP.

Результаты

Открытая эхинококкэктомия из печени была выполнена в 1064 (78,3%) случаях, а закрытый вариант эхинококкэктомии проведен в 294 случаях (21,7%). Доля радикальных операций (цистперицистэктомия, атипичные и типичные резекции печени) составила 28,8%. Эхинококкэктомия из печени в малоинвазивном варианте проведена в 10,2% случаев.

Частым осложнением, возникающим при выполнении радикальных оперативных вмешательств по поводу эхинококковой болезни печени, является интраоперационное кровотечение. В нашей практике оно встречалось в 4,4% случаев, тогда как при открытых эхинококкэктомиях данное осложнение встречалось крайне редко (2,1%). Послеоперационные осложнения при проведении радикальных оперативных вмешательств по поводу эхинококкоза печени имели место в 14,6% наблюдений, а при открытой эхинококкэктомии — в 22,6%. Сроки госпитализации пациентов составили 13,3 ± 2 и 11,6 ± 1,5 дня соответственно, средняя продолжительность существования остаточных полостей в наблюдениях, где была выполнена эхинококкэктомия печени открытым способом, составила 38,6 ± 1,9 дня. В случаях, где были применены закрытые методы эхинококкэктомии из печени (294 кисты), рецидив эхинококковой болезни отмечен у 3,3% пациентов, а после открытой операции (1064 кисты) — у 16.2% ($\chi^2 = 32{,}662$; df = 1; $p < 0{,}001$).

Качество жизни пациентов, при которым использован закрытый способ эхинококкэктомии, было значительно выше, чем после открытой эхинококкэктомии из печени, интегральный показатель качества жизни составил 72,6 ± 2,1 и 60,5 ± 2,3 балла соответственно. При изучении отдаленных результатов постэхинококкэктомический синдром после закрытой эхинококкэктомии был отмечен у 6,8% пациентов, а в наблюдениях открытой операции — 16,7% ($\chi^2 = 17{,}159$; df = 1; $p < 0{,}001$).

Сравнительный анализ использования различных технологий для эхинококкэктомии из печени показал, что в случаях, где были применены резекционные технологии на основе ультразвука, продолжительность операции была меньше, чем в группе пациентов с использованием электрохирургических аппаратов (χ^2 Yates = 1,132; $p = 0{,}287$). Сроки госпитализации пациентов в основной группе составили 9,4 ± 2,1 койко-дня, в группе сравнения — 11,6 ± 1,7 (χ^2 Yates = 0,001; $p = 0{,}075$). Значимыми были различия в частоте послеоперационных осложнений: в основной группе они отмечены у 4,6% пациентов, в группе сравнения — у 11,0% (χ^2 Yates = 0,001; $p = 0{,}975$). Сравнительный анализ послеоперационных осложнений в группах представлен в табл. 2.

Из представленных данных видно, что местные послеоперационные осложнения в виде жидкостных скоплений в околопеченочной области были отмечены в 11 наблюдениях, при этом в 5 раз чаще среди пациентов группы сравнения. Осложнения были ликвидированы перкутанной пункцией под УЗ-навигацией. Биломы, которые были отмечены у 1 (0,9%) пациента основной группы и у 4 (2,8%) пациентов группы сравнения, дренировались страховочными дренажами, поступление желчи по ним прекратилось на 12–13-е сутки после оперативного вмешательства. Продолжительность лечения в стационаре среди пациентов основной группы составила 9,4 ± 2,1 койко-дня, в группе сравнения — 11,6 ± 1,7.

Рецидив эхинококковой болезни в группе оперированных с применением ультразвуковых резекционных технологий не отмечен. В группе сравнения рецидив эхинококкоза печени отмечен в 2,0% случаях ($\chi^2 = 2{,}083$; df = 1; $p = 0{,}149$). Послеоперационная летальность среди всех пациентов ($n = 1072$) составила 0,3% (3 случая), и все они — после эхинококкэктомии открытым способом. Тромбоэмболия легочной артерии отмечена в 1 случае. В 2 наблюдениях имело место нагноение остаточной полости и развился тяжелый сепсис. Повторное развитие эхинококковой болезни печени у пациентов, включенных в данное исследование, отмечено в 11,8% наблюдений.

Клиническая медицина. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-333-338

Таблица 2

Характер послеоперационных осложнений

Осложнения	Основная группа (*n* = 105)	Группа сравнения (*n* = 153)	χ^2 Yates	*p*
Острые жидкостные скопления в зоне операции	2 (1,9%)	9 (5,9%)	1,537	0,215
Биломы в околопеченочной области	1 (0,9%)	4 (2,6%)	0,242	0,623
Экссудативный плеврит справа	1 (0,9%)	2 (1,3%)	0,002	0,961
Гнойно-воспалительные осложнения	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0,000	0,994
Парез кишечника	1 (0,9%)	—	0,036	0,850
Спаечный процесс брюшной полости с явлениями кишечной непроходимости	—	1 (0,9%)	0,036	0,850

Проведенные морфологические исследования тканей из краев среза печени показали, что при использовании резекционных технологий на основе высоких температур наблюдаются обширные участки деструкции с карбонизацией тканей, разрывами и геморрагиями (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

При использовании для резекции печени таких устройств, как *LigaSure*, аргонплазменный коагулятор, наблюдается выраженный перипортальный продуктивный гепатит, застойная эктазия синусоидов долек и четко выраженная дезорганизация балочек паренхимы печени (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки).

В наблюдениях, где были применены резекционные технологии на основе ультразвука, паренхима повреждена мало, слабовыраженная зона некроза и дезорганизация балочек гепатоцитов. В периферической зоне определяется перикистозный интерстициальный гепатит (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки).

Обсуждение

В последние годы отмечается рост заболеваемости эхинококкозом, в том числе печеночной локализации. Повторные операции на печени по поводу рецидива заболевания составляют 17,1–24,7%. Главная причина сложившейся ситуации — отсутствие санитарно-эпидемиологических мероприятий в регионах развитого животноводства.

Нерадикальность операций по поводу эхинококкоза печени и несоблюдение при этом а- и антипаразитарности, особенно при открытой эхинококкэктомии, нередко приводят к рецидивам эхинококковой болезни. В то же время хирурги до сих пор не пришли к единому мнению, что считать рецидивом эхинококкоза: повторное заражение пациента паразитом в случаях проживания в эндемичном очаге с неблагополучной санитарно-эпидемиологической ситуацией по эхинококкозу или же это неудаленная (не замеченная во время первой операции) киста, либо имплантация протосколекса в тканях зоны оперативного вмешательства.

Пока альтернативы хирургическому методу нет, он является «золотым стандартом» в лечении эхинококкоза печени. Вместе с тем в литературе идет живая дискуссия по возможностям применения химиотерапии. Мы в своей практике применяли химиотерапию при малых паразитарных кистах в до- и послеоперационном периоде, однако у нас нет убедительных данных об эффективности консервативного лечения эхинококкоза.

Широкое внедрение высокотехнологичных методов диагностики в клиническую практику привело к тому, что эхинококковые кисты стали выявляться на ранних этапах их развития. Следовательно, стала актуальной проблема лечения малых кист печени. При малых кистах часто применяется выжидательная тактика, однако не всех пациентов устраивает проведение операции по достижению диаметра кисты 3 см и более. В такой ситуации, на наш взгляд, следует начинать лечение с химиотерапии альбендазолом, а при ее неэффективности показана эхинококкэктомия в малоинвазивном варианте.

В настоящее время широко выполняются малоинвазивные оперативные вмешательства при эхинококкозе печени. К ним относятся: пункция и дренирование паразитарной кисты печени под УЗ-навигацией, лапароскопическая эхинококкэктомия из печени, эхинококкэктомия из мини-доступа. Результаты проведенного исследования с охватом большого клинического материала позволяют считать, что при перкутанной пункции паразитарной кисты имеется опасность обсеменения брюшной полости зародышевыми элементами. Ее лучше проводить при повторном эхинококковом поражении печени. К проведению эхинококкэктомии из печени в лапароскопическом варианте должны быть свои показания, и ее нужно выполнять в случаях, когда имеются возможности для проведения в полном объеме мероприятий а- и антипаразитарной направленности. Мини-доступ для эхинококкэктомии из печени желательно использовать в ситуациях, когда кисты локализованы ближе к краю печени, при этом часто операция завершается цистперицистэктомией с использованием ультразвуковых резекционных технологий либо абдоминизацией кисты.

Опыт лечения 1072 пациентов, у которых имелось 1358 кист, позволяет утверждать, что открытая эхинококкэктомия более показана в случаях, когда паразитарная киста имеет центральную локализацию, расположена близко к крупным трубчатым структурам, и в полости кисты имеется гнойное содержимое с системной воспалительной реакцией. В данной ситуации следует обработать остаточную полость после удаления зародышевых элементов гипертоническим раствором хлорида

натрия, затем промывать ее метрогилом и диоксидином и дренировать остаточную полость наружу двухпросветным дренажем. В недавнем прошлом завершали эхинококкэктомию из печени капитонажем или оментопластикой остаточной полости. Проведенный анализ результатов открытых эхинококкэктомий показывает, что при вышеперечисленных способах завершения операции нередко наблюдаются послеоперационные осложнения, в связи с чем эти методики не оправдали себя.

При проведении открытой эхинококкэктомии нередко (16,7%) возникают различные морфофункциональные нарушения со стороны печени и смежных органов. Можно объяснить это токсическим воздействием используемых для антипаразитарной обработки остаточной полости гермицидов, а также местной и общей реакцией организма на гнойно-воспалительный процесс, который часто развивается в остаточной полости (нагноение остаточной полости, цистобилиарные свищи). У пациентов, которым проведены радикальные операции, морфофункциональные нарушения печени встречаются крайне редко. Объясняется этот факт тем, что при резекции печени и цистперицистэктомии гермициды не применяются.

В литературе имеется достаточное число публикаций, посвященных профилактике рецидива эхинококкоза печени. Многие исследователи считают, что количество повторных эхинококковых поражений печени можно уменьшить путем проведения эхинококкэктомии в закрытом варианте вместе с фиброзной капсулой без вскрытия кистозной полости. Вероятность нахождения зародышевых элементов паразитарной кисты в ее фиброзной оболочке, по данным многих авторов, очень высока, следовательно, ее удаление, несомненно, должно уменьшить частоту рецидива эхинококкоза. При открытой эхинококкэктомии увеличивается опасность обсеменения брюшной полости зародышевыми элементами, что является основной причиной внепеченочного рецидива эхинококкоза.

Анализ причин повторного поражения печени эхинококкозом (11,8%) показал, что истинный рецидив эхинококкоза зафиксирован в 45 (4,2%) случаях. Эхинококковая киста в зоне прежней операции была выявлена в 8 случаях, а в 7 случаях имел место внеорганный рецидив. Всем этим пациентам при первой операции эхинококкэктомия печени была проведена в открытом варианте. Следовательно, причинами повторного роста кистозного образования явились недостаточная антипаразитарная обработка остаточной полости или же развитие кисты из протосколексов, находившихся в фиброзной капсуле либо в перикистозной зоне. Внеорганный рецидив, естественно, обусловлен нарушением принципов апаразитарности и обсеменением зародышевыми элементами. В 63 (5,9%) случаях повторное поражение печени эхинококкозом имело резидуальный характер — кисты были выявлены вне зоны операции. Следовательно, при проведении эхинококкэктомии из печени необходимо проводить интраоперационное ультразвуковое исследование печени для выявления небольших кист, расположенных интрапаренхиматозно. В 18 (1,7%) наблюдениях не были выявлены признаки, которые могли бы указать на рецидивный либо резидуальный характер повторного развития эхинококковой болезни. Пациенты продолжали проживать в эндемической зоне, и повторное возникновение эхинококкоза печени расценено нами как реинфицирование.

Ультразвуковая диссекция тканей печени с частотой кавитации 36 кГц при проведении радикальных оперативных вмешательств позволяет снизить частоту рецидива эхинококковой болезни печени. В литературе нет данных, регламентирующих сколексоцидное воздействие ультразвуковой кавитации. По-видимому, это связано с разрушением протосколексов и ацефалоцист, находящихся в перикистозной зоне, под воздействием ультразвука. Ультразвуковое излучение с частотой кавитации 35 кГц используют также для антипаразитарной обработки остаточной полости. Этому свидетельствует и наш сравнительный анализ использования различных резекционных технологий при резекциях печени и цистперицистэктомиях по поводу эхинококкоза печени. В этом направлении, на наш взгляд, необходимы более углубленные исследования. Повторное развитие болезни у 3 (2,0%) пациентов группы сравнения носило рецидивный характер, то есть киста была локализована у резекционного края печени.

Заключение

Наиболее перспективными в плане лечения эхинококковой болезни являются закрытые методики эхинококкэктомии: цистперицистэктомия и резекция печени. При использовании ультразвуковых резекционных устройств для их реализации уменьшаются интра- и послеоперационные осложнения и улучшаются ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с эхинококкозом печени.

Выводы

Несоблюдение принципов а- и антипаразитарности при операции по поводу эхинококкоза печени является основной причиной возникновения рецидива заболевания. Процент рецидива эхинококкоза также связан с нерадикальностью оперативного вмешательства, что часто наблюдается при открытой эхинококкэктомии.

Наиболее перспективными при хирургическом лечении эхинококковой болезни являются радикальные методики эхинококкэктомии: цистперицистэкомия и резекция печени. Вероятность наличия в тканях перикистозной зоны зародышевых элементов эхинококка довольно высока, в связи с чем рекомендуется удалить фиброзную капсулу эхинококка во время оперативного вмешательства.

Использование ультразвуковых резекционных устройств при проведении радикальных операций по поводу эхинококкоза печени приводит к минимизации деструктивных изменений на поверхности остающихся перикистозных тканей. Также при радикальной эхинококкэктомии отмечаются уменьшение интра- и послеоперационных осложнений и улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения.

Клиническая медицина. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-333-338

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akkucuk S., Aydogan A., Ugur M. et al. Comparison of surgical procedures and percutaneous drainage in the treatment of liver hudatide cysts: a retrospective study in an endemic area. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 8 (7):2280–2285.
2. Толстокоров А.С., Гергенретер Ю.С. Лечение эхинококкоза диафрагмальной поверхности печени. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;5. [Tolstokorov A.S., Gergenreter Yu.S. Treatment of echinococcosis of the diaphragmatic surface of the liver. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2013;5. (in Russian)]
3. Амонов Ш.Ш., Прудков М.И., Кацадзе М.А., Орлов О.Г. Минимально инвазивная интраоперационная диагностика и лечение внутренних желчных свищей у пациентов с эхинококкозом печени. *Новости хирургии.* 2014;5:615–620. [Amonov Sh.Sh., Prudkov M.I., Katsadze M.A., Orlov O.G. Minimally invasive intraoperative diagnosis and treatment of internal biliary fistulas in patients with liver echinococcosis. *Novosti khirurgii.* 2014;5:615–620. (in Russian)]
4. Меджидов Р.Т., Султанова Р.С. Лечение и профилактика рецидива эхинококкоза печени. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2020;179(2):26–32. [Mejidov R.T., Sultanova R.S. Treatment and prevention of the recurrence of liver echinococcosis. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2020;179(2):26–32. (in Russian)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-2-26-32
5. Farrokh D. Hepatic alveolar echinococcosis. *Archives of Iranian Medicine.* 2015;18(3):199–202.
6. Symeonidis N., Pavlidis T., Baltatzis M., Ballas K., Psarras K., Marakis G., Sakantamis A. Complicated liver echinococcosis: 30 years of experience from an endemic area. *Scand. J. Surg.* 2013;102(3):171–177.
7. Duseja A., Dhiman R.K., Chawla Y., Kalra N., Behera A. Giant hydatid cyst of the liver. *Trop. Gastroenterol*. 2013;34(2):112–113.
8. Bonfrate L., Giuliante F., Palasciano G., Lamont J.T., Portincasa P. Unexpected discovery of massive liver echinococcosis. A clinical, morpho-logical, and functional diagnosis. *Ann. Hepatol.* 2013;12(4):634–641.
9. Zibaei F., Sarlak A., Delfan B., Ezatpour B., Azargoon A. Scolicidal effects of Olea europaea and Satureja khuzestanica extracts on protoscolices of hydatid cysts. *Korean J. Parasitol.* 2012;50(1):53–56.
10. Ахмедов С.М., Иброхимов Н.К., Сафаров Б.Дж., Расулов Н.А., Табаров З.В. Резекция эхинококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014;2:49–54. [Akhmedov S.M., Ibrokhimov N.K., Safarov B.Dzh., Rasulov N.A., Tabarov Z.V. Liver echinococcosis resection. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2014;2:49–54. (in Russian)]
11. Черникова Е.А., Ермакова Л.А., Козлов С.С. Эхинококкозы: подходы к лечению. *Инфекционные болезни.* 2014;1:52–56. [Chernikova Ye.A., Yermakova L.A., Kozlov S.S. Echinococcosis: treatment approaches. *Infektsionnyye bolezni.* 2014;1:52–56. (in Russian)]
12. Калмыков Е.Л., Гулов М.К., Капустин Б.Б., Мухаббатов Д.К., Неъматзода О., Зардаков С.М. и др. К вопросу о мини-инвазивной хирургии эхинококкоза печени. *Новости хирургии.* 2019;27(5):563–73. [Kalmykov E.L., Gulov M.K., Kapustin B.B., Mukhabbatov D.K., Nematzoda O., Zardakov S.M. et al. K voprosu o mini-invazivnoy khirurgii echinokokkoza pecheni [To the question about mini-invasive surgery of liver echinococcosis]. *Novosti khirurgii.* 2019;27(5):563–73. (in Russian)]
13. Назаров Ш.К., Ризоев В.С. Видеолапароскопическая технология в лечении эхинококкоза печени. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.* 2016;4:138–44. [Nazarov Sh.K., Rizoev V.S., Videolaparoskopicheskaya tekhnologiya v lechenii ekhinokokkoza pecheni [Video laparoscopic technology in the treatment of liver echinococcosis]. *Vestnik Akademii nauk Respubliki Tadjikistan.* 2016;4:138–44. (in Russian)]

Поступила 14.04.2021

Информация об авторах

Султанова Роза Султановна — канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического, стоматологического, медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, https://orcid.org/0000-0002-0699-3483

Меджидов Расул Тенчаевич — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, https://orcid.org/0000-0002-9662-6520.

Магомедова Саадат Магомедовна — канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Липницкий Е.М., Медкова Ю.С., Ахметгалиева Э.А., Борисова Д.Н.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 119991, Москва, Россия

Изучение кишечной и оральной микрофлоры и их метаболитов, играющих важную роль в кишечном гомеостазе, привело к ускорению идентификации тесно связанных с развитием колоректального рака видов внутриклеточных корреляций грибов и бактерий по сравнению с контролем. Выявлена связь оральной микробиоты с микрофлорой кишечной, а также ассоциированной со слизистой оболочкой толстой кишки. Отмечено, что применение эу- и пробиотиков улучшило иммунологические показатели и структуру кишечной микробиоты. Таким образом, изучение оральной и кишечной микробиоты и ее метаболитов может оказаться простым, доступным и информативным методом ранней диагностики рака толстой кишки. Однако большинство исследований указывают только на изменения количественного и качественного состава микробиоты, не раскрывая причинно-следственную связь ее с процессами онкогенеза в толстой кишке. Поэтому необходимо продолжить изучение данной проблемы.

Ключевые слова: *кишечная и оральная микрофлора; колоректальный рак.*

Для цитирования: Липницкий Е.М., Медкова Ю.С., Ахметгалиева Э.А., Борисова Д.Н. Роль микробиоты в развитии колоректального рака. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):339–341. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-339-341

Для корреспонденции: Липницкий Евгений Михайлович — д-р мед. наук, проф. кафедры хирургии; e-mail: elipnitsky@yandex.ru

Lipnitsky E.M., Medkova Yu.S., Akhmetgalieva E.A., Borisova D.N.

THE CORRELATION BETWEEN INTESTINAL MICROBIOTA AND COLORECTAL CANCER

Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

The study of intestinal and oral microflora and their metabolites playing an important role in intestinal homeostasis, has led to the identification of species closely related to the development of colorectal cancer, intracellular correlations of fungi and bacteria compared to control. The correlation between oral microbiota and intestinal microflora, as well as associated with the mucous membrane of the large intestine, was revealed. It was noted that the use of eu- and probiotics improved the immunological indices and the structure of the intestinal microbiota. Thus, studying the oral and intestinal microbiota and its metabolites may prove to be a simple, accessible and informative method for the early diagnosis of colon cancer. However, most studies indicate only changes in the quantitative and qualitative composition of the microbiota, hardly revealing its cause-effect relations with the processes of tumor formation in the colon. Therefore, it is necessary to continue studies of this problem.

Keywords: *intestinal and oral microflora; colorectal cancer.*

For citation: Lipnitsky E.M., Medkova Yu.S., Akhmetgalieva E.A., Borisova D.N. The correlation between intestinal microbiota and colorectal cancer. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):339–341. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-339-341

For correspondence: Lipnitsky Evgeny Mikhailovich — MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Surgery, e-mail: elipnitsky@yandex.ru

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

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 17.04.2021

По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г. колоректальный рак был третьим по распространенности (1,93 млн случаев) и вторым по смертности (935 тыс. случаев) видом рака [1].

Развитие колоректального рака связано с многими факторами: мутациями в некоторых установленных онкогенах и генах-супрессорах опухолей, семейным анамнезом, диетами со большим содержанием жиров и увеличенным потреблением красного мяса, а также пониженным содержанием клетчатки, что в совокупности определяет состав кишечной микробиоты [2].

Весь XX век прошел под знаменем борьбы с инфекцией. Стремление обогнать приспособительные механизмы инфекции по отношению к новым антимикробным препаратам, особенно к антибиотикам, при бесконтрольном их применении привело к снижению иммунитета, пассированию нозокомиальной инфекции, изменению биоценоза толстой кишки, расстройству метаболизма и, возможно, увеличению количества злокачественных опухолей толстой кишки и других серьезных заболеваний.

Изучение роли микрофлоры в организме привело к осознанию ее роли как важнейшей адаптационной системы.

Исследование низкомолекулярных метаболитов микрофлоры, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЖК): уксусной, пропионовой, масляной, которые присутствуют в биосубстратах, являющихся метаболитами сахаро- и протеолитической микрофлоры кишечника, в качестве интегрального показателя позволяет оценить состояние кишечного микробиоза. КЖК быстро всасываются в кровь и являются основным источником энергии для слизистой толстого кишечника [3]. Они стимулируют рост и обновление клеток слизистой, увеличивают всасывание воды и солей, регулируют кислотно-щелочной баланс, поддерживают микробное равновесие.

КЖК — главный источник дыхательного субстрата и ацетилкоэнзима А, необходимых для метаболизма в клетках слизистой, синтеза липидов и строительства

Клиническая медицина. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-339-341

клеточных мембран, сохранения их целостности и улучшения регенерации.

Исследование включало оценку степени выраженности дисбиоза кишечника, определение КЖК методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ), анализа слизистой толстой кишки, взятой интраоперационно в области опухоли, выше и ниже опухоли и в интактной слизистой у 101 больного раком толстой кишки различной локализации и у 30 практических здоровых людей.

Этими же методами проведен анализ кала до и после операции.

В слизистой и фекалиях отмечено повышение долей пропионовой и масляной кислот, значительное повышение долей изокислот, что связано с уменьшением утилизации бутирата колоноцитами (метаболический блок окисления масляной кислоты) в условиях изменения метаболизма в опухолевых клетках, а также нарушения их пролиферации, о чем свидетельствует высокое содержание пропионовой кислоты.

Нарушенный метаболизм приводит к изменению трофической базы колоноцитов. Последние перестают всасывать и утилизировать КЖК, в первую очередь пропионат и бутират, и начинают использовать для своего дыхания эндогенный метаболит — глюкозу.

В результате изменяется внутрипросветный редокс-потенциал, в связи с чем угнетается жизнедеятельность облигатных анаэробов (за счет блокирования терминальных ферредоксинсодержащих ферментов) и активизируются патогенные штаммы микробов, в частности бактероиды [3].

При левосторонней локализации опухоли достоверно повышается уровень пропионовой и масляной кислот, при правосторонней — достоверно повышен уровень масляной. Изменения состава КЖК в кале, выражающиеся в увеличении содержания пропионовой (с 0,215 ЕД и выше), масляной (с 0,247 ЕД и выше) кислот, повышении уровня отношения изокислот к кислотам (свыше 0,580 ЕД) и отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой (с 2,439 ЕД и выше), может являться ранним симптомом рака толстой кишки и требует эндоскопического дообследования [3].

Изучение зависимости содержания КЖК от степени инвазии показало, что у больных с более выраженной инвазией опухоли в стенку толстой кишки (Т4) отмечается нарастание уровня масляной кислоты и снижение уровня уксусной кислоты. Также отмечено повышение показателя соотношения кислот к изокислотам с незавершенной цепью, коррелирующее с нарастанием инвазии опухоли.

Снижение степени дифференцировки опухоли сопровождается снижением доли уксусной кислоты, повышением доли масляной кислоты и, в большей степени, пропионовой кислоты.

В последние годы, благодаря стремительно развивающимся технологиям, секвенирование кишечной микробиоты, играющей важную роль в кишечном гомеостазе, привело к ускоренной идентификации многих бактерий, тесно связанных с развитием колоректального рака. Большое внимание уделено ассоциированной со слизистой оболочкой *E. coli*, принадлежащей к филогруппе B2. Эта бактерия широко распространена в тканях при развитии колоректального рака и идентифицируется как кодирующая цикломодулин и играющая ведущую роль в мутации клеток эпителия толстой кишки [4].

Также отмечена связь между канцерогенетическим изобилием *Fusobacterium* и мутациями генов [5], в частности с показателями мутации K-ras [6]. Мутации в гене K-ras запускают постоянное деление клеток, что приводит к развитию дисплазии в аденомах толстой кишки.

Многие исследователи подтвердили обилие при злокачественных заболеваниях толстой кишки следующих видов бактерий: *Escherichia, Shigella, Pseudomonas, Bacteroides, Roseburia, Ruminococcus, Oscilibacter, Akkermansia, Halomonas, Shtwanella, Blautia, Clostridium, Granulicatella, Gemella, Dialister, Selenomonas, Hungatella, Ruminiclostridium, Lachnoanaerobaculum, Campylobacter, Leptothrix, Morganella,* однако не был отражен механизм индуцирования ими колоректального рака [7–9].

Учитывая роль микробиоты как защитного барьера при колоректальном раке, в 2018 г. было проведено исследование «случай–контроль» микробиоты 77 человек с полипами толстого кишечника, колоректальным раком, а также здоровых с целью определения количества бактерий *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus plantarum* и выявления их роли в канцерогенезе [10].

Согласно результатам исследования, среднее количество *Lactobacillus acidophilus* уменьшилось у больных колоректальным раком и с полипами по сравнению со здоровыми людьми. Значимая разница в численности бактерий *Lactobacillus plantarum* не была выявлена среди трех исследованных групп [10].

А в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании с участием 140 пациентов, перенесших операцию по поводу колоректального рака, было обнаружено, что потребление пробиотиков в предоперационном периоде улучшило иммунологические показатели и структуру кишечной микробиоты [11, 17].

Большой объем данных был получен в ходе исследования кишечной микробиоты пациентов, перенесших операцию по поводу колоректального рака.

В дооперационном периоде преобладающим видом бактерий были *Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Bacterjidaceae, Escherichia – Shigella, Pseudomonas, Bacteroides*. А в послеоперационный период увеличилась численность *Phyla Firmicutes, Bacteroidetes, Enterococcactat, Porpheromonadaceae, Bacteroidaceae, Enterobacteriaceae*. Также были выявлены различия в бактериальном составе между тканью злокачественной опухоли и нормальной прилегающей тканью [7].

Сходство структуры бактериальных сообществ раковых тканей и соседних нормальных тканей до операции дало возможность предположить, что бактериальный состав прилежащих к опухоли тканей патологически изменен.

В исследовании «случай–контроль» с участием 585 человек был идентифицирован колоректальный рак, ассоциированный с дисбиозом фекальных грибков с повышенным соотношением *Basidiomycota/Ascomycota* и *Malasseziomycetes* у пациентов с колоректальным раком

по сравнению со здоровыми субъектами. Анализ выявил более высокое число встречающихся внутриклеточных корреляций грибов и бактерий в случаях колоректального рака по сравнению с контролем. Что позволяет предположить, что синергические внутрифунгальные и антагонистические бактериально-грибковые ассоциации могут играть роль в колоректальном канцерогенезе [12].

Представляет интерес изучение оральной микробиоты как новой модели скрининга колоректального рака. В 2017 г. было проведено исследование «случай–контроль» с участием 234 человек, состоящих из 3 групп (здоровые, имеющие полипы и больные с колоректальным раком). Исследование показало, что многие бактериальные таксоны, обнаруженные в ротовой полости, колонизируют опухоли толстой кишки и образуют бактериальные сети. В результате был разработан классификатор с использованием профилей микробиоты полости рта и фекалий с высокой специфичностью и чувствительностью в качестве инструмента скрининга для раннего выявления полипов и колоректального рака [13].

В 2019 г. было проведено исследование «случай–контроль» с участием 693 человек: 231 больной колоректальным раком и 462 здоровых. Микробиоту полости рта оценивали путем секвенирования гена 16Sp РНК. Все 5 исследованных оральных патогенов (*Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, Tannerella forsythia* и два дополнительных периодонтальных патогена вида, *Fusobacterium nucleatum* и *Prevotella intermedia)* были более распространены среди пациентов с колоректальным раком, чем среди контрольной группы. Только *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia* достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$).

С повышенным риском колоректального рака оказались связаны также *Streptococcus sp.* (оральный таксон 058, $p = 7,87 \times 10^{-3}$), *Bifidobacterium dentium*, *Prevotella sp.* (оральный таксон 304), *Lactobacillus salivarius, Eubacterium yurii, Treponema lecithinolyticum*, *Treponema sp.* (оральный таксон 250).

Однако, считают исследователи, чтобы подтвердить выявленные ассоциации и использовать полученные результаты для раннего выявления и лечения заболевания, необходимы дальнейшие наблюдения с большим размером выборки [14].

Zhang и соавт. (2018), изучая механизмы действия оральной микробиоты на клетки желудочно-кишечного тракта, предполагают три механизма ее участия в онкогенезе. Первый — как медиатор воспаления, особенно это касается анаэробов, таких как *Porphyromonas, Prevotella* и *Fusobakterium*, за счет облегчения пролиферации клеток, мутагенеза, активации онкогена и ангиогенеза. Второй — ингибирование клеточного апоптоза. Третий — производство тех веществ, которые могут являться канцерогенами [15].

Kaitlin J. Flynn и соавт. (2016) предложили модель синергизма микроорганизмов, который приводит к оральномикробному индуцированному онкогенезу [16].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения. [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/
2. Lin O.S. Acquired risk factors for colorectal cancer. *Methods Mol. Biol*. 2009;472:361–72. DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0_16.
3. Топчий С.Н. Липницкий Е.М, Башанкаев Н.А, Соломка Я.А. Изучение короткоцепочечных жирных кислот в слизистой оболочке толстой кишки у больных колоректальным раком. Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины. Материалы III конференции молодых ученых России с международным участием. Москва, 2004:402–11. [Topchiy S.N., Lipnitskiy E.M., Bashankaev N.A., Solomka Ya.A. Study of short-chain fatty acids in the colon mucosa in patients with colorectal cancer. Basic sciences and progress of clinical medicine. Materials of III conferences of young scientists of Russia with international participation. Moscow, 2004:402–11. (in Russian)]
4. Gao R., Gao Z., Huang L., Qin H. Gut microbiota and colorectal cancer. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(5):757–769. DOI: 10.1007/s10096-016-2881-8.
5. Tahara T., Yamamoto E., Suzuki H., Maruyama R., Chung W., Garriga J. et al. Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res.* 2014;74(5):1311–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1865.
6. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487(7407): 330–7. DOI: 10.1038/nature11252.
7. Liu C.J., Zhang Y.L., Shang Y., Wu B., Yang E., Luo Y.Y., Li X.R. Intestinal bacteria detected in cancer and adjacent tissue from patients with colorectal cancer. *Oncol. Lett.* 2019;17(1):1115–1127. DOI: 10.3892/ol.2018.9714.
8. Flemer B., Lynch D.B., Brown J.M., Jeffery I.B., Ryan F.J., Claesson M.J. et al. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut*. 2017;66(4):633–643. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309595.
9. Gao R., Kong C., Huang L., Li H., Qu X., Liu Z. et al. Mucosa-associated microbiota signature in colorectal cancer. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2017;36(11):2073–2083. DOI: 10.1007/s10096-017-3026-4.
10. Zinatizadeh N., Khalili F., Fallah P., Farid M., Geravand M., Yaslianifard S. Potential preventive effect of Lactobacillus Acidophilus and Lactobacillus Plantarum in patients with polyps or colorectal cancer. *Arq. Gastroenterol*. 2018;55(4):407–411. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-87.
11. Xie X., He Y., Li H., Yu D., Na L., Sun T. et al. Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients. *Nutrition*. 2019;61:132–142. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.038.
12. Coker O.O., Nakatsu G., Dai R.Z., Wu W.K.K., Wong S.H., Ng S.C. et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut*. 2019;68(4):654–662. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317178.
13. Flemer B., Warren R.D., Barrett M.P., Cisek K., Das A., Jeffery I.B. et al. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut*. 2018;67(8):1454–1463. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314814.
14. Yang Y., Cai Q., Shu X.O., Steinwandel M.D., Blot W.J., Zheng W., Long J. Prospective study of oral microbiome and colorectal cancer risk in low-income and African American populations. *Int. J. Cancer*. 2019;144(10):2381–2389. DOI: 10.1002/ijc.31941.
15. Zhang Y., Wang X., Li H., Ni C., Du Z., Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed. Pharmacother*. 2018;99:883–893. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.
16. Flynn K.J., Baxter N.T., Schloss P.D. Metabolic and Community Synergy of Oral Bacteria in Colorectal Cancer. *mSphere*. 2016;1(3): e00102–16. DOI: 10.1128/mSphere.00102-16.
17. Бекбаусов С.А., Липницкий Е.М., Котовский А.Е., Истратов В.Г. Энтеропротективная терапия дисбиоза кишечника при механической желтухе рифаксимином и лактулозой. *Вестник Национального медико-хирургического центра.* 2013;2:58–61. [Bekbausov S.A., Lipnitsky E.M., Kotovsky A.E., Istratov V.G. Enteroprotective therapy of intestinal dysbiosis in obstructive jaundice with rifaximin and lactulose. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center.* 2013;2:58–61. (in Russian)]

Поступила 17.04.2021

Информация об авторах
Липницкий Е.М. (Lipnitsky E.M.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Медкова Ю.С. (Medkova Yu.S.) — канд. мед. наук

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-342-346
Original investigations

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Кудрявцева М.Г., Варгина Т.С.

ИЗМЕНЕНИЕ СУММАРНОГО ЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Одним из наиболее ранних изменений сердечно-сосудистой системы при сочетании артериальной гипертензии (АГ) и ожирения считают развитие микроциркуляторных нарушений. Реологические свойства крови играют значительную роль в системе микроциркуляции. Важное место в изменении реологических характеристик крови во многом отводится эритроцитам. Агрегация эритроцитов тесно связана с величиной поверхностного заряда их мембран или зета-потенциала мембран эритроцитов (ЗПМЭр). ***Цель работы.*** *Изучить состояние суммарного ЗПМЭр у больных с АГ и ожирением.* ***Материал и методы.*** *В исследование включено 112 пациентов АГ и индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 (основная группа), группа контроля составила 25 человек без АГ и ожирения. Все больные основной группы получали стандартную антигипертензивную, гиполипидемическую и сахароснижающую терапию с достижением целевых уровней корригируемых показателей.* ***Результаты.*** *Уровень суммарного ЗПМЭр у больных АГ с ожирением был достоверно ниже, чем в контрольной группе, и составил 1,57 ± 0,06 × 10^7 и 1,67 ± 0,03 × 10^7 соответственно ($p < 0,05$). При этом у больных основной группы с увеличением степени АГ отмечались более низкие показатели суммарного ЗПМЭр. У больных АГ с ожирением была выявлена достоверная обратная корреляционная взаимосвязь между суммарным ЗПМЭр и степенью АГ, что свидетельствует о негативном влиянии АГ на реологические характеристики крови на уровне микроциркуляторного русла. Для оценки взаимосвязи между показателями ИМТ и ЗПМЭр у больных АГ с ожирением был проведен корреляционный анализ. Выявлена отрицательная прямая зависимость между ИМТ и уровнем ЗПМЭр ($r = 0,7$, $p < 0,05$).* ***Вывод:*** *снижение суммарного заряда эритроцитов может рассматриваться как ранний признак микрореологических нарушений у больных с контролируемым течением АГ и ожирением.*

Ключевые слова: *артериальная гипертензия; ожирение; нарушение микроциркуляции; суммарный зета-потенциал мембран эритроцитов.*

Для цитирования: Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Кудрявцева М.Г., Варгина Т.С. Изменение суммарного зета-потенциала мембран эритроцитов у больных с артериальной гипертензией и ожирением**.** *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):342–346. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-342-346

Для корреспонденции: Варгина Татьяна Сергеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры; tsv3004@mail.ru

Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Kudryavtseva M.G., Vargina T.S.

CHANGES IN THE COMPOUND ZETA POTENTIAL OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

The development of microcirculatory disorders is considered to be one of the earliest changes in the cardiovascular system with a combination of arterial hypertension (AH) and obesity. The rheological properties of blood play a significant role in the system of microcirculation. An important place in changing the rheological characteristics of blood is largely assigned to erythrocytes. Aggregation of erythrocytes is closely related to the magnitude of the surface-bound charge of their membranes or zeta potential of erythrocyte membranes. ***Purpose.*** *To study the state of compound zeta potential of erythrocyte membranes in patients with hypertension and obesity.* ***Material and methods.*** *The study included 112 patients with AH and Index of Mass Corporal more than 30 kg/m^2 (main group); the control group consisted of 25 people without AH and obesity. All patients of the main group received standard antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic therapy to achieve the target levels of the indices under correction.* ***Results.*** *The level of compound zeta potential of erythrocyte membranes in patients with AH and obesity was significantly lower than in the control group and amounted to 1.57 ± 0.06 × 10^7 and 1.67 ± 0.03 × 10^7, respectively ($p < 0.05$). At the same time, in patients of the main group with an increase in AH, lower indices were noted. In patients with AH and obesity, a significant inverse correlation was found between the compound zeta potential of erythrocyte membranes and the degree of hypertension, which indicates a negative effect of hypertension on the rheological properties of blood at the microvasculature level. A correlation analysis was carried out to evaluate the association between Index of Mass Corporal and zeta potential of erythrocyte membranes in obese hypertensive patients. A negative direct correlation was revealed ($r = 0.7$, $p < 0.05$). Conclusion: a decrease in the total charge of erythrocytes can be considered as an early sign of microrheological disorders in patients with a controlled course of arterial hypertension and obesity.*

Keywords: *arterial hypertension; obesity; microcirculation disorders; compound zeta potential of erythrocyte membranes.*

For citation: Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Kudryavtseva M.G., Vargina T.S. Changes in the compound zeta potential of erythrocyte membranes in patients with arterial hypertension and obesity. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):342–346. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-342-346

For correspondence: Tatyana S. Vargina — MD, PhD, Associate Professor of the Department; tsv3004@mail.ru

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

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 11.04.2021

Проблема сочетания артериальной гипертензии (АГ) с ожирением находится в центре внимания современной медицины в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью у таких пациентов. АГ остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Растущей эпидемией является ожирение, общая распространенность которого увеличилась вдвое за прошедшие 30 лет. В России избыточную массу тела имеют более 24% населения [1].

Среди лиц с ожирением повышенное артериальное давление наблюдается в 5–6 раз чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. К механизмам, способствующим формированию АГ у тучных людей, относятся повышение симпатической стимуляции периферических тканей и сосудов, развитие эндотелиальной дисфункции вследствие системного воспаления, повышение концентрации ренина в плазме и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2].

К одним из наиболее ранних изменений сердечно-сосудистой системы при АГ у лиц с ожирением относятся микроциркуляторные нарушения. Микроциркуляторное звено сосудистого русла первым подвергается структурной перестройке. За последние годы накоплено достаточно большое количество данных, позволяющих судить о том, что структурные и функциональные нарушения в системе микроциркуляции являются ведущими пусковыми факторами развития сердечно-сосудистой патологии [3]. И если в системе макроциркуляции текучие свойства крови играют незначительную роль вследствие того, что диаметр крупных сосудов достаточно велик и высока скорость кровотока, то в мелких сосудах артериальной и венозной сети реологические свойства крови приобретают первостепенное значение.

Среди взаимосвязанных процессов в системе микроциркуляции основная роль принадлежит закономерностям циркуляции крови и лимфы в сосудах диаметром от 2 до 200 мкм, поведению форменных элементов крови, динамике процессов свертывания крови, функциональному состоянию эндотелиальных клеток, транскапиллярному обмену и ультраструктурным особенностям микрососудов.

В многочисленных исследованиях было доказано, что существенная роль в изменении реологических характеристик крови на уровне микроциркуляторного русла во многом принадлежит самым многочисленным форменным элементам крови — эритроцитам [4]. Широко известно, что агрегация красных клеток крови тесно связана с величиной поверхностного заряда их мембран или зета-потенциала мембран эритроцитов (ЗПМЭр) [5]. Однако в настоящее время до конца не раскрыты патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи нарушений реологических свойств крови у больных с АГ и ожирением.

В связи с этим целью нашей работы было изучить состояние суммарного ЗПМЭр у больных с АГ и ожирением.

Материал и методы

В основную группу было включено 112 пациентов с АГ и индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2. Группу контроля составили 25 человек без АГ и ожирения (10 мужчин и 15 женщин), сходные с основной группой по демографическим показателям (табл.). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные дали согласие на участие в исследовании.

Основная и контрольная группы достоверно не различались по возрасту и полу. Степень АГ определялась в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 г. [6]. У 33% пациентов основной группы была диагностирована АГ 1-й степени, у 62% больных — 2-я степень АГ, 5% пациентов имели 3-ю степень АГ. Значение ИМТ в основной группе составило 34,9 ± 3,2 кг/м^2 и было достоверное выше, чем в контрольной группе 24,05 ± 2,2 кг/м^2 ($p < 0,05$). Все представители основной группы получали стандартную антигипертензивную, гиполипидемиче-

Таблица

Клиническая характеристика обследованных групп

Показатель	Основная группа (больные с АГ и ожирением) (n = 112)	Группа контроля (здоровые лица) (n = 25)	p
Возраст, лет	61,4 ± 7,2	52,2 ± 7,8	> 0,05
Пол (муж/жен, %)	45/55	33/67	> 0,05
Продолжительность АГ, лет	13,5 ± 6,2	–	–
Систолическое АД, мм рт. ст.	140,4 ± 11,8	125,2 ± 7,8	< 0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,6 ± 6,36	70,6 ± 10,9	< 0,05
АГ, %		–	–
1-я степень	33		
2-я степень	62		
3-я степень	5		
Индекс массы тела, кг/м^2	34,9 ± 3,2	24,05 ± 2,2	< 0,05
Дислипидемия, %	80	11	< 0,05
Сахарный диабет, %	36	–	–

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-342-346
Original investigations

скую и сахароснижающую терапию с достижением целевых уровней корригируемых показателей.

Критериями исключения из исследования были наличие симптоматической артериальной гипертензии, острый коронарный синдром, нарушения сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, тяжелые формы цереброваскулярной болезни, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания любой локализации.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Исследование ЗПМЭр проводилось путем инкубации отмытой эритроцитарной массы с раствором положительного катионного красителя (катионный синий О) в концентрации 4,3–27 г/м при соотношении объемов 1:9 в течение 2–3 ч при 18–22 °С. После его адсорбции на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрализации их отрицательного заряда проводили фотометрию раствора. По значению предельной адсорбции красителя проводили расчет числа зарядов на клеточной поверхности эритроцитов.

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 10.0. Цифровые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манна–Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Ньюмана–Кейлса. Достоверность различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия хи-квадрат. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Уровень суммарного ЗПМЭр в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной группе, и составил $1,57 \pm 0,06 \times 10^7$ и $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ соответственно ($p < 0,05$). При этом у больных АГ и ожирением с увеличением степени АГ отмечались более низкие показатели суммарного ЗПМЭр (рис. 1). Так, у больных с АГ 1-й степени величина электрического потенциала эритроцитов составила $1,64 \pm 0,02 \times 10^7$ и была сопоставима с аналогичным показателем контрольной группы — $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ ($p > 0,05$). В то время как при 2-й и 3-й степенях АГ уровень суммарного ЗПМЭр составил соответственно $1,57 \pm 0,06 \times 10^7$ и $1,56 \pm 0,02 \times 10^7$ и был достоверно ниже по сравнению с контролем $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ ($p < 0,05$) (рис. 1).

У больных основной группы была выявлена достоверная обратная корреляционная взаимосвязь между суммарным ЗПМЭр и степенью АГ ($r = -0,72$; $p < 0,05$) (рис. 2), что свидетельствует о негативом влиянии АГ на реологические характеристики крови на уровне микроциркуляторного русла.

По результатам проведенного нами исследования была выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателями суммарного ЗПМЭр и продолжительностью АГ у больных с ожирением ($r = -0,49$, $p < 0,05$) (рис. 3).

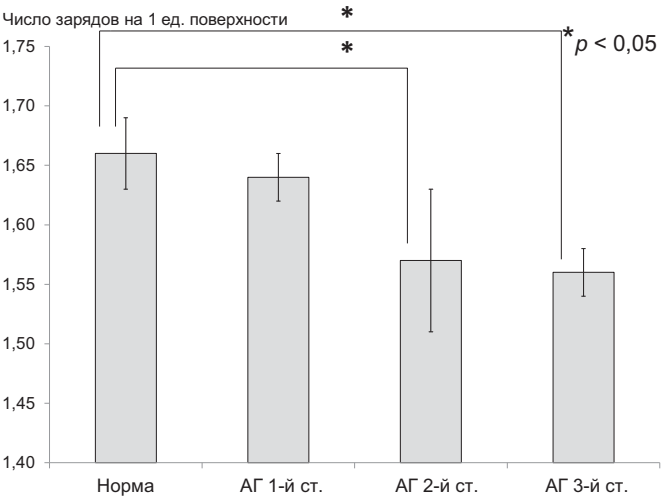


Рис. 1. Изменение ЗПМЭр при различной степени АГ

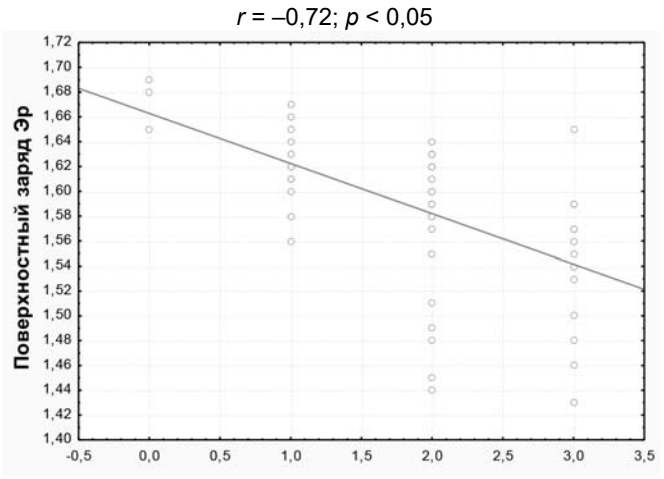


Рис. 2. Взаимосвязь суммарного ЗПМЭр со степенью АГ:
0 — нет АГ, 1 — АГ 1-й ст., 2 — АГ 2-й ст., 3 — АГ 3-й ст.

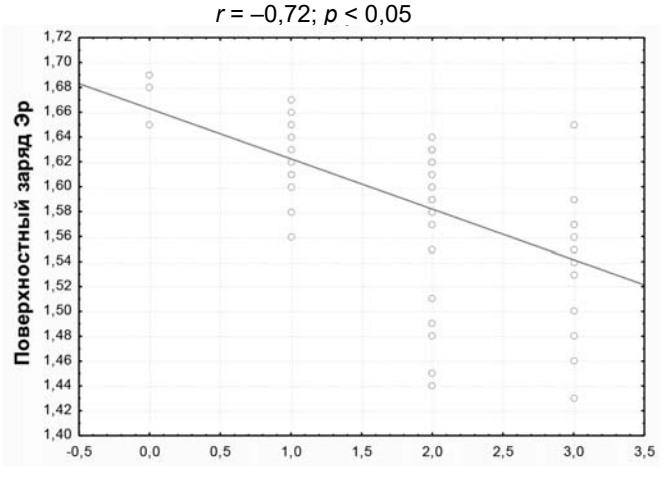


Рис. 3. Взаимосвязь между суммарным ЗПМЭр и продолжительностью АГ у пациентов основной группы
0 — нет АГ, 1 — АГ 1-й ст., 2 — АГ 2-й ст., 3 — АГ 3-й ст.

Полученная зависимость отражает негативное влияние длительного существования АГ на величину электрического заряда эритроцитов в сторону ее снижения, что может свидетельствовать о нарушениях микроциркуляции и усугублении течения сердечно-сосудистых нарушений.

Изучение показателя ЗПМЭр в зависимости от степени ожирения не выявило достоверных различий этого параметра у лиц с индексом массы тела < 34,9 кг/м^2 по сравнению с группой контроля, в то время как у лиц с ожирением II и III степеней ЗПМЭр был достоверно ниже по сравнению с группой здоровых лиц и составлял 1,58 ± 0,03 × 10^7 и 1,47 ± 0,03 × 10^7 соответственно по сравнению с группой контроля (1,67 ± 0,03 × 10^7, $p < 0,05$) (рис. 4).

Это свидетельствовало о влиянии метаболических нарушений на СПЗМЭр, что требует своевременной коррекции массы тела у больных метаболическим синдромом (МС).

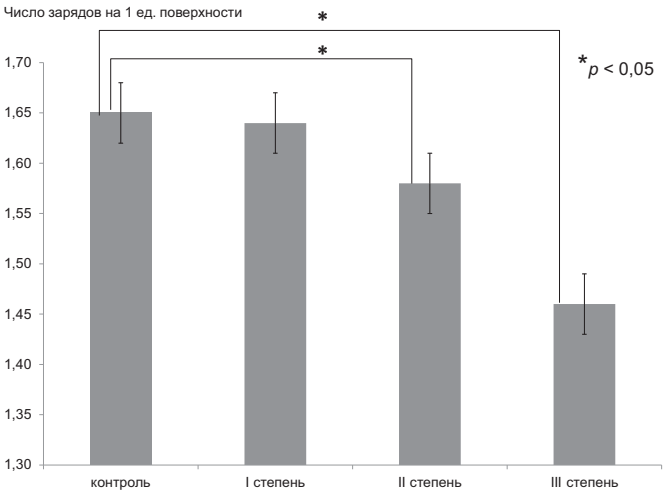


Рис. 4. Уровень ЗПМЭр у больных МС в зависимости от степени ожирения

Обсуждение

Считается несомненным, что сочетание АГ и ожирения ускоряет развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 8]. Особенностью АГ при ожирении является более раннее и выраженное поражение органов-мишеней, а сочетание АГ с метаболическими нарушениями увеличивает общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [9, 10].

Согласно литературным данным, наблюдается прямая связь между АГ и структурно-функциональными изменениями в системе микроциркуляции и, в частности, в мембране эритроцитов. Выявленное нами снижение ЗПМЭр у больных с контролируемой АГ и ожирением может во многом обусловить усиленную агрегацию эритроцитов, участвующую в механизмах ускоренного развития сердечно-сосудистой патологии [11]. Кроме того, снижение ЗПМЭр лиц с АГ может быть сопряжено с повышением уровня активных форм кислорода на поверхности эритроцитарных мембран, что, в свою очередь, оказывает выраженное влияние на цитоскелетные белки эритроцитов, замедляя микроциркуляторный кровоток и усугубляя развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии [12]. Согласно нашим данным, ЗПМЭр достоверно ниже при 2-й и 3-й степенях АГ, кроме того, имеется прямая корреляционная взаимосвязь между ЗПМЭр и продолжительностью АГ у пациентов с ожирением. Полученные результаты согласуются с результатами других работ, указывающих на изменение структурно-морфологических свойств мембран эритроцитов при АГ и помогают раскрыть тонкие механизмы патогенеза микроциркуляторных расстройств [13].

До настоящего времени остается предметом дискуссий вопрос о механизмах влияния ожирения на развитие сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследования было показано, что у пациентов с АГ и ожирением увеличение ИМТ связано с уменьшением суммарного ЗПРМЭр. Данные результаты, по-видимому, свидетельствуют о негативном влиянии ожирения на изменения реологических характеристик крови на уровне микроциркуляторного русла.

Таким образом, снижение суммарного заряда эритроцитов может рассматриваться как ранний признак микрореологических нарушений у больных с контролируемым течением АГ и ожирением.

Выводы

У больных с контролируемой АГ и ожирением выявлено достоверное снижение величины электрического заряда мембраны эритроцитов при нарастании степени АГ.

Выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между продолжительностью АГ и зарядом мембраны эритроцитов ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

Обнаружена достоверная отрицательная взаимосвязь между ИМТ и суммарным ЗТМЭр у пациентов с АГ и ожирением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
2. Kotsis V., Stabouli S., Papakatsika S. et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens. Res*. 2010;33(5):386–93. DOI: 10.1038/hr.2010.9
3. Подзолков В.И., Булатов В.А. Состояние микроциркуляции при артериальной гипертензии. В кн.: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М., МИА, 2016:426. [Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Microcirculation state in arterial hypertension. In book: Podzolkov V.I. Arterial hypertension. M., MIA. 2016:426. (in Russian)]
4. Ziobro A. et al. Oxidative damages in erythrocytes of patients with metabolic syndrome. *Molecular and cellular biochemistry.* 2013;378:267–273.
5. Jewell S.A., Petrov P.G., Winlove C.P. The effect of oxidative stress on the membrane dipole potential of human red blood cells. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr*. 2013;1828:1250–1258.
6. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-342-346

7. Gyawali P., Richards R.S., Tinley P. et al. Hemorheological parameters better classify metabolic syndrome than novel cardiovascular risk factors and peripheral vascular disease marker. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2016;64(1):1–5. DOI:10.3233/CH-152033
8. Gyawali P., Richards R.S., Hughes D.L., Tinley P. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2014;57 (1):73–83. DOI: 10.3233/CH-131792
9. Ivette Martínez-Vieyra et al. Alterations to plasma membrane lipid contents affect the biophysical properties of erythrocytes from individuals with hypertension. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2019;1861(10):182996. DOI: 10.1016/j.bbamem.2019.05.018
10. Подзолков В.И, Брагина А.Е., Мурашко Н.А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептинемией. *Кардиология*. 2016;7(56):14–19. [Podzolkov V.I., Bragina A.E., Murashko N.A. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. *Kardiologija.* 2016;7(56):14–19. (In Russian)]. DOI: 10.18565/cardio.2016.6.14-19
11. Подзолков В.И. и др. Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;2(14):184–189. [Podzolkov V.I. et al. Change in the functional state of erythrocytes as a component of microcirculatory disorders in metabolic syndrome. *Rathional pharmacotherapy in cardiology.* 2018;14(2):184–189. (in Russian)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189
12. Lebensohn N. et al. Serum sialic acid, cellular anionic charge and erythrocyte aggregation in diabetic and hypertensive patients. *Medicina (B Aires).* 2009;69(3):331–334.
13. Dobrzyńska Izabela et al. Effects of hypertension and FAAH inhibitor treatment of rats with primary and secondary hypertension considering the physicochemical properties of erythrocytes. *Toxicol. Mechanisms and Methods*. 2020;30(4):297–305. DOI: 10.1080/15376516.2020.1727595

Поступила 11.04.2021

Информация об авторах

Подзолков В.И. (Podzolkov V.I.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор факультетской терапевтической клиники УКБ №4 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), http://orcid.org/0000-0002-0758-5609

Королева Т.В. (Koroleva T.V.) — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0000-0002-0358-3577

Брагина А.Е. (Bragina A.E.) — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0000-0002-2699-1610

Тарзиманова А.И. (Tarzimanova A.I.) — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), http://orcid.org/0000-0001-9536-8307

Кудрявцева М.Г. (Kudryavtseva M.G.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0000-0002-4659-0662

Варгина Т.С. (Vargina T.S.) — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0000-0003-3076-4231

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Черных В.Г., Крайнюков П.Е., Симоненко А.В., Бондарева Н.В., Ефремов К.Н.

СПОСОБ ВНУТРЕННЕГО ДРЕНИРОВАНИЯ СЕРОМЫ ПОСЛЕ АЛЛОПЛАСТИКИ КОСОЙ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

Разработан способ аллогерниопластики косой паховой грыжи, при котором между семенным канатиком и сеткой формируется дополнительный слой, состоящий из брюшины грыжевого мешка. Лоскут брюшины препятствует непосредственному контакту сетки и семенного канатика и обеспечивает быстрое всасывание воспалительной серозной жидкости. В тканях уменьшаются проявления имплант-ассоциированного воспаления семенного канатика и персистирующих сером. Способ применен у 25 больных в период с 2017 по 2021 г.

Ключевые слова: *паховая грыжа; герниопластика; профилактика серомы.*

Для цитирования: Черных В.Г., Крайнюков П.Е., Симоненко А.В., Бондарева Н.В., Ефремов К.Н. Способ внутреннего дренирования серомы после аллопластики косой паховой грыжи. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):347–352.
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-347-352

Для корреспонденции: Черных Виктор Геннадьевич — канд. мед. наук, начальник хирургического отделения;
e-mail: chernykh4@yandex.ru

Chernykh V.G., Krainukov P.E., Simonenko A.V., Bondareva N.V., Efremov K.N.

METHOD OF INTERNAL DRAINAGE OF SEROMA AFTER HERNIOPLASTY

Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

A method for allohernioplasty of indirect inguinal hernia has been developed, in which an additional layer consisting of the peritoneum of the hernial sac is formed between the spermatic cord and the mesh. The peritoneal flap prevents direct contact between the mesh and the spermatic cord and ensures rapid absorption of inflammatory serous fluid. The manifestations of implant-associate inflammation of the spermatic cord and persistent seromas decrease in the tissues. The method was applied in 25 patients in the period from 2017 to 2021.

Keywords: *inguinal hernia; hernioplasty; prevention of seroma.*

For citation: Chernykh V.G., Krainukov P.E., Simonenko A.V., Bondareva N.V., Efremov K.N. Method of internal drainage of seroma after hernioplasty. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):347–352.
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-347-352

For correspondence: Victor Chernykh — MD, PhD, Head of the surgical department; e-mail: chernykh4@yandex.ru

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

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 30.04.2021

Актуальность проблемы

Операция Лихтенштейна в настоящее время является наиболее часто выполняемой герниопластикой в мире, так как сопровождается низким процентом рецидивов [1, 2]. Очевидно, что применяемые импланты не должны отторгаться и вызывать выраженное воспаление тканей. Вместе с тем вопрос, насколько аллотрансплантат должен быть инертным, все еще обсуждается. Формирование физиологически полноценного рубца происходит в условиях умеренного воспаления, необходимого для замещения инфильтрата молодой соединительной тканью [3, 4]. Реакция тканей на имплантацию сетки всегда сопровождается инфильтрацией тканей гранулоцитами и выделением серозной жидкости [5]. Прочная фиксация сетки происходит после ее прорастания соединительной тканью. Полностью ареактивный материал не приводит к образованию такого рубца. В этом случае аллотрансплантат будет выполнять удерживающую функцию лишь за счет фиксирующих лигатур, что может спровоцировать рецидив грыжи. Применение такой «полностью инертной» сетки в хирургии грыж признано неоправданным [6–10].

На сегодняшний день наиболее часто применяются трансплантаты из полипропилена. Этот материал не подвергается гидролизу и биодеградации, сохраняет свою прочность в тканях, не требует удаления сетки при нагноении раны. Вместе с тем в ряде случаев полипропилен все же вызывает выраженную воспалительную реакцию с образованием персистирующих сером.

Серомой считается скопление серозной жидкости в области послеоперационной раны [11]. Серома является наиболее частым осложнением после герниопластики [12]. Частота выявления сером зависит от метода, которым ее диагностируют. По клиническим данным эта частота будет невысока, а при УЗИ может достигать 100% [13]. Серома часто выявляется при повторном УЗИ послеоперационной раны, в ходе которого выявляется не только наличие жидкости в перипротезном про-

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-347-352
Original investigations

странстве, но и оценивается динамика изменения ее объема [13, 20–22]. Серомы могут потребовать выполнения пункции, нередко являются причиной увеличения срока госпитализации [14–19]. Считается, что при неосложненном течении послеоперационного периода максимальное количество серозной жидкости определяется на 3–5-й день, а уменьшается на 7–10-й день [23].

Известно, что париетальная брюшина при воспалении обладает высокой всасывающей способностью, что может быть использовано для внутреннего дренирования из зоны аллогерниопластики [24].

Цель исследования: изучить возможность профилактики серомы после аллогерниопластики с использованием несвободного лоскута брюшины грыжевого мешка.

Материал и методы

Для обеспечения внутреннего дренирования серомы мы используем несвободный лоскут брюшины, выкроенный из грыжевого мешка. («Способ перитонизации трансплантата брюшиной грыжевого мешка при аллопластике косой паховой грыжи», Черных В.Г., Крайнюков П.Е., Скоробогатов В.М., Ошмарин С.В., Бондарева Н.В., патент на изобретение № 2636872 от 20.09.2016).

Способ перитонизации трансплантата брюшиной грыжевого мешка при аллопластике косой паховой грыжи осуществляется следующим образом. Рассекаются кожа, подкожная клетчатка и апоневроз наружной косой мышцы живота по общепринятой методике. Грыжевой мешок выделяется из элементов семенного канатика до шейки, вскрывается по задней поверхности, содержимое осматривается и погружается в брюшную полость. В области шейки грыжевого мешка накладывается кисетный шов. Лигатура затягивается до соприкосновения тканей (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки).

Грыжевой мешок не отсекается. Из него выкраивается несвободный лоскут необходимого размера (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки). Непрерывным швом восстанавливается поперечная фасция (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки).

Проленовой нитью трансплантат фиксируется к пупартовой связке непрерывным швом до точки, расположенной на 2 см латеральнее внутреннего пахового кольца (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки).

Далее в проекции центра внутреннего пахового кольца в сетке формируется отверстие диаметром 8 мм с последующим рассечением сетки вверх. Семенной канатик и выделенный лоскут грыжевого мешка через подготовленное отверстие помещаются над сеткой. Верхний край сетки непрерывным швом фиксируется изнутри к апоневрозу наружной косой мышцы живота до точки рассечения (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки).

После расправления сетки в паховом пространстве ее целостность восстанавливается непрерывным швом с формированием окна для семенного канатика необходимого размера. Затем лоскут грыжевого мешка укладывается висцеральной поверхностью вверх между сеткой и семенным канатиком (рис. 6, см. 3-ю стр. обложки).

Края лоскута брюшины отдельными узловыми швами фиксируются к проленовому трансплантату (рис. 7, см. 3-ю стр. обложки).

Апоневроз наружной косой мышцы живота сшивается над семенным канатиком край в край. Завершается операция наложением непрерывного внутрикожного шва.

Данный способ с целью изучения возможности профилактики сером применен нами у 25 больных в период с 2017 по 2021 г. Все пациенты осмотрены в разные сроки после операции. Признаков персистирующей серомы не было ни в одном случае. Других осложнений в раннем послеоперационном периоде также не было. Косметические результаты операций хорошие. Рецидивов паховых грыж у оперированных пациентов не было.

Применение предлагаемого способа герниопластики не является технически сложным и не приводит к развитию специфических осложнений. Метод выполним у больным с косыми грыжами при наличии грыжевого мешка достаточного размера.

Способ поясняется следующим клиническим примером.

Больной А., 43 года, находился на лечении в хирургическом отделении ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ с диагнозом «приобретенная вправимая косая паховая грыжа справа». Считает себя больным около 3 лет, когда впервые заметил выпячивание в правой паховой области при натуживании. К врачу не обращался. В связи с увеличением образования в размерах и появлением болей в правой паховой области обратился к хирургу поликлиники, был направлен на стационарное лечение. При поступлении состояние удовлетворительное. Дыхательных и гемодинамических нарушений нет. Общий и биохимический анализ крови в пределах нормы. Локально: визуально в правой паховой области определяется опухолевидное выпячивание 7 × 8 × 6 см, мягкоэластичной консистенции, безболезненное, вправляется в брюшную полость, наружное паховое кольцо расширено до 2,5 см, симптом кашлевого толчка положителен.

После стандартной подготовкой под местной инфильтрационной анестезией 320 мл 0,5% раствора новокаина выполнено оперативное вмешательство по заявляемому способу. Во время операции: задняя стенка пахового канала растянута, внутреннее паховое кольцо расширено до 3,5 см. Грыжевой мешок 6 × 7 × 5 см расположен в элементах семенного канатика, выделен до шейки, вскрыт, содержимое — прядь сальника — погружена в брюшную полость. Грыжевой мешок рассечен по передней поверхности на всем протяжении от дна до шейки. В области шейки под визуальным контролем изнутри наложен кисетный шов. Задняя стенка пахового канала восстановлена за счет ушивания растянутой поперечной фасцией непрерывным швом без натяжения. На подготовленное ложе помещен проленовый трансплантат 6 × 11 см. Семенной канатик и выделенный лоскут грыжевого мешка через подготовленное отверстие помещены впереди сетки. Аллотрансплантат фиксирован непрерывным швом по описанной методике. Лоскут висцеральным слоем

вверх уложен на сетку под семенным канатиком, излишки иссечены, края фиксированы отдельными узовыми швами к проленовому трансплантату. На часть трансплантата, покрытую брюшиной, уложен семенной канатик. Над ним сшиты листки апоневроза край в край. Рана ушита по общепринятой методике.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Болевой синдром выражен незначительно, купирован назначением ненаркотических анальгетиков. Через 10 ч после операции больной самостоятельно встал. Швы сняты на 6-е сутки после операции, заживление раны первичным натяжением. Выписан с рекомендациями под наблюдение хирурга поликлиники. Контрольный осмотр через 1 мес. Жалоб не предъявляет. Послеоперационный рубец 7 × 0,1 см без признаков воспаления. Кремастерный рефлекс сохранен во все сроки наблюдения.

При выполнении УЗИ паховой области справа на первые сутки после операции отмечались эхографические признаки ограниченного отека семенного канатика (рис. 8, *а*) и мягких тканей (рис. 8, *б*).

Сонографически на 2-е сутки после операции, помимо менее выраженного сохраняющегося ограниченного отека мягких тканей правой подвздошной области (рис. 9, *б*) и одноименного семенного канатика, появились данные за локальную серому вокруг синтетической сетки (рис. 9, *а*).

На 5-е сутки при эхолокации вдоль послеоперационного рубца в правой паховой области определяемый ранее отек, визуализируемый в виде участка пониженной эхогенности, прослеживается лишь вдоль семенного канатика, толщиной 2 мм, без описываемых ранее изменений (рис. 10).

Данное клиническое наблюдение подтверждает быструю элиминацию серозной жидкости из области имплантированной сетки. Эффективность предлагаемого способа подтверждена нами при выполнении 25 операций аллопластики косых паховых грыж указанным способом. Мы проанализировали сроки самопроизвольной ликвидации сером у больных с паховыми грыжами, оперированных обычным способом (контрольная группа), по сравнению с пациентами, оперированными по новому методу (основная группа). Обе группы больных включали по 25 пациентов мужского пола, оперированных в 2017–2021 гг., которые практически не отличаются по основным признакам: возрасту, частоте физических нагрузок и сопутствующих заболеваний, длительности грыженосительства и др. Пациенты с невправимыми,

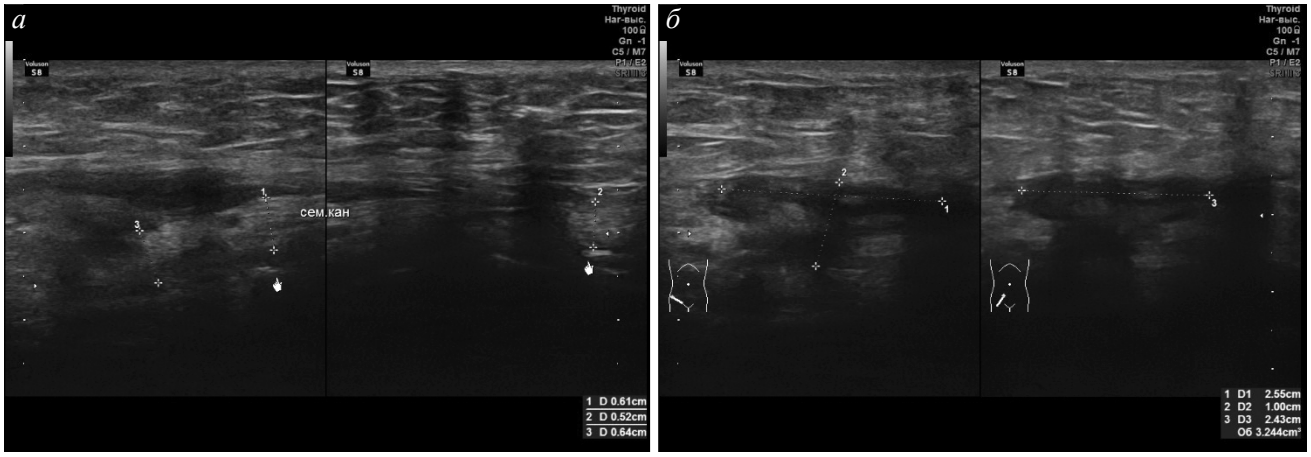


Рис. 8. УЗИ правой паховой области на первые сутки после операции: а — отек семенного канатика; б — отек мягких тканей

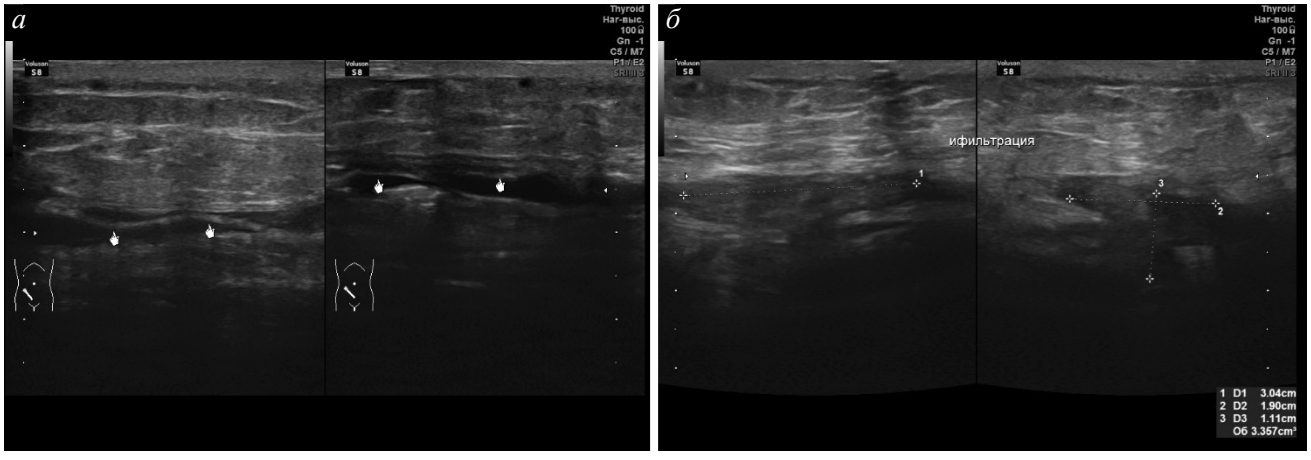


Рис. 9. УЗИ на вторые сутки после операции. Маркерами и курсорами обозначены: а — границы локальной серомы вокруг синтетической сетки; б — сохраняющийся отек мягких тканей

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-347-352

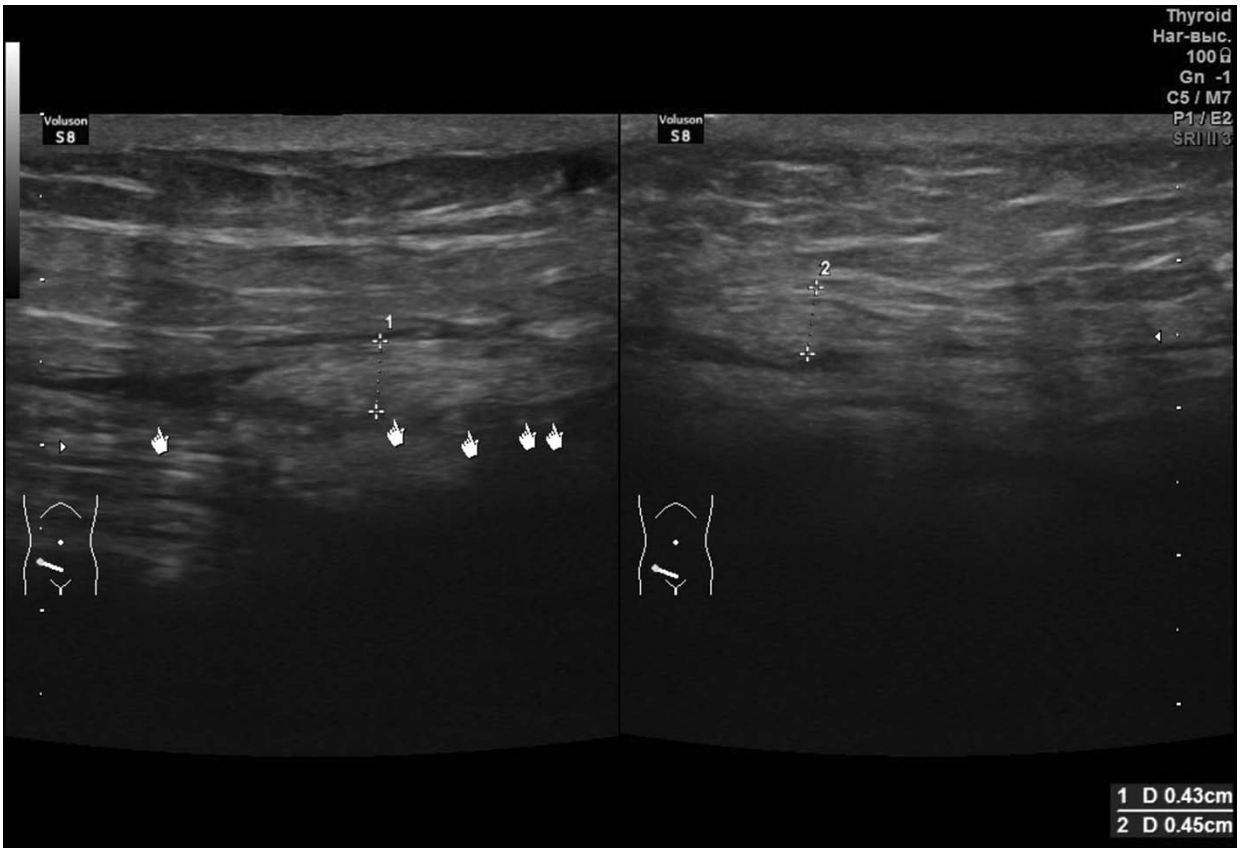


Рис. 10. УЗИ на пятые сутки после операции. Серомы вокруг сетки нет. Маркерами отмечена синтетическая сетка на фоне минимального отека, а курсорами — неизмененный семенной канатик

двусторонними и прямыми паховыми грыжами в исследование не включались. Таким образом, по основным клиническим характеристикам обе группы рандомизированы и соответствуют друг другу.

Предлагаемый способ герниопластики выполним при наличии грыжевого мешка достаточных размеров, поэтому чаще использовался для лечения больших косых паховых и пахово-мошоночных грыж.

В основной группе больных было 20 (80%) косых паховых грыж, 5 (20%) пахово-мошоночных грыж. Среди 25 наблюдений контрольной группы косая паховая грыжа диагностирована в 15(60%) случаях, пахово-мошоночная — у 8 (32%) пациентов, канальная паховая грыжа — у 2 (8%). Сравнение морфологических характеристик грыж обеих групп представлено в табл. 1.

Заметные различия между двумя группами больных оказались по размерам грыжевого мешка — способ с перитонизацией чаще применяли при больших грыжах. Во всех случаях выполнялась пластика Лихтенштейна. Больным обеих групп применяли проленовые сетки Parieten Lightweight Mesh размером 6 × 11 см. В обеих группах больных протез фиксировали непрерывным швом методом «двух встречных проленовых нитей». Выкроенный лоскут фиксировался поверх трансплантата отдельными узловыми швами нитью пролен 3/0. Поперечную фасцию по Марси ушивали во всех случаях. Сравнение хирургических вмешательств в обеих группах представлено в табл. 2.

Профилактическую антибиотикотерапию и дренирование операционных ран в обеих группах больных осуществляли во всех случаях.

Результаты и обсуждение

Предлагаемая нами модификация выполняется под местной анестезией и не удлиняет время операции. Согласно протоколам оперативных вмешательств, время операции в среднем составляет 45 ± 10 мин в обеих группах больных и зависит в основном от размера грыжи.

Осложнение после операции в контрольной группе больных развились только в 1 (4%) наблюдении. У пациента с большой пахово-мошоночной грыжей на 2-е сутки после операции в ране образовалась гематома, которая была эвакуирована путем частичного разведения краев послеоперационной раны. В основной группе больных осложнений не было ($p < 0,05$).

По данным УЗИ области послеоперационной раны наличие серозной жидкости в области сетки к 6-му дню после операции отмечалось у 15 (60%) больных контрольной группы. В основной группе к этому сроки УЗ-признаков серомы области операции не было ни в одном случае.

Таким образом, предложенный нами способ операции позволил предотвратить развитие персистирующих сером во всех случаях. Доминирующим осложнением после стандартной аллопластики является формирование персистирующих сером, которые были отмечены у 5 па-

Таблица 1

Сравнение больных основной и контрольной групп по клиническим показателям

Клинические показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	*n*	%
Возраст старше 50 лет	25	100	25	100
Занимаются физическим трудом	15	60	17	68
Мужской пол	25	100	25	100
Наличие сопутствующих грыже заболеваний	22	88	24	96
Длительность анамнеза более одного года	15	60	21	84
Грыжа появилась после физических нагрузок	11	44	16	64
Расширение внутреннего пахового кольца до 2 см	4	16	9	36
Расширение внутреннего пахового кольца более 2 см	21	84	16	64
Разрушена вся задняя стенка пахового канала	0	0	3	12
Грыжевой мешок менее 5 см в диаметре	0	0	20	80
Грыжевой мешок размерами 5–15 см	22	88	2	8
Грыжевой мешок размерами 15–25 см	3	12	3	12

Таблица 2

Сравнение больных, основной и контрольной групп по особенностям хирургических вмешательств

Вмешательство	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	*n*	%
Операция Лихтенштейна с размещением семенного канатика под апоневрозом	25	100	25	100
Ушивание поперечной фасции по Марси	25	100	25	100
Средняя площадь протеза, см^2	50		50	
Профилактическая антибиотикотерапия	25	100	25	100
Дренирование операционных ран	25	100	25	100
Средний послеоперационный койко-день, сут	6		7	
Наличие послеоперационных осложнений	0	0	1	4
Наличие персистирующих сером в ранах	0	0	2	8
Наличие экссудата в ране по данным УЗИ на 6-е сутки после операции	0	0	15	60
Рецидив грыжи	0	0	0	0

циентов контрольной группы ($p < 0,05$). Таким образом, выкроенный из грыжевого мешка несвободный лоскут брюшины сохраняет свою жизнеспособность в послеоперационном периоде и выполняет роль своеобразного «внутреннего дренажа». Быстрая элиминация серозной жидкости улучшает условия заживления операционных ран. Послеоперационный койко-день у больных основной группы был короче на 1 сут, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

При изучении отдаленных результатов в сроки наблюдения за больными в течение года рецидивов грыжи не выявлено ни у одного пациента в обеих группах.

Заключение

Преимущества предлагаемого способа операции нам представляются в следующем.

Лоскут брюшины, перитонизирующий полипропиленовую сетку, обеспечивает всасывание воспалительной серозной жидкости, что предотвращает формирование персистирующих сером.

Между семенным канатиком и сетчатым трансплантатом появляется дополнительный слой, препятствующий их непосредственному контакту.

Способ не удлиняет время операции, может быть осуществлен под местной анестезией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Егиев В.Н., Воскресенский П.К. Грыжи. М., Медпрактика-М, 2015:69. [Egiev V.N., Voskresensky P.K. Hernia. M., Medpractica-M, 2015:69. (in Russian)]
2. Нестеренко Ю.А., Газиев Р.М. Паховые грыжи. М., 2009:146. [Nesterenko Y.A., Gaziev R.M. Inguinal hernias. M., 2009:146. (in Russian)]

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-347-352

3. Протасов А.В., Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л., Курганов И.А., Кумуков М.Б. Тезисы XII Съезда хирургов России, Ростов-на-Дону, 2015:209. [Protasov A.V., Bogdanov D.J., Matveyev N.L., Kurganov I.A., Kumukov M.B. Thesis XII Congress of Surgeons of Russia, Rostov-on-Don, 2015:209. (in Russian)]
4. Bendavid R. «Dysejaculation»: an unujual complication of inguinal herniorraphy. *Postgrad. Gen. Surg*. 1992;4:139–141.
5. Асланов А.Д., Бапинаев М.К., Керимов Т.Б. и др. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения послеоперационных грыж. *Анналы хирургии.* 2007;4:46–49. [Aslanov A.D., Bapinayev M.K., Kerimov T.B. et al. Comparative evaluation of the results of surgical treatment of postoperative hernias. *Annals of surgery.* 2007;4:46–49. (in Russian)]
6. Бабаджанов Б.Р., Курьязов Б.Н., Якубов Ф.Р. К вопросу сравнительной оценки методов хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки. Актуальные вопросы герниологии: материалы конференции. М., 2002:10–12. [Babadzhanov B.R., Kuryazov B.N., Yakubov F.R. To the issue of comparative evaluation of methods-surgical treatment of postoperative herniated abdominal walls. Topical issues of herniology: Conference materials. M., 2002:10–12. (in Russian)]
7. Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В. Пластика брюшной стенки при вентральных грыжах комбинированным способом. *Хирургия*. 2000;8:24–26. [Belokonev V.I., Pushkin S.Yu., Kovaleva S.V. Abdominal Wall Plastic in Ventral Hernias combined. *Surgery*. 2000;8:24–26. (in Russian)]
8. Винник Ю.С., Петрушко С.И., Миллер С.В. и др. Применение ненатяжной герниопластики в оперативном лечении ущемленных послеоперационных вентральных грыж. Неотложная и специализированная хирургическая помощь: Первый конгресс московских хирургов: тезисы докладов. М., 2005:248. [Vinnik Y.S., Petrushko S.I., Miller C.B, etc. Application of non-stretch gernioplasty in the surgical treatment of infringed postoperative ventral hernias. Emergency and specialized surgical care: First Congress of Moscow Surgeons: Theses of Reports. M., 2005:248. (in Russian)]
9. Джафаров Ч.М., Гасымов Э.М. Факторы риска рецидивов грыж передней брюшной стенки. *Анналы хирургии.* 2004;6:69–71. [Jafarov C.M., Gasimov E.M. Risk Factors for recurrence of herniated abdominal wall hernias. *Annals of surgery.* 2004;6:69–71. (in Russian)]
10. Егиев В.Н., Рудакова М.Н., Сватковский М.В. Герниопластика без натяжения тканей в лечении послеоперационных вентральных грыж. *Хирургия.* 2000;6:18–22. [Egiev V.N., Rudakova M.N., Swatkovsky M.V. Gernioplasty without tissue tension in the treatment of postoperative ventral hernias. *Surgery*. 2000;6:18–22. (in Russian)]
11. Westphalen A.P., Araújo A.C.F., Zacharias P., Rodrigues E.S., Fracaro G.B., Gaspar de J.L. Repair of large incisional hernias. To drain or not to drain. Randomized clinical trial. *Acta Cir. Bras*. 2015;30(12):844–851. DOI: 10.1590/S0102-865020150120000009/
12. Власов А.В., Кукош М.В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж. *Современные технологии в медицине.* 2013;5(2):116–124. [Vlasov A.V., Kukosh M.V. Problem of wound complications in abdominal wall replacement in relation to ventral hernias. *Modern technology in medicine.* 2013;5(2):116–124. (in Russian)]
13. Деговцов Е.Н., Колядко П.В. Диагностика и лечение серомы после герниопластики передней брюшной стенки с использованием сетчатого импланта. *Хирургия*. 2018;1:99–102. [Degovtsov E.N., Kolyadko P.V. Diagnosis and treatment of gray after hernioplasty of the anterior abdominal wall using a mesh implant. *Surgery.* 2018;1:99–102. (in Russian)]
14. Федоров И.В., Славин Л.Е., Кочнев А.В., Воронин А.В., Хасанов Н.Ф. Серома, как осложнение хирургии грыж живота. *Герниология*. 2007;(2):27–29. [Fedorov I.V., Slavin L.E., Kochnev A.V., Voronin A.V., Hasanov N.F. Seroma, as a complication of abdominal hernia surgery. *Herniology*. 2007;(2):27–29. (in Russian)]
15. Torregrosa-Gallud A., Sancho M.J., Bueno-Lledó J., García P.P., IserteHernandez J., Bonafé-Diana S. et. al. Modified components separation technique: experience treating large, complex ventral hernias at a University Hospital. *Hernia*. 2017;1–8. DOI: 10.1007/s10029-017-1619-6
16. Ротькин Е.А., Агаджян В.В., Крылов Ю.М. Герниопластика послеоперационных и рецидивных вентральных грыж с применением сетчатого имплантата. *Бюллютень ВСНЦ СО РАМН.* 2010;(5):115–118. [Rotkin E.A., Aghajian V.V., Krylov Y.M. Hernioplasty postoperative and recurrent ventral hernias with the use of a mesh implant. Buluten VSC SO RAMN. 2010;(5):115–118. (in Russian)]
17. Тимербулатов М.В., Тимербулатов Ш.В., Гатауллина Э.З., Валитова Э.Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2013;8(5):101–107. [Timerbulatov M.V., Timerbulatov S.V., Gataullina E.S., Valitova E.R. Postoperative Ventral Hernias: Current State of The Problem. *Medicinsky vestnik Bashkortostana.* 2013;8(5):101–107. (in Russian)]
18. Agrawal A., Ayantunde A.A., Cheung K.L. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ. J. Surg*. 2006;76(12):1088–1095. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03949.x
19. Plymale M.A., Harris J.W., Davenport D.L., Smith N., Levy S., Roth S.J. Abdominal wall reconstruction: the uncertainty of the impact of drain duration upon outcomes. *The Am. Surg*. 2016;82(3):207–211.
20. Lee Y.J., Kim H.Y., Han H.H., Moon S.H., Byeon J.H., Rhie J.W. Comparison of dissection with harmonic scalpel and conventional bipolar electrocautery in deep inferior epigastric perforator flap surgery: A consecutive cohort study. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg*. 2017;70(2):222–228. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.11.005
21. Petersen S., Henke G., Freitag M., Faulhaber A., Ludwig K. Deep prosthesis infection in incisional hernia repair: predictive factors and clinical outcome. *Eur. J. Surg*. 2001;167(6):453–457. DOI: 10.1080/110241501750243815
22. Kremer T.M., Kizilates U., Zweemer R., Schreuder H., Rijken M.J. Bedside Ultrasound Confirmation of Incisional Port Hernia. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2017;24(2):190. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.04.016
23. Измайлов С.Г. Ультразвуковой метод контроля за течением раневого процесса в передней брюшной стенке. *Хирургия.* 2002;6:41–45. [Izmaylov S.G. Ultrasonic method of monitoring the course of the wound process in the anterior abdominal wall. *Surgery*. 2002;6:41–45. (in Russian)]

Поступила 30.04.2021

Информация об авторах
Черных В.Г. (Chernykh V.G.) — канд. мед. наук, начальник хирургического отделения ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ
Крайнюков П.Е. (Krainukov P.E.) — д-р мед. наук, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ
Симоненко А.В. (Simonenko A.V.) — канд. мед. наук, начальник операционного отделения ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ
Бондарева Н.В. (Bondareva N.V.) — ординатор хирургического отделения ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ
Ефремов К.Н. (Efremov K.N.) — старший ординатор хирургического отделения ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Чальцев Б.Д.[1], Васильев В.И.[2], Пальшина С.Г.[3], Городецкий В.Р.[1], Торгашина А.В.[1], Шорникова Л.А.[1], Пробатова Н.А.[4], Кокосадзе Н.В.[4], Родионова Е.Б.[5], Сафонова Т.Н.[6], Гайдук И.В.[7], Новиков А.А.[3]

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА, АССОЦИИРОВАННОЙ С АНТИЦЕНТРОМЕРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия

[2]АО «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, Москва, Россия

[3]ООО «Ревмоцентр», 107140, Москва, Россия

[4]ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Россия

[5]ООО «Лечебный центр», 119021, Москва, Россия

[6]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Минобрнауки России, 119021, Москва, Россия

[7]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, Россия

Цель исследования. *Изучить характеристику и частоту лимфом у пациентов с болезнью Шегрена (БШ) и антицентромерными антителами (АЦА); оценить предикторы развития лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) в данной группе пациентов.* ***Материал и методы.*** *За период с 1998 по 2019 г. в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой проводилось наблюдение 131 АЦА-позитивного пациента. Изолированная БШ диагностирована у 82 (62,6%), изолированная лимитированная форма системной склеродермии (ССД) — у 12 (9,2%), сочетание БШ и лимитированной формы ССД — у 37 (28,2%). ЛПЗ были диагностированы у 20 АЦА-позитивных пациентов: у 15 — с БШ, у 5 — с БШ и ССД; в группе пациентов с изолированной ССД лимфомы не выявлены. Все лимфомы диагностированы на основании гистологического, иммуногистохимического и ПЦР-исследований с определением В-клеточной клональности в ткани и классифицированы на основании классификации опухолей гематопоэтической и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения. В дальнейший анализ включено 15 АЦА-позитивных пациентов с изолированной БШ и лимфомами.* ***Результаты.*** *В нашем исследовании у 18,3% пациентов с изолированной АЦА-позитивной БШ диагностированы ЛПЗ, которые были представлены в большинстве случаев MALT-лимфомами слюнных желез (последующая трансформация в агрессивную диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) отмечена у одного пациента). Течение БШ до постановки диагноза ЛПЗ характеризовалось постепенным прогрессированием стоматологических проявлений БШ с развитием поздних стадий паренхиматозного паротита, тяжелой ксеростомии и массивного увеличения слюнных желез с минимальным количеством системных проявлений заболевания. Значительное увеличение слюнных желез, выраженная инфильтрация малых слюнных желез, тяжелая ксеростомия, снижение уровня С4-компонента комплемента, моноклональная секреция, низкое содержание CD19+В-клеток в периферической крови, положительная В-клеточная клональность в биоптатах были основными признаками ЛПЗ в настоящем исследовании. При диагностике MALT-лимфом у пациентов с АЦА-позитивной БШ наблюдались локализованное поражение слюнных желез без признаков диссеминации, отсутствие симптомов В-клеточной интоксикации и минимальные лабораторные сдвиги.* ***Заключение****. Естественное течение АЦА-позитивной БШ и отсутствие патогенетической терапии на ранней стадии способствуют развитию лимфом слюнных желез в первые 10 лет заболевания. Стойкое увеличение слюнных желез при БШ, особенно при наличии других предикторов лимфопролиферации, является прямым показанием для проведения биопсии с последующими исследованиями для исключения лимфомы.*

Ключевые слова: *болезнь Шегрена; антицентромерные антитела; системная склеродермия; лимфоэпителиальный сиалоаденит; MALT-лимфома околоушных слюнных желез; диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.*

***Для цитирования*:** Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г., Городецкий В.Р., Торгашина А.В., Шорникова Л.А., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Родионова Е.Б., Сафонова Т.Н., Гайдук И.В., Новиков А.А. Клинико-лабораторная характеристика лимфопролиферативных изменений при болезни Шегрена, ассоциированной с антицентромерными антителами. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):353–360. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-353-360

Для корреспонденции: Чальцев Богдан Дмитриевич — мл. научный сотрудник, врач-ревматолог; e-mail: bodya92@inbox.ru

Chaltsev B.D.[1], Vasiliev V.I.[2], Palshina S.G.[3], Gorodetskiy V.R.[1], Torgashina A.V.[1], Shornikova L.A.[1], Probatova N.A.[4], Kokosadze N.V.[4], Rodionova E.B.[5], Safonova T.N.[6], Gaiduk I.V.[7], Novikov A.A.[3]

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES IN PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTICENTROMERE ANTIBODIES

[1]Research Institute of Rheumatology named after Nasonova V.A., 115522, Moscow, Russia

[2]JSC "Group of Companies" MEDSI", 123056, Moscow, Russia

[3]LLC "Revmocenter", 107140, Moscow, Russia

[4]Scientific Medical Research Center of Oncology named after Blokhin N.N., Ministry of Healthcare of Russia, 115478, Moscow, Russia

[5]LLC Treatment Center, 119021, Moscow, Russia

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-353-360
Original investigations

[6]Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, 119021, Moscow, Russia
[7]Moscow State University of Medicine and Dentistry named after Evdokimov A.I. of Ministry of Healthcare of Russia, 127473, Moscow, Russia

Purpose of the study. *To study the characteristics and frequency of lymphomas in patients with Sjogren's disease (SD) and anticentromere antibodies (ACA); to evaluate the predictors of the development of lymphoproliferative diseases (LPD) in this group of patients.* ***Material and methods.*** *Over the period from 1998 till 2019, 131 ACA-positive patients were under medical supervision at the Research Institute of Rheumatology named after Nasonova V.A. Isolated SD was diagnosed in 82 patients (62.6%), isolated limited form of SSc — in 12 patients (9.2%), combination of SD and limited form of SSc — in 37 patients (28.2%). Lymphoproliferative diseases (LPD) were diagnosed in 20 ACA-positive patients: in 15 — with SD, in 5 — with SD and SSc; no lymphomas were found in the group of patients with isolated SSc. All lymphomas were diagnosed on the basis of histological, immunohistochemical and PCR examination with of B-cell clonality determination in the tissue, and were classified on the base of haematopoietic and lymphoid tissue tumors classification by the World Health Organization. Further analysis included 15 ACA-positive patients with isolated SD and lymphomas.* ***Results.*** *In our study, 18.3% of patients with isolated ACA-positive SD were diagnosed with LPD, represented by MALT lymphomas of the salivary glands (subsequent transformation into aggressive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was noted in one patient) in most cases. The course of SD before the diagnosis of LPD was characterized by a gradual progression of dental manifestations of SD with the development of late stages of parenchymal parotitis, severe xerostomia, and significant enlargement of the salivary glands with a minimum number of systemic manifestations of the disease. Significant enlargement of salivary glands, severe infiltration of minor salivary glands, severe xerostomia, decreased level of C4-complement component, monoclonal secretion, low content of CD19+B-cells in peripheral blood, positive B-cell clonality in biopsy material were the main signs of LPD in this study. When diagnosing MALT lymphomas, a focal damage of the salivary glands with no signs of dissemination, no symptoms of B-cell intoxication, and minimal changes in laboratory assessment were found in patients with ACA-positive SD.* ***Conclusion.*** *The natural course of ACA-positive SD and the absence of pathogenetic therapy at an early stage contribute to the development of salivary gland lymphomas in the first 10 years of the disease. Persistent enlargement of the salivary glands in SD, especially in the presence of other predictors of lymphoproliferation, is a direct indication for biopsy followed by the research to exclude the presence of lymphoma.*

Keywords: *Sjogren disease; anticentromere antibodies; systemic scleroderma; lymphoepithelial sialadenitis; MALT lymphoma of the parotid salivary glands; diffuse large B-cell lymphoma.*

For citation: Chaltsev B.D., Vasiliev V.I., Palshina S.G., Gorodetskiy V.R., Torgashina A.V., Shornikova L.A., Probatova N.A., Kokosadze N.V., Rodionova E.B., Safonova T.N., Gaiduk I.V., Novikov A.A. Clinical and laboratory characteristics of lymphoproliferative diseases in primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):353–360. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-353-360

For correspondence: Bogdan Chaltsev — junior researcher, rheumatologist; e-mail: bodya92@inbox.ru

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

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 07.04.2021

Среди иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) наиболее часто развиваются при болезни Шегрена (БШ) [1, 2]. При прогрессировании БШ лимфомы возникают у 11–25% пациентов и значимо ухудшают прогноз заболевания [3]. При анализе иммунологических особенностей БШ было показано, что помимо стандартного анти-Ro/La-позитивного субтипа БШ нередко встречается субтип, ассоциированный с антицентромерными антителами (АЦА), который имеет множество клинико-лабораторных особенностей, а также сопровождается повышенным риском ЛПЗ [4, 5]. Однако описания лимфом при АЦА-позитивной БШ носят единичный характер [5, 6], характерные признаки лимфопролиферации в данной группе пациентов не описаны.

Настоящее исследование позволит оценить частоту развития ЛПЗ, а также клиническую, морфологическую, иммуноморфологическую и молекулярную характеристику лимфом, развивающихся у пациентов с БШ и АЦА при отсутствии каких-либо признаков, предполагающих наличие лимитированной формы ССД. В отличие от единичных описаний ЛПЗ при БШ и АЦА в зарубежной литературе в нашем исследовании будет проанализировано наибольшее в мировой практике число случаев ЛПЗ при данном субтипе заболевания.

Материал и методы

За период с 1998 по 2019 г. в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой обследован 131 АЦА-позитивный пациент (126 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 24 до 80 лет. Диагноз ССД устанавливался на основании критериев, предложенных LeRoy и совместных Американо-Европейских критериев 2013 г. [7, 8]. Для диагностики БШ использовались отечественные критерии 2001 г. [3]. БШ диагностирована у 82 (78 женщин, 4 мужчин), лимитированная форма ССД — у 12 (11 женщин, 1 мужчина), сочетание БШ и лимитированной формы ССД — у 37 женщин. ЛПЗ были диагностированы у 20 (19 женщин, 1 мужчина) пациентов: у 15 пациентов с БШ, у 5 пациентов с сочетанием БШ и лимитированной формы ССД; в группе пациентов с изолированной ССД и АЦА лимфом диагностировано не было. Таким образом, лимфомы диагностированы только у тех пациентов, у которых имелась БШ. Все лимфомы диагностированы на основании гистологического, иммуногистохимического и ПЦР-исследований с определением В-клеточной клональности в ткани и классифицированы на основании пересмотренной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей гематопоэтической и лимфоидной ткани [9].

Лимфомы диагностированы на основании проведенных биопсий значительно увеличенных околоушных слюнных желез (ОУСЖ) у 12 пациентов, пересмотра препаратов ранее проведенных субтотальных/частичных резекций ОУСЖ у 3 пациентов с последующими морфологическим/иммуноморфологическим и молекулярным исследованиями согласно классификационным критериям ВОЗ. Пациентам проводилось полное стоматологическое (сиалометрия, сиалография, УЗИ слюнных желез, биопсия малых слюнных желез (МСЖ) и ОУСЖ), офтальмологическое (стимулированный тест Ширмера, проба Норна, окраска эпителия конъюнктивы и роговицы витальными красителями с последующим осмотром в щелевой лампе, УЗИ орбит), онкогематологическое (УЗИ лимфоузлов, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головы, грудной клетки, брюшной полости, в некоторых случаях использовалась ПЭТ, иммунохимическое исследование крови и мочи для выявления моноклональной секреции, трепанобиопсия костного мозга, определение В-клеточной клональности в биоптатах тканей, морфологическое/иммуноморфологическое исследование биопсированной ткани) обследования для верификации диагноза БШ и установления характера ЛПЗ согласно методикам, описанным нами ранее [11, 12]. Использовались общепринятые в НИИР им. В.А. Насоновой клинические, рентгенорадиологические, функциональные и лабораторные обследования пациентов, подтверждающие или отвергающие диагнозы ревматических заболеваний. Непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) на HEP-2-клетках, иммуноферментный анализ (ИФА) и иммуноблоттинг использовались для верификации полного спектра аутоантител в сыворотке крови пациентов.

Результаты

Во всех 20 случаях ЛПЗ в настоящем исследовании были представлены В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ). У 18 из 20 пациентов диагностированы MALT-лимфомы слюнных желез, у 2 пациентов развитие лимфомы патогенетически не было связано с БШ и отмечалось задолго до ее дебюта (1 пациент с генерализованной лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) с поражением лимфоузлов с экстранодальным поражением носоглотки MALT-типа и поражением костного мозга [диссеминированная MALT-лимфома], 1 — с ДВККЛ с поражением внутригрудных, подмышечных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов), и они исключены из дальнейшего анализа. Последующая трансформация MALT-лимфомы слюнных желез в ДВККЛ выявлена у 2 пациентов (1 с БШ и 1 с сочетанием БШ и ССД) (рис.).

Для оценки признаков лимфопролиферации в группе АЦА-позитивных пациентов с БШ мы приводим сравнительную характеристику больных БШ с лимфомами и без них (табл. 1).

У пациентов с БШ и лимфомами достоверно чаще выявлялись стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента и CD19+клеток в периферической крови, лимфоидная инфильтрация МСЖ ≥ 4 фокусов, а также тяжелая ксеростомия в сравнении с пациентами с БШ без лимфом. РФ и анти-Ro-антитела присутствовали только у четверти пациентов с лимфомами, частота выявления данных показателей не отличалась от таковой в группе пациентов без лимфом. Частота обнаружения повышенных уровней иммуноглобулинов в исследуемых группах также не различалась. Только 15% лимфом имели секретирующий характер, и частота выявления моноклональной секреции в группах с лимфомами и без них не различалась. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия встречались в исследуемых группах с одинаковой частотой. У пациентов с лимфомами несколько чаще выявлялись рецидивирующие паротиты и лимфаденопатия, однако эти различия не достигали статистической значимости. Различий по частоте таких внежелезистых проявлений, как ФР, артрит и артралгии, плеврит/перикардит, нейропатия, поражение почек, гипергаммаглобулинемическая и криоглобулинемическая пурпура, не выявлено.

В дальнейший более подробный анализ включены 14 пациентов (13 женщин, 1 мужчина) с изолированной БШ и MALT-лимфомами слюнных желез, 5 пациентов с ЛПЗ при сочетании БШ и лимитированной формы ССД исключены, так как ранее описывались в статье, посвященной взаимосвязи БШ с лимитированной формой ССД и ЛПЗ [10].

ЛПЗ выявлены у 14 пациентов (13 женщин, 1 мужчина) из группы БШ с АЦА, развивших их в течение 2–24 лет (медиана — 8,5 года) после первых клинических проявлений БШ. В табл. 2 представлены основные демографические характеристики пациентов. Пункционные биопсии до субтотальной резекции и инцизионной биопсии проводились у 6 пациентов и во всех случаях были неинформативны и трактовались морфологами как гиперплазия лимфоидной ткани без четкой верификации диагноза ЛПЗ.

Лекарственная терапия до диагностики лимфомы не проводилась 10 пациентам (70%), включая 3 пациентов с субтотальными резекциями ОУСЖ с последую-

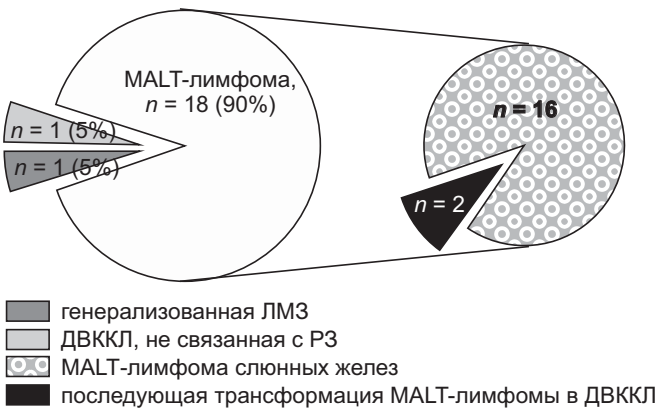


Рис. Спектр ЛПЗ у АЦА-позитивных пациентов (n = 20):

ЛМЗ — лимфома маргинальной зоны, ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-353-360

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений у пациентов с БШ и АЦА с лимфомами и без них

Признак	БШ + лимфома (*n* = 20)	БШ без лимфомы (*n* = 99)	*p*
РФ, *n* (%)	5 (25)	24 (24)	нз
Анти-Ro-антитела, *n* (%)	5 (25)	32 (32)	нз
Анти-La-антитела, *n* (%)	0	10 (10)	нз
Снижение уровня С3, *n* (%)	3 (15)	8 (8)	нз
Снижение уровня С4, *n* (%)	8 (40)	11 (11)	0,003
Повышение концентрации IgG, *n* (%)	1 (5)	10 (10)	нз
Повышение концентрации IgM, *n* (%)	5 (25)	23 (23)	нз
Повышение концентрации IgA, *n* (%)	4 (20)	14 (14)	нз
Повышение уровня СРБ, *n* (%)	3 (15)	9 (9)	нз
Криоглобулинемия, *n* (%)	3 (15)	4 (9)	нз
Моноклональная секреция, *n* (%)	3 (15)	3 (11)	нз
Анемия, *n* (%)	0	12 (12)	нз
Лейкопения, *n* (%)	2 (10)	8 (8)	нз
Тромбоцитопения, *n* (%)	1 (5)	6 (6)	нз
Повышение СОЭ, *n* (%)	1 (5)	17 (17)	нз
Гипергаммаглобулинемия, *n* (%)	2 (10)	14 (14)	нз
Снижение числа CD19+клеток в периферической крови, *n* (%)	10/10 (100)	0/29	< 0,0001
Лимфогистиоцитарная инфильтрация МСЖ ≥ 4 фокусов, *n* (%)	11/11 (100)	15/45 (33)	< 0,001
Нейропатия, *n* (%)	1 (5)	2 (2)	нз
Феномен Рейно, *n* (%)	8 (40)	59 (59)	нз
Рецидивирующие паротиты, *n* (%)	6 (30)	15 (15)	нз
Гиполакримимия 3 ст., *n* (%)	14 (70)	45 (45)	нз
Ксеростомия 3-й ст., *n* (%)	15/18 (75)	39/95 (41)	0,003
Лимфаденопатия, *n* (%)	2 (10)	2 (2)	нз
Поражение почек, *n* (%)	0	3 (3)	нз
Плеврит, *n* (%)	0	2 (2)	нз
Перикардит, *n* (%)	1 (5)	5 (5)	нз
Криоглобулинемический васкулит, *n* (%)	3 (15)	3 (3)	нз
Гипергаммаглобулинемическая пурпура, *n* (%)	0	1 (1)	нз
Артрит, *n* (%)	2 (10)	11 (11)	нз
Артралгии, *n* (%)	9 (45)	37 (37)	нз
Стойкое увеличение ОУСЖ, *n* (%)	18 (90)	17 (17)	< 0,0001
Увеличение слезных желез	0	0	нз

Примечание: РФ — ревматоидный фактор; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МСЖ — малые слюнные железы; ОУСЖ — увеличение околоушных слюнных желез; нз — не значимо.

щими рецидивами MALT-лимфомы после оперативных вмешательств. Однократное введение ритуксимаба (РТМ) 1000 мг и пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) осуществлены одному пациенту, у которого отмечалось значительное увеличение ОУСЖ. 3 пациента длительно получали малые дозы ГК в комбинации с азатиоприном (АЗА) и метотрексатом (МТ) с последующим массивным увеличением ОУСЖ и диагностикой MALT-лимфом по результатам биопсии ОУСЖ. Таким образом, у 11 (78%) пациентов, которым не проводилась цитостатическая терапия, ятрогенная природа развития лимфом была маловероятной.

Клинические проявления АЦА-позитивных пациентов с БШ и ЛПЗ представлены в табл. 3. MALT-лимфомы слюнных желез диагностированы у 14 пациентов (MALT-лимфома ОУСЖ — у 12 [последующая трансформация в ДВККЛ с поражением слюнных желез и внутригрудных лимфоузлов в 1 случае], в двух случаях диссеминированная MALT-лимфома ОУСЖ, поднижнечелюстных слюнных желез — ПНЧСЖ). Дебют БШ с сухости рта наблюдался у 10 (71%) пациентов, с увеличения ОУСЖ и сухости глаз — у 5 (36%), с паротита и ретенционных болей в области ОУСЖ — у 2 (14%). Массивное двустороннее увеличение ОУСЖ отмечалось у 12 пациентов

Таблица 2

Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (*n* = 14, 13 женщин, 1 мужчина)

Параметр	Количество лет (медиана)
Возраст в дебюте заболевания	36–66 (50,5)
Длительность течения ИВРЗ до диагностики БШ	1–15 (5,0)
Длительность течения БШ до диагностики ЛПЗ	2–24 (8,5)
Длительность наблюдения	1–22 (8,0)

Примечание: ИВРЗ — иммуновоспалительные ревматические заболевания; БШ — болезнь Шегрена; ОУСЖ — околоушные слюнные железы; ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания.

и одностороннее — у 1 пациентки, с одновременным значительным увеличением ПНЧСЖ — у 2 пациентов, малых слюнных желез (МСЖ) и слезных желез — у 1. Рецидивирующий паротит до диагностики ЛПЗ слюнных желез наблюдался только у 3 пациентов. Полное отсутствие саливации из больших слюнных желез диагностировано у 12 пациентов, саливация сохранялась только в двух случаях, в которых диагностирована II степень ксеростомии. Массивная лимфоидная инфильтрация МСЖ с наличием > 4 фокусов присутствовала у всех 11 обследованных пациентов. У 3 пациентов биопсия МСЖ не проводилась и MALT-лимфома диагностирована при изучении морфологии только ОУСЖ, в одном случае MALT-лимфома диагностирована по биоптатам МСЖ и ОУСЖ. Положительная В-клеточная клональность выявлялась у всех 13 (100%) обследованных пациентов. Офтальмологические проявления БШ были более скромными, и только у 5 (36%) пациентов присутствовал СКК с развитием язвы роговицы в 1 случае. Системные проявления заболевания (артрит, феномен Рейно (ФР), криоглобулинемическая пурпура, интерстициальное поражение легких (ИПЛ)) присутствовали у единичных пациентов.

Гиперпротеинемия у пациентов с ЛПЗ при АЦА-ассоциированной БШ не выявлена ни в одном случае, тогда как гипопротеинемия с гипогаммаглобулинемией диагностирована у двух пациентов. Признаков воспалительной активности с повышением уровней СОЭ, α_1-, α_2-глобулинов, фибриногена и СРБ не отмечено ни в одном случае. Все пациенты имели высокие уровни АНФ (1/640 и более) с центромерным типом свечения. Высокие титры АЦА (от 4 до 30 норм) определялись у всех пациентов, тогда как повышение уровней анти-Ro/SS-A-антител и РФ отмечалось у единичных пациентов. Моноклональная секреция (IgMk, IgMk + BJk) наблюдалась у 2 пациентов, и в обоих случаях она была следствием смешанной моноклональной криоглобулинемии (СМК). Иммунодефицит поликлональных IgG, A и M наблюдался у единичных пациентов и снижение уровней C4-компонента комплемента — у трети пациентов. Обращает на себя внимание низкий уровень CD19+клеток в периферической крови, выявленный у всех обследованных пациентов. Стойкое повышение уровня ЛДГ, развитие иммунодефицита поликлональнальных IgG, IgM и высокая пролиферативная активность в биоптатах пораженных органов наблюдались у 1 пациента с трансформацией MALT-лимфомы в ДВККЛ. В остальных случаях наблюдался низкий уровень пролиферативной активности от 5 до 20% при определении Ki-67 (табл. 4).

Таким образом, течение позитивной по АЦА БШ до постановки диагноза ЛПЗ характеризовалось постепенным прогрессированием стоматологических проявлений с развитием поздних стадий паренхиматозного паротита, тяжелой ксеростомии и массивного увеличения ОУСЖ и минимальным количеством системных проявлений заболевания. MALT-лимфомы ОУСЖ, значительно реже ПНЧСЖ развивались при отсутствии патогенетически обусловленной терапии преимущественно в возрасте от 50 до 70 лет (медиана 60 лет), после 5–10 лет (медиана 8,5 года) течения БШ. При диагностике данного типа ЛПЗ у пациентов с БШ и АЦА наблюдались локализованный характер поражения больших слюнных желез без признаков диссеминации в другие органы (лимфоузлы, легкие, костный мозг и т.д.), отсутствие симптомов В-клеточной интоксикации и минимальные лабораторные сдвиги. У трети пациентов выявлялись низкие

Таблица 3

Клинические проявления АЦА-позитивных пациентов с БШ до диагностики ЛПЗ

Признак	*n* (%)
Увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ II степени	13/2 (93/14)
Рецидивирующий паротит	3 (21)
Ксеростомия III степени (сиалометрия 0 мл)	12 (86)
Ксеростомия II степени (сиалометрия от 0,5-1,5 мл)	2 (14)
Поздняя/выраженная стадия паренхиматозного паротита	12/2 (86/14)
ЛГИ МСЖ более 200 элементов (более 4 фокусов)	11/11 (100)
ЛЭС в биоптатах МСЖ	2/11 (18)
Сухой кератоконьюнктивит/коньюнктивит	5/8 (36/57)
Язва роговицы	1 (7)
Лимфаденопатия	2 (14)
Феномен Рейно	3 (21)
Криоглобулинемический васкулит	2 (14)
Артрит/артралгии	0/5 (0/36)
Лимфомы ОУСЖ/ПНЧСЖ	13/2 (93/14)
Двухстороннее/одностороннее поражение ОУСЖ	12/1 (86/7)
MALT-лимфома ОУСЖ	12 (86)
Диссеминированная MALT-лимфома ОУСЖ и ПНЧСЖ	2 (14)
Трансформация MALT-лимфомы в ДВККЛ	1 (7)

Примечание: БШ — болезнь Шегрена; ОУСЖ — околоушные слюнные железы; ПНЧСЖ — поднижнечелюстные слюнные железы; ЛГИ — лимфогистиоцитарная инфильтрация; МСЖ — малые слюнные железы; ЛЭС — лимфоэпителиальный сиалоаденит; MALT-лимфома — лимфома, связанная с лимфоидной тканью слизистых оболочек; ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-353-360
Original investigations

Таблица 4

Лабораторные проявления у пациентов с ЛПЗ при АЦА-позитивной БШ (*n* = 14)

Параметр	БШ + АЦА *n* (%)
Hb < 120 г/л	0
Лейкоциты < 4,0 × 10^9	2 (14)
Скорость оседания эритроцитов > 20 мм/ч	0
Гипергаммаглобулинемия > 20%	1 (7)
Повышение уровней ЛДГ	3 (21)
С-реактивный белок > 5 г/л	0
Криоглобулинемия 4+	2 (14)
АНФ > 1/640	14 (100)
Антитела к SS-A/Ro	4 (28)
Ревматоидный фактор > 15 МЕ/мл	2 (14)
Иммуноглобулины IgG > 235 МЕ/мл	0
Иммуноглобулины IgA > 250 МЕ/мл	3 (21)
Иммуноглобулины IgM > 405 МЕ/мл	3 (21)
Иммунодефицит IgG	1 (7)
Иммунодефицит IgA	1 (7)
Иммунодефицит IgM	2 (14)
Моноклональная секреция в крови или моче	2 (19)
Компонент комплемента C4 < 0,1г/л	5 (36)
CD19+клетки в периферической < 0,1 × 10^9	8/8 (100)
Низкий/высокий пролиферативный индекс Ki-67	12/1 (86/7)

Примечания: БШ — болезнь Шегрена; АЦА — антицентрмерные антитела; ССД — системная склеродермия; Hb — гемоглобин; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АНФ — антинуклеарный фактор.

уровни С4-компонента комплемента, сравнительно редко выявлялся секретирующий вариант лимфомы (21%) с развитием иммунодефицита поликлональных Ig после длительного увеличения ОУСЖ и отсутствии лечения, развитием ДВККЛ в одном случае.

Обсуждение

В ранее проводимых исследованиях АЦА обнаруживались у 3–27% пациентов с БШ, тогда как в двух недавних японских когортных исследованиях, включающих 599 и 108 пациентов с БШ, АЦА-позитивность наблюдалась у 13,2 и 33,3% соответственно, изолированные АЦА обнаружены у 6,5 и 18,5% пациентов с БШ, АЦА в комбинации с анти-Ro/SS-A-антителами у 6,7 и 14,8% пациентов соответственно [13, 14]. Активное исследование АЦА-позитивных пациентов в последние годы в НИИР им. В.А. Насоновой показало, что 62,6% АЦА-позитивных пациентов имеют БШ, 28,2% имеют БШ в сочетании с ССД и только у 9,16% пациентов изолированный вариант ССД. Таким образом, возможно при тщательном обследовании на БШ АЦА-позитивных пациентов она встречается чаще, чем ССД. Предполагают, что 25% пациентов с БШ и АЦА при динамическом наблюдении будут удовлетворять критериям лимитированной формы ССД [15], тогда как остальные пациенты никогда не будут демонстрировать достоверные клинические проявления ССД. Следовательно перед ревматологами стоит вопрос о целесообразности использования термина «СШ» в постановке диагноза у данной группы пациентов, так как подходы к терапии при БШ и лимитированной форме ССД существенно различаются, в таких случаях более правильно трактовать диагноз как сочетание БШ и ССД, если пациенты удовлетворяют критериям постановки как одного, так и второго заболевания. Одни авторы предполагают, что лимитированная форма ССД более часто сочетается с СШ [15], нежели диффузная, в то же время другие показывают одинаково частое сочетание различных форм ССД с СШ [16], при этом имеется полное согласие авторов в том, что наличие БШ/СШ у данных пациентов способствует легкому течению ССД, но при этом развитию тяжелых железистых проявлений [6, 10, 13, 14]. Отсутствие общепринятой концепции лечения пациентов с БШ с железистыми и внежелезистыми проявлениями способствует повышению частоты развития ЛПЗ при данном заболевании. Учитывая, что лимфомы являются основной причиной смерти при БШ и значительно снижают выживаемость пациентов [1–3, 17–19, 20–22], профилактика развития ЛПЗ с помощью подходов, основанных на патогенетических механизмах развития БШ и ЛПЗ, ранняя диагностика и адекватная терапия лимфом являются основой курации данных пациентов.

В отличие от исследования C. Baldini и соавт. [6], в котором выдвигается гипотеза о том, что АЦА-позитивные пациенты с СШ и лимитированной формой ССД имеют более высокий риск развития ЛПЗ и их следует выделить в отдельный субтип заболевания, наши исследования показывают, что основным фактором риска развития ЛПЗ при БШ является не присутствие АЦА или какого-либо другого типа аутоантител, а наличие характерных для этого заболевания морфологических изменений слюнных желез с формированием лимфоэпителиального сиалоаденита (ЛЭС) и его дальнейшей клональной перестройкой. Ранее проведенное нами изучение ЛПЗ при ССД показало, что лимфомы при данном заболевании развиваются у пациентов с различными типами склеродермических аутоантител, но во всех случаях диагностики лимфом отмечалось сочетание с БШ [10], подтверждая данные исследований по ССД, не обнаруживших связи данного заболевания с повышенным риском развития лимфом [23]. Следует отметить, что последняя публикация этой же группы итальянских исследователей не обнаружила статистических различий в частоте развития ЛПЗ у АЦА-позитивных и АЦА-негативных пациентов при БШ [5].

Наши наблюдения согласуются с большинством публикаций, выделяющих БШ с АЦА в отдельный субтип БШ, развивающийся у женщин в более пожилом возрасте (медиана дебюта — 50,5 года) с неуклонным прогрессированием железистых проявлений и минимальным количеством системных проявлений и лабораторных отклонений (анти-Ro/La-антитела, РФ, гипергаммаглобулинемия, лейкопения, высокие уровни IgG, IgA), характерных для «классического» варианта БШ [4, 6, 10]. Различные клинические, серологические, гистологические, моле-

кулярные и генетические предикторы развития лимфом при БШ предлагались различными группами исследователей. Массивное увеличение слюнных желез, криоглобулинемический васкулит, лимфаденопатия, моноклональная секреция, гипокомплементемия, более 5 фокусов лимфоидной инфильтрации МСЖ и одномоментная экспрессия двух маркеров дендритических клеток (CD21+, CD23+), идентифицированные нами ранее у пациентов с БШ и лимфомами [3, 17, 24], остаются и в настоящее время актуальными в практической медицине. Данные предикторы развития лимфом при БШ фигурируют во всех статьях, посвященных изучению лимфомагенеза при этом заболевании, тогда как другие предложенные предикторы не нашли подтверждения в последующих исследованиях, так же как и предложенные в последние 5 лет дорогостоящие и сложно выполнимые молекулярные и генетические предикторы [20–22]. Снижение процентного и абсолютного количества CD19+клеток в периферической крови у всех пациентов с БШ и лимфомами слюнных желез обнаружено в настоящем и предыдущем исследованиях [10] и, возможно, станет новым легкодоступным предиктором развития лимфом при этом заболевании. В настоящем исследовании основными предикторами развития MALT-лимфом при БШ, позитивной по АЦА, были значительное увеличение больших слюнных желез, выраженная инфильтрация малых слюнных желез, моноклональная секреция, повышенные уровни IgM и снижение С4-компонента комплемента.

Таким образом, настоящее исследование, как и ранее проведенные [10, 12, 26], демонстрирует, что у пациентов с изолированной БШ или БШ в сочетании с лимитированной формой ССД при отсутствии патогенетически обусловленного лечения в первые 10 лет развиваются лимфомы независимо от наличия РФ, анти-Ro/La-антител или АЦА. Наличие значительно увеличенных ОУСЖ, ПНЧСЖ и слезных желез требует обязательного проведения биопсии с определением В-клеточной клональности в свежей ткани, так как дифференциальная диагностика между начальными проявлениями MALT-лимфомы и доброкачественным ЛЭС представляет определенные трудности [11, 27], учитывая отсутствие специфической иммуноморфологической характеристики MALT-лимфом [9, 28].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Talal N., Moutsopoulos H.M., Kassan (Editors). Sjogren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg. 1987:1–299. DOI: 10.1007/978-3-642-50118-0
2. Fox R.I., Fox C.M. (Editors). Sjögren's Syndrome: Practical Guidelines to Diagnosis and Therapy. Springer. 2011:1–506. DOI: 10.1007/978-1-60327-957-4
3. Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. Издательство Московского государственного университета; 2013:1–599. [Safonova T.N., Vasiliev V.I., Lihvanceva V.G. Sindrom SHyogrena: Rukovodstvo dlya vrachej [Sjögren's Syndrome: A Guide for Physicians]. Moscow State University Publishing House; 2013:1–599. (in Russian)]. ISBN 978-5-19-010836-1
4. Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г. и соавт. Клинические и лабораторные особенности болезни Шегрена с антицентромерными антителами. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):431–439. [Chaltsev B.D., Vasilyev V.I., Palshina S.G., Torgashina A.V., Sokol E.V., Khvan Yu.I., Safonova T.N., Rodionova E.V., Gaiduk I.V., Borozdkin L.L. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody-positive sjögren's syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):431–439. (in Russian)]. DOI: 0.14412/1995-4484-2019-431-439
5. Notarstefano C., Croia C., Pontarini E. et al. A clinical and histopathological analysis of the anti-centromere antibody positive subset of primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):145–149.
6. Baldini C., Mosca M., Della Rossa A. et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2013;31(2):272–280.
7. LeRoy E.C., Medsger T.A. Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J. Rheumatol*. 2001;28(7):1573–1576.
8. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis*. 2013;72(11):1747–1755. DOI: 10.1136/ annrheumdis-2013-204424
9. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Editors. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe T.S., Pieri S.A., Stein H., Thiele J. (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017, 1–523.
10. Васильев В.И., Чальцев Б.Д., Городецкий В.Р., и др. Взаимосвязь болезни Шегрена, системной склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):126–136. [Vasil'ev V.I., Chal'tsev B.D., Gorodetskii V.R. et al. The relationship between Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(12):126–136. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200443
11. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Пробатова Н.А. и др. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена. *Терапевтический архив.* 2009;81(6):20–26. [Vasil'ev V.I., Logvinenko O.A., Probatova N.A. et al. The role of parotid gland biopsy in early detection of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009;81(6):20–26. (in Russian)]
12. Васильев В.И., Гайдук И.В., Пальшина С.Г. и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. *Современная ревматология*. 2019;13(1):44–51. [Vasilyev V.I., Gaiduk I.V., Palshina S.G., Gorodetsky V.R., Sokol E.V., Rodionova E.B., Burtseva M.V., Shornikova N.S., Probatova N.A., Kokosadze N.V., Pavlovskaya A.I., Kupryshina N.A., Safonova T.N. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44–51. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51
13. Tsukamoto M., Suzuki K., Seta N., Takeuchi T. Distinct Clinical and Immunological Features of Anti-Centromere Antibody Positive Primary Sjögren's Syndrome: A Single Center Cross-Sectional Cohort Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10).
14. Suzuki Y., Fujii H., Nomura H. et al. Impact of double positive for anti-centromere and anti-SS-a/Ro antibodies on clinicopathological characteristics of primary Sjögren's syndrome: a retrospective cohort study. *Mod. Rheumatol*. 2018;28(5):872–878. DOI: 10.1080/14397595.2017.1418164
15. Avouac J., Sordet C., Depinay C. et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheumatol*. 2006;54(7):2243–2249. DOI: 10.1002/art.21922
16. Horimoto A.M.C., de Macedo Possamai V., da Costa I.P. Sjögren's Syndrome and Sicca Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis. *J. Arthritis*. 2016;5:190. DOI: 10.4172/2167-7921.1000190
17. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз. Авт. дис. д-ра мед. наук. Москва, 2007:1–46. [Vasil'ev V.I. Primary Sjogren's syndrome: clinical, laboratory and immunomorphological manifestations and

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-353-360

prognosis. Avt. dis. dokt. med. nauk. Moskva, 2007:1–46. (in Russian)]
18. Ioannidis J.P., Vassiliou V.A., Moutsopoulos H.M. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):741–747. DOI: 10.1002/art.10221
19. Routsias J.G., Goules J.D., Charalampakis G., Tzima S., Papageorgiou A., Voulgarelis M. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: an update on the pathogenesis and treatment. *Semin. Arthritis Rheum*. 2013;43(2):178–186. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.004
20. Vivino F.B., Bunya V.Y., Massaro-Giordano G. et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin. Immunol*. 2019;203:81–121. DOI: 10.1016/j.clim.2019.04.009
21. Goules A.V., Tzioufas A.G. Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: Predictive biomarkers towards precision medicine. *Autoimmun. Rev*. 2019;18(2):137–143. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.007
22. Kapsogeorgou E.K., Voulgarelis M., Tzioufas A.G. Predictive markers of lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: From clinical data to molecular stratification. *J. Autoimmun*. 2019;104:102316. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102316
23. Ekström Smedby K., Vajdic C.M., Falster M. et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029–4038. DOI: 10.1182/blood-2007-10-119974
24. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология*. 2007;3:16–26. [Vasiliev V.I., Probatova N.A., Tupicyn N.N. et al. Lymphoproliferative Diseases in Sjogren's Syndrome. *Onkogematologia = Oncohematology*. 2007;3:16–26. (in Russian)]
25. Gorodetskiy V.R., Klapper W., Probatova N.A., Vasilyev V.I., Rozhnova E.V. Simultaneous Occurrence of Rosai-Dorfman Disease and Nodal Marginal Zone Lymphoma in a Patient with Sjögren's Syndrome. *Case Rep. Hematol*. 2018;2018:7930823. Published 2018 Sep 16. DOI: 10.1155/2018/7930823
26. Васильев В.И. и др. Первый опыт использования Ритуксимаба в лечении больных с синдромом и болезнью Шегрена. *Вестник Российской АМН.* 2009;2:3–10. [Vasil'ev V.I. et al. The first experience of using rituximab in the treatment of patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Vestnik Rossijskoj AMN*. 2009;2:3–10. (in Russian)]
27. Jordan R.C., Odell E.W., Speight P.M. B-cell monoclonality in salivary lymphoepithelial lesions. *Eur. J. Cancer B. Oral. Oncol*. 1996;32B(1):38–44. DOI:10.1016/0964-1955(95)00050-x
28. Harris N.L. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am. J. Clin. Pathol*. 1999;111(1 Suppl 1):S94–S103.

Поступила 07.04.2021

Информация об авторах

Чальцев Б.Д. (Chaltsev B.D.) — https://orcid.org/0000-0003-4188-3578
Васильев В.И. (Vasiliev V.I.) — https://orcid.org/0000-0003-4350-1166
Пальшина С.Г. (Palshina S.G.) — https://orcid.org/0000-0003-3898-9769
Городецкий В.Р. (Gorodetskiy V.R.) — https://orcid.org/0000-0001-8428-1281
Торгашина А.В. (Torgashina A.V.) — https://orcid.org/0000-0001-8099-2107
Шорникова Л.А. (Shornikova L.A.) — https://orcid.org/0000-0002-2607-6041
Пробатова Н.А. (Probatova N.A.) — https://orcid.org/0000-0002-3056-7062
Кокосадзе Н.В. (Kokosadze N.V.) — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Родионова Е.Б. (Rodionova E.B.) — https://orcid.org/0000-0002-6123-2679
Сафонова Т.Н. (Safonova T.N.) — https://orcid.org/0000-0002-4601-0904
Гайдук И.В. (Gaiduk I.V.) — https://orcid.org/0000-0002-9759-4188
Новиков А.А. (Novikov A.A.) — https://orcid.org/0000-0001-8099-3791

В помощь практическому врачу

© СТОЛЯР В.П., КРАЙНЮКОВ П.Е., 2021

Столяр В.П., Крайнюков П.Е.

ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ВРАЧА-КЛИНИЦИСТА

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

Статья посвящена вопросам информационно-аналитического обеспечения врачей-клиницистов. Рассматриваются вопросы теории и практики создания цифровой подсистемы медицинского обеспечения населения и современной системы обследования и лечения больных, организации сбора, хранения и использования медицинской информации в базах медицинских организаций, а также центрах обработки данных и ситуационных центрах управления федерального уровня или субъектов РФ. Обсуждаются базовые принципы цифровой медицины — постоянное развитие, мобильность врачей и пациентов, а также взаимодействие датчиков и исполнительных механизмов.

Ключевые слова: *новая модель информационно-аналитической деятельности клиницистов; цифровые технологии в клинической медицине; организация и возможности рабочих мест врачей; центры обработки данных; мобильность врачей и пациентов; персональный мобильный цифровой помощник врача.*

Для цитирования: Столяр В.П., Крайнюков П.Е. Цифровая трансформация здравоохранения и повседневная деятельность врача-клинициста. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):361–368. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-361-368

Для корреспонденции: Столяр Владимир Павлович — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры кибернетической медицины и информационных технологий; e-mail: bp100@mail.ru

Stolyar V.P., Krainyukov P.E.

DIGITAL CONVERSION IN HEALTH CARE SYSTEM AND DAILY ACTIVITIES OF A CLINICIAN

FCI Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

The article represents the issues of information and analytical support of clinicians. The article deals with the theory and practice of creating a digital subsystem of medical support for the population and a modern system for examination and treatment, the collection, storage and use of medical information in the databases of medical organizations, as well as data processing centers and situational control centers of the federal level or subjects of the Russian Federation. The basic principles of digital medicine, such as continuous development, mobility of doctors and patients, as well as the interaction of sensors and executive devices are discussed.

Keywords: *a new model of information and analytical activity of clinicians; digital technologies in clinical medicine; organization and opportunities of doctors' workplaces; data processing centers; mobility of doctors and patients; personal mobile digital doctor assistant.*

For citation: Stolyar V.P., Krainyukov P.E. Digital conversion in health care system and daily activities of a clinician. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):361–368. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-361-368

For correspondence: Vladimir P. Stolyar — MD, PHD, DSc, Professor of the Department of Cybernetic Medicine and Information Technology; e-mail: bp100@mail.ru

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

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 08.04.2021

Современный мир характеризуется появлением новых направлений и достижений в области способов и средств хранения информации, интернет-технологий и мобильной связи. Все более активно и в быту, и практической профессиональной деятельности применяются мобильные электронные устройства (смартфоны, планшеты) как средства получения и передачи информации. Интенсивно разрабатывается и внедряется новое программное обеспечение для решения различных профессиональных задач. Расширяются возможности по удовлетворению информационных потребностей специалистов в различных областях науки и практической деятельности. Изменяется организация и возможности рабочих мест врачей. Создание биосенсорных датчиков и исполнительных механизмов открывает возможность организации взаимодействия врачей на совершенно ином уровне. Внедрение различных электронных устройств *(smart devices)*, так называемых умных, или интеллектуальных, устройств, и M2M-технологий дает основания утверждать, что деятельность медицинских специалистов в ближайшем будущем, а именно проведение консилиумов, совеща-

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-361-368

ний, обсуждений, конференций, а также информационное взаимодействие в звеньях «врач–врач» и «врач–пациент» будет организовываться по-иному [1]. Более того, размышления врача о больном, его клиническое мышление и врачебная логика при решении различных профессиональных задач и выработке клинических решений уже сейчас существенно отличается от того, как это происходило 15 и более лет назад. Можно смело утверждать, что в самое ближайшее время будет совершенно иначе организована врачебная деятельность при:

- обследовании больного и получении о нем необходимой медицинской информации;
- сборе анамнеза;
- общем осмотре, частном осмотре и описании больного в персональную электронную медицинскую карту (ПЭМК) амбулаторного или стационарного больного;
- проведении дифференциальной диагностики и установлении диагноза;
- записи и извлечении информации о состоянии больного в и из интегрированной ПЭМК больного;
- проведении и документальном оформлении в ПЭМК результатов обходов, консультаций, консилиумов, итогов наблюдений и т.д.

Создаваемые микроэлектронные устройства позволят разрабатывать новые модели информационно-аналитической деятельности врачей различных специальностей. Для диагностического и лечебного процессов в создаваемых моделях предполагается организация современной медицинской информационно-аналитической среды (ИАС) или платформы с элементами искусственного интеллекта (ИИ). Отметим, что ее важными, ранее практически не востребованными элементами будут методы и системы интеллектуального глубокого анализа медицинской информации, в т.ч. больших данных. Современная медицинская аналитика зиждется на технологиях работы с большими данными, а также методах анализа клинических текстов. С целью проектирования и создания новых моделей информационно-аналитической деятельности нужна новая среда.

Важная задача в ходе цифровой трансформации здравоохранения и медицины — извлечь из массивов базы данных медицинской организации, а также региональных центров обработки данных (ЦОД) или ситуационных центров управления (СЦУ) все необходимые сведения и структурировать их, т.е. привести в форму, доступную врачам-клиницистам, удобную и приемлемую для изучения, анализа и оценки.

Нами был исследован опыт ЦВКГ им. П.В. Мандрыка и других медицинских организаций. Подробно изучено мнение главных медицинских специалистов и других врачей в части поиска путей повышения качества диагностики и лечения больных. Проведенный научный поиск, изучение опыта, обсуждение и анализ перспектив развития позволили выработать предложения по использованию мощного сервера и расширению его возможностей как клинической базы данных нашей медицинской организации (МО). Также был изучен опыт, накопленный в других МО министерства здравоохранения и ведомственной медицины [2, 3].

Рассматривая среду, мы соглашаемся с мнением В.Н. Садовского[1], который утверждал, что «понятие системы нельзя строго определить, не сформулировав точного понимания того, что мы будем понимать под ее средой» [4].

В то же время слово *ситуация* используется повседневно в самых различных аспектах и порой применяется как синоним таких понятий, как состояние, событие, процесс, положение и т.д.

Основоположник метода оценки ситуации (ситуационного метода) Д.А. Поспелов[2]. В его авторском определении: «*текущая ситуация — совокупность всех сведений о структуре объекта и его функционировании в данный момент времени*». Все сведения по объектам управления подразумевают изучение и анализ причинно-следственных связей, которые обусловливают множество последовательных событий или процессов. В этом смысле ситуация кардинально отличается от состояния и события, которые могут соответствовать только одному моменту времени [5].

В настоящее время для программного и информационно-аналитического обеспечения СЦУ в ряде субъектов РФ готовятся необходимые исходные, а также справочные данные и расчетные формулы для получения и отображения полной информации о ресурсном и финансовом обеспечении организационного[3], лечебно-диагностического, восстановительного и других процессов, протекающих в медицинских организациях и системе здравоохранения региона. При этом предполагается, что подготовленное программное обеспечение СЦУ позволит производить динамический пересчет результирующих параметров в зависимости от планируемых (и реально выполненных) показателей по количеству принятых пациентов, их ресурсному обеспечению, стоимости медикаментов, расходных диагностических и других материалов, зарплате врачей и т.д. СЦУ в организационно-методическом аспекте позволит решать все задачи повседневной деятельности, направленные на оптимиза-

---

[1] Вадим Николаевич Садовский — советский и российский философ. Крупный специалист по философии и методологии науки; доктор философских наук, профессор, главный научный сотрудник Института системного анализа РАН. Автор многочисленных статей по вопросам методологии системных исследований.

[2] Дмитрий Александрович Поспелов — советский специалист в области новых методов управления сложными системами, создания ЭВМ новой архитектуры и проблем искусственного интеллекта. Профессор, доктор технических наук.

[3] Организационный ресурс (ОР) — ресурс, созданный в организации для выполнения задач и управления деятельностью специалистов. ОР включает человеческие ресурсы (врачи-специалисты, их труд, умение и талант); финансовые (бюджет, уставной капитал, инвестиции и др.); материальные активы (основные фонды — медицинское оборудование, помещение, офисная техника; расходные материалы — медицинские изделия, лекарственные средства, реактивы и др.); нематериальные (опыт, ноу-хау, технологии, репутация, имидж, навыки и др.); информационные (базы ЦОД, СЦУ и др.).

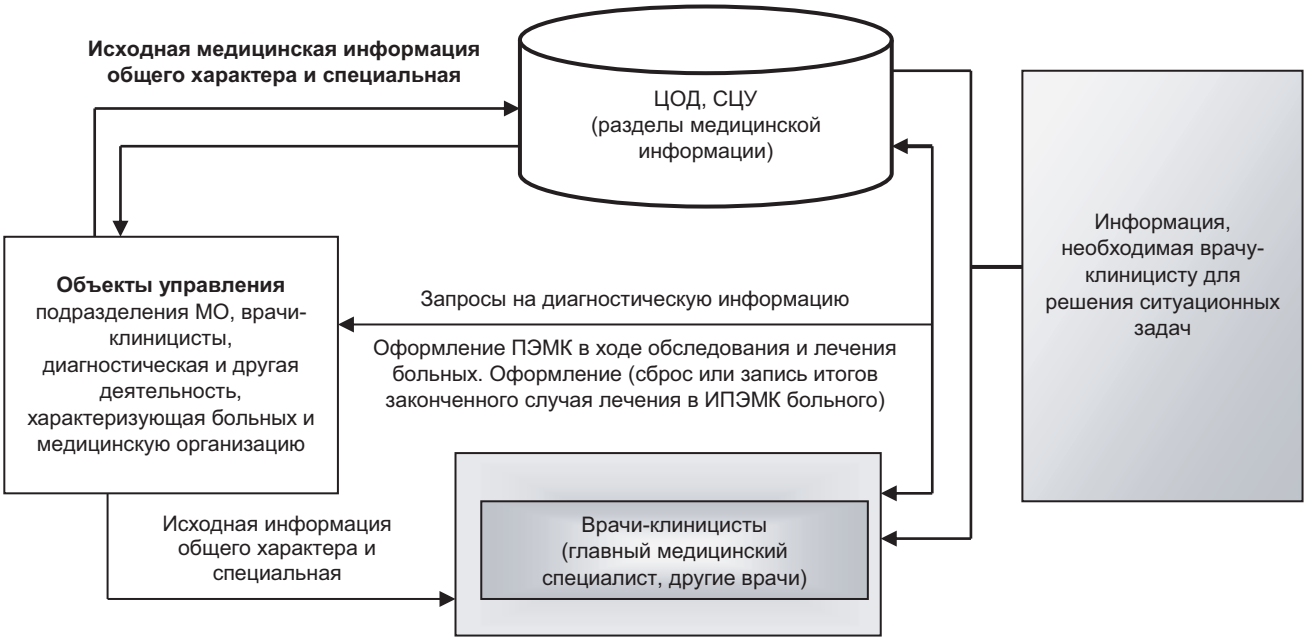


Рис. 1. Место баз ЦОД и СЦУ в практической деятельности врачей-специалистов

цию функционирования органов управления здравоохранением и всех медицинских организаций субъекта РФ.

Отметим, что требования к качеству обследования, лечения, ведения и соответственно документального оформления пациентов постоянно возрастают. В то же время развитие информационных технологий, появление новых устройств в современных условиях фактически предлагает врачебному сообществу новые возможности, более удобные условия повседневной работы. Автоматизированное рабочее место (АРМ) врача нового поколения реализует интерактивную составляющую, которая обеспечивает врачу-клиницисту получение на его компьютер всей информации, необходимой ему для исполнения профессиональных обязанностей. Имеется в виду персональная информация о больном и общая информация о болезни (клиническая картина, результаты обследования, дифференциальная диагностика и др.).

Названные условия позволяют по-новому организовать повседневную деятельность врачей-клиницистов. Имеется в виду обследование, лечение, ведение пациентов и конечно же собственная информационно-аналитическая оценка этих видов деятельности. Это нужно для максимальной ситуационной осведомленности каждого врача в специальности, должности и текущей обстановке.

Врач-клиницист после ежедневного обхода, осмотра и обследования больных приступает к оформлению дневниковых и других записей в ПЭМК. Для проверки своих размышлений он может при необходимости оперативно запросить и получить на своем АРМ справку по нозологиям, с которыми необходимо провести дифференциальную диагностику, а также справки по стандартам обследования, лечения, оформления медицинских документов и др.

В последние годы на федеральном и региональных уровнях в рамках реализации проекта «Электронная Россия» разрабатываются, строятся и наполняются информацией центры обработки данных и ситуационные центры управления. Практически каждый вводимый в строй центр в структуре размещаемых и хранимых данных имеет медицинские разделы или сегменты. С их освоением и наполнением медицинской информацией существенно возрастают возможности врачей-клиницистов различных специальностей и должностей по информационно-аналитическому обеспечению собственной повседневной деятельности.

Отметим, что существенно изменились индивидуальная оснащенность врачей, а также организация их рабочих мест, доступность современного цифрового диагностического и иного оборудования для обследования и лечения больных. С появлением баз и мощных хранилищ цифровой информации в медицинских организациях (PACS, серверы, базы и центры обработки данных) существенно расширились возможности врачей по оперативному получению необходимых достаточно подробных клинических сведений о каждом пациенте, находящемся на обследовании и лечении. Кроме того, появилась возможность изучать, сравнивать, сопоставлять и выявлять причинно-следственные связи и зависимости. На рис. 1 показано место баз ЦОД и СЦУ в практической деятельности врачей-специалистов.

Совершенствование и прогресс информационных технологий позволяют совершенно иначе взглянуть на процессы управления здравоохранением, на организацию и методики работы должностных лиц органов управления МЗ и МО. На современном уровне может и должна быть организована повседневная деятельность врачей всех специальностей и должностей, а также действия по оценке медицинской обстановки по их должностям и линиям ответственности. Врачи всех специальностей и должностей должны знать, как формируются

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-361-368

«большие данные» и как они могут и должны использоваться. Конечно, было бы весьма полезно научить хотя бы главных специалистов, чтобы они четко представляли себе, что такое «глубокий» анализ и что такое data mining или интеллектуальный анализ данных.

После заполнения[4] баз создаваемых центров актуальными медицинскими данными пациентов (т.е. создания цифровых информационных медицинских ресурсов) здравоохранение в целом (включая ведомственную медицинскую службу), а также система медицинского обеспечения населения РФ или прикрепленных контингентов выходят на новый цифровой уровень.

В интересах пациентов врачи-клиницисты (т.е. практические врачи) наравне с должностными лицами (ДЛ) органов управления здравоохранением, главными и ведущими медицинскими специалистами получают возможность применять накапливаемые сведения в своей повседневной деятельности при решении задач по своей должности, специальности и/или линии ответственности.

Создание медицинских сегментов в базах ЦОД и СЦУ, создание серверов медицинских организаций, наполнение их актуальной медицинской информацией[5] в совокупности с современными стратегиями их практического использования вооружают врачей-клиницистов и ДЛ здравоохранения возможностью более эффективно решать задачи оценки ситуационной медицинской обстановки, подготовки и реализации клинических и других решений как в отношении отдельно взятых больных, так и по большим группам пациентов и больных [2, 3]. Более того, у клиницистов появляется возможность осуществлять «глубокий» анализ накапливаемых медицинских данных по специальности, включать в собственную информационно-аналитическую деятельность исследование массивов «больших данных».

Современные технологии для здравоохранения и медицины обещают и уже создают мобильные устройства искусственного интеллекта и, в частности, мобильных цифровых интеллектуальных помощников для врачей. Представители ряда фирм уже заявили, что готовы создавать и встраивать в медицинские изделия цифровые миниатюрные вычислительные устройства, снабженные управляющими системами на базе мультиагентов. Создаваемые изделия будут выполнять те функции, которые еще несколько лет назад считались фантастикой даже для больших компьютеров. Мы считаем создание новой информационно-аналитической модели важнейшим направлением совершенствования системы медицинского обеспечения пациентов и деятельности врачей-клиницистов.

Страны — лидеры производства микроэлектроники (Китай, Южная Корея и др.) выпускают уже не десятки, а многие сотни тысяч датчиков для съема различных показателей с объектов контроля и управления, в том числе для измерения и контроля функциональных показателей, характеризующих состояние здоровья пациентов, качества среды обитания, рабочих мест и др. Производятся и готовые изделия для регистрации показателей функционирования различных органов и систем человека. Например, южнокорейские фирмы уже несколько лет выпускают специальные майки с встроенными датчиками, которые снимают показатели деятельности сердечно-сосудистой системы, температуру, ряд других показателей и передают их по беспроводным каналам связи на АРМ врача лечебного кардиологического или терапевтического отделения. Хочется отметить, что различных датчиков только в этих двух странах выпускается так много, что для их изучения, освоения с целью создания соответствующих приборов, аппаратов или устройств потребуется много лет [1, 4].

Нужно развернуть руководителей соответствующих министерств и промышленных предприятий лицом к проблемам отечественного здравоохранения, ведомственной медицины, медицинских организаций и врачей-клиницистов.

По нашему мнению, создание и практическое использование современной цифровой медицинской информационно-аналитической среды предполагает не только запуск и освоение всех возможностей базы данных МО, баз ЦОД и СЦУ[6], но и разработку, создание и внедрение АРМ нового поколения для ДЛ здравоохранения и врачей-клиницистов различных специальностей[7]. При этом фактически существующая среда будет преобразована в совершенно новую медицинскую ИАС. То есть вся практическая деятельность врачей-клиницистов будет увязана с идеализированной системой медицинского обеспечения, а программно-технической основой послужит современный специализированный гаджет — индивидуальный мобильный цифровой помощник врача.

Отдельного рассмотрения заслуживает идея, вопрос или проблема разработки и создания виртуальных цифровых ассистентов или помощников врачей-специалистов по основным врачебным специальностям. Более того, таких помощников нужно разрабатывать и создавать для каждой[8] врачебной специальности на единой цифровой медицинской платформе.

По нашему представлению, такой помощник даст возможность всем врачам, что называется, «быть в курсе» постоянных изменений клинической и другой ситуационной обстановки в медицинской организации (филиале, центре, отделении или структурном подразделении) по их долж-

[4] Фактически это первые шаги создания «больших данных» здравоохранения и ведомственной медицинской службы, а на физическом уровне это распределенные системы хранения и базы медицинских данных.

[5] Отметим, что по замыслу ЦОД и СЦУ должны наполняться общей медицинской, а также специальной информацией по линии ответственности каждого главного медицинского специалиста

[6] ЦОД медицинской службы Вооруженных сил РФ должен иметь репозитории, а также базы клинической и другой информации.

[7] По этому вопросу мы уже опросили наших врачей-специалистов с применением анкет и продолжаем опрашивать.

[8] Фактически необходимо разрабатывать семейство виртуальных медицинских помощников или ассистентов.

ностям, специальностям и/или линиям ответственности. Фактически это возможность постоянно взаимодействовать с коллегами и пациентами, это возможность расти в профессиональном и научном плане, выполнять должностные и служебные обязанности все лучше и лучше.

Предлагаемая и развиваемая нами концепция создания и развития современной медицинской ИАС будет тесно связана с такими понятиями, как «организация медицинского обеспечения прикрепленного контингента», «организация ведения пациентов и больных», «взаимодействие врача и пациента», «профилактика», «организация диагностики», «врачебная логика», «клиническое мышление», «медицинское снабжение» и др.

Все эти понятия взаимосвязаны и объединяются средой, организацией служебного (должностного) и профессионального взаимодействия всех медицинских специалистов.

Под *медицинской информационно-аналитической деятельностью* мы понимаем организованную совокупность следующих составляющих (состав и функции), связанных между собой и находящихся в единстве:

- ЦОД или СЦУ федерального или регионального уровня с действующими базами медицинских данных и инфраструктурой, т.е. информационно-транспортной системой[9];
- организация сбора медицинской информации, ее хранения, поиска, пополнения, актуализации, т.е. информационного наполнения баз ЦОД электронными (или оцифрованными) информационными клиническими и другими ресурсами;
- методики практического использования баз ЦОД должностными лицами органов управления МЗ РФ, других органов управления и врачебным составом различных медицинских организаций;
- организационные, методические и программно-технические составляющие, позволяющие использовать на практике информационно-аналитическую среду, содержащую все необходимые медицинские сведения;
- репозитории, методики и регламенты действий, предъявляемые к конкретным медицинским должностям и специальностям;
- идеализированные модели действий врачей-клиницистов различных специальностей.

Выстраивание перспективной системы медицинского обеспечения прикрепленного контингента, а также системы управления медицинским обеспечением нового поколения предполагает создание программных продуктов семейства «Врач».

Основным элементом этого семейства будет создание и поэтапное наращивание АРМ медицинского специалиста (АРМ нового поколения) и его основного элемента — персонального мобильного цифрового помощника врача с соответствующим программным и информационно-аналитическим обеспечением.

[9] Предложения по организации информационно-транспортной системы будут изложены в отдельной статье.

Персональный мобильный цифровой помощник врача (ПМЦПВ) — это современное информационно-аналитическое (интеллектуально-аналитическое) устройство нового поколения, предназначенное для автоматизации процессов планирования, контроля и регулирования деятельности врачей различных специальностей и должностей.

По нашему представлению, ПМЦПВ должен быть реализован в технологии многомерного куба, и именно это обеспечит возможность создания мощных средств адаптации и анализа медицинских данных, в том числе и *больших данных*.

ПМЦПВ позволит хорошо и надежно строить, а при необходимости изменять различные модели медицинского обеспечения прикрепленных контингентов и действий врачей по линии их ответственности, планировать деятельность подчиненных специалистов, структурных подразделений и/или медицинских организаций в целом.

Персональный мобильный цифровой помощник врача — это смартфон и/или планшетный компьютер, который оснащается специализированной картой памяти формата microSD с предустановленным программным агентом — персональным мобильным помощником. Кроме того, карта будет или должна содержать усиленную квалифицированную электронную цифровую подпись (ЭЦП) врача, а также обязательное информационное (интеллектуальное, аналитическое и др.) обеспечение по должности и специальности. На рис. 2 показаны содержание и схема функционирования индивидуального мобильного цифрового помощника врача в новой модели медицинского обеспечения прикрепленного контингента [1, 8].

АРМ врачей нового поколения и, конечно же, персональные мобильные цифровые помощники должны быть «умными» и интеллектуальными, уметь помогать врачу-клиницисту оценивать складывающиеся ситуации, а также поддерживать подготовку (выработку) оптимальных и взвешенных решений в организационной, клинической, профилактической и другой практике.

Повседневную работу врача должна поддерживать доверенная среда сбора, хранения и мобильной передачи служебной медицинской клинической и иной информации.

Процесс разработки и перехода на новую систему позволит:

1. Связать многочисленные факторы, важные для принятия профессиональных клинических, профилактических, организационно-методических, управленческих и других решений в зависимости от должности и специальности врача в комплексную картину, прозрачную для анализа, оценки и принятия решений.

2. Оперативно оценивать и корректировать текущую деятельность врачей-клиницистов в зависимости от их должностей и специальностей на любом уровне иерархии здравоохранения, корректировать деятельность структурных подразделений и медицинских организаций в целом.

3. Выявлять роль и вес каждого фактора, влияющего на краткосрочные (тактические) и перспективные (стра-

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-361-368

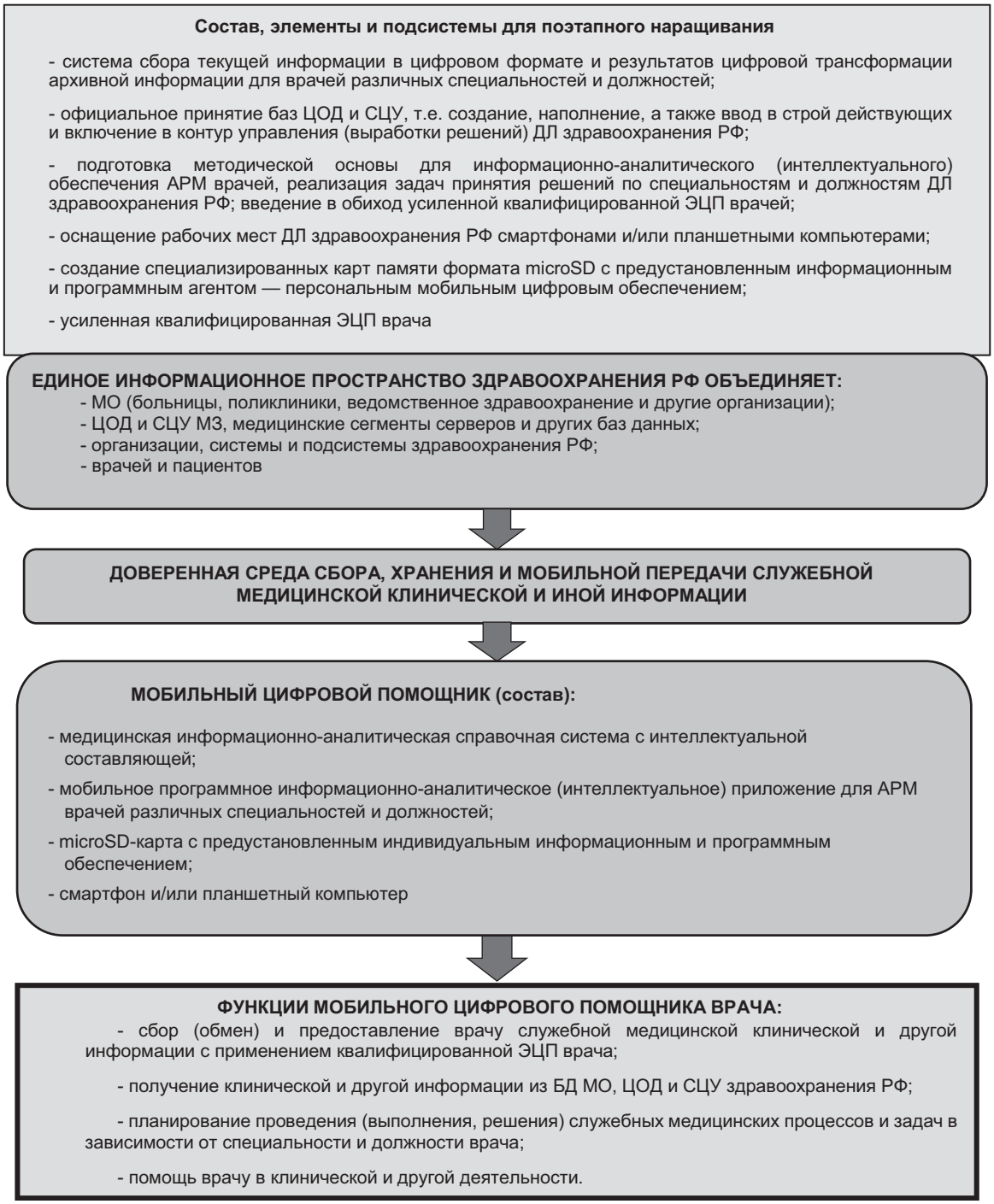


Рис. 2. Содержание и схема функционирования индивидуального мобильного цифрового помощника врача

тегические) цели здравоохранения РФ и ведомственной медицины.

4. Создавать и видеть на АРМ главных медицинских специалистов в зависимости от их должностей и специальностей оперативную информационно-аналитическую картину загрузки, использования ресурсов и мощностей здравоохранения РФ.

5. Организовать управление здравоохранением РФ по отклонениям в масштабе каждой врачебной должности и специальности.

Создаваемая перспективная система управления и медицинского обеспечения населения, оснащенная средствами анализа, будет интересна и полезна, поскольку даст врачам-клиницистам возможность:

- ответить на вопрос «что будет, если?..»;
- просмотреть заблаговременно неограниченное количество срезов и сценариев развития ситуационной медицинской (клинической, профилактической и иной) обстановки и/или здравоохранения субъекта и РФ в целом;
- вооружить медицинского специалиста простым и понятным инструментарием для определения связей и зависимостей, а также планирования действий, прогнозирования развития клинической

обстановки и оценки последствий принимаемых решений;
- оперативно видеть и контролировать реальную картину деятельности здравоохранения РФ на всех уровнях иерархии в любой медицинской организации, а также по различным должностям, специальностям и/или линиям ответственности.

Вопросы стратегии и тактики применения баз ЦОД и СЦУ[10], а также вопросы создания и практического использования в повседневной деятельности *«больших данных»* в интересах врачей-клиницистов в медицинских вузах не преподаются. Не прорабатываются и не преподаются проблемы и вопросы «глубокого» анализа медицинских данных. Соответствующие НИР не заказываются, не задаются, и умы врачей должным образом не просветляются. А ведь нужно.

Об искусственном интеллекте если и говорят, то робко, как будто это нас не касается. Соответствующих учебников и учебных пособий — НЕТ.

К сожалению, в настоящее время отсутствует представление об идеальной организации работы ДЛ МЗ РФ, других органов управления и врачей МО. Нет единых требований к полноте и структуре, а также максимально полному или идеальному содержанию рабочих столов на компьютерах АРМ нового поколения для ДЛ органов управления МЗ, главных и других медицинских специалистов МЗ РФ. Нет методических пособий, предназначенных для решения ситуационных информационно-аналитических задач. Такие пособия очень нужны не только главным медицинским специалистам[11] федерального и региональных уровней, но и врачам-клиницистам.

Нет четкого взаимодействия каждого главного медицинского специалиста с врачами, подчиненными ему по специальности. Даже представления нет о том, какой должна быть в идеале служба главного медицинского специалиста *i-й* специальности[12].

Не определены форматы и регламенты информационного (информационно-аналитического) взаимодействия главного медицинского специалиста *i-й* специальности по линии его ответственности с подчиненными. Не организовано взаимодействие с другими службами, ведомствами, профильными кафедрами и должностными лицами.

Если главные медицинские специалисты каждой *i-й* специальности[13] будут это знать, то смогут выстраивать собственную службу, видеть ее возможности и перспективы развития. Будут знать обученность и резерв кадров по своей специальности.

Совершенствование и прогресс информационных технологий позволяют совершенно иначе взглянуть на процессы управления здравоохранением и медициной, на организацию и методики работы ДЛ органов управления МЗ и врачей МО. На современном уровне может и должна быть организована повседневная деятельность врачей всех специальностей и должностей, а также действия по оценке медицинской обстановки по их должностям и линиям ответственности. То есть функционирование всех ДЛ органов управления МЗ, включая главных медицинских специалистов МЗ РФ (главных и ведущих медицинских специалистов всех уровней МЗ РФ и ведомственной медицины), а также руководителей МО и врачей-практиков, может и должно быть организовано иначе, на современном уровне.

Несколько слов о системе здравоохранения завтрашнего дня.

Мы запаздываем с вопросами реорганизации (реинжиниринга) как отдельных медицинских процессов, так и системы медицинского обеспечения населения в целом. Множество повседневных ситуационных задач по различным врачебным специальностям и должностям в современных условиях необходимо решать иначе. С обязательной аналитикой хотя бы на уровне органов управления здравоохранением, главных медицинских специалистов МЗ РФ, ведомственной медицины и крупных медицинских организаций.

По-новому нужно организовывать взаимодействие в звеньях «пациент–врач», «врач–врач», «подчиненный–руководитель», «начальник (заведующий) отделения–начальник МО», «врач-специалист–главный медицинский специалист» и др.

Размышления о перспективах развития здравоохранения и ведомственной медицины порождают необходимость продумывания с целью дальнейшего совершенствования различных медицинских и организационных процессов, а также планирования действий по приближению этого светлого будущего для врачей различных специальностей и должностей. Размышления обусловливают необходимость применения научного подхода для повышения результативности диагностической и лечебной деятельности, а также улучшения профессиональной деятельности ДЛ здравоохранения и ведомственной медицины.

В ходе размышлений, обсуждений, разработки замысла и проектирования медицинской ИАС для различных врачебных специальностей мы, основываясь положениями системного подхода, изучили и использовали:
- требования руководящих документов к должностям и медицинским специальностям;
- литературу и опыт по рассматриваемой проблеме;
- положительные и отрицательные примеры фактической организации медицинского обеспечения, управления здравоохранением, медицинскими организациями и работы врачей специалистов.

Цифровая трансформация, научный подход, применение методов сравнения, сопоставления и постулатов доказательной и персонализированной медицины позволяют выбирать и применять лучшие достижения

---

[10] Действующие центры обработки данных и ситуационные центры управления.

[11] Независимо от ведомства и уровня в иерархической структуре здравоохранения или медицинской службы.

[12] Ее организационная структура в медицинской службы Вооруженных сил РФ, линия ответственности главного… и его службы.

[13] Фактически организационной структуры медицинской службы Вооруженных сил РФ по линии его ответственности каждого главного…

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-361-368

из клинической медицины, а также теории управления и информации. Применение методов ситуационного медико-статистического и медико-экономического анализа позволяет продумывать, предлагать и создавать новые, более полные функционалы АРМ различных медицинских специалистов. Отметим также, что цифровые медицинские технологии развиваются, или «взрослеют». Они появились не так давно, только что были «юными» и вот, пожалуйста, уже овладели массами, повзрослели и даже стареют.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Столяр В.П., Крайнюков П.Е., Калачев О.В. Цифровая трансформация здравоохранения и ведомственной медицины. М., ООО «Издательство ПЛАНЕТА», 2020:200. [Stolyar V.P., Krayniuk P.E., Kalachyov O.V. Digital Transformation of Health and Departmental Medicine. M.: «Planet Publishing Company», 2020:200. (in Russian)]
2. Куандыков М.Г., Крайнюков П.Е., Столяр В.П., Лим В.С. Единая военно-медицинская информационная система медицинской службы ВС: возможности создания и стратегия развития. *Военно-медицинский журнал*. 2020;12:4–19. [Kuandykov M.G., Krayniukov P.E., Stolyar V.P., Lim V.S. Unified military medical information system of the military medical service of the armed forces: opportunities to create and development strategy. *Military Medical Journal*. 2020;12:4–19. (in Russian)]
3. Применение Big Data в медицине. *Medical Note*. [Электронный ресурс] URL: https://blog.mednote.life/articles/technology/primenenie-big-data-v-medicine. [Big Data In Medicine. *Medical Note*. 28.04.2018. [Electronic resource]. URL: https://blog.mednote.life/articles/technology/primenenie-big-data-v-medicine. (In Russian)].
4. Садовский В.Н. Основания общей теории систем. М., Наука. 1974:253. [Sadovsky V.N. Bases of the general theory of systems. M., Nauka. 1974:253. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://systems-analysis.ru/assets/systems_theory_sadovsky.pdf
5. Очерки истории информатики в России. Редакторы-составители Д.А. Поспелов, Я.И. Фет. Новосибирск. Научно-издательский центр ОИГГМ СО РАН. 1998:662. [Essays on the History of Computer Science in Russia. Edited by D.A. Pospelov and Ya.I. Fet. Novosibirsk. Scientific Publishing Center of the Siberian Division of RAS. 1998:662. (in Russian)] [Electronic resource]. URL: https://computer-museum.ru/books/Essays_on_hist_of_CS.pdf.
6. Крайнюков П.Е., Столяр В.П. Военная медицина и цифровые технологии: теория, практика, проблемы и перспективы. *Военно-медицинский журнал.* 2019;340(6):9–19. [Krayniuk P.E., Stolyar V.P. Military Medicine and Digital Technologies: Theory, Practice, Problems and Perspectives. *Military Medical Journal.* 2019;340(6):9–19. (in Russian)]
7. Столяр В.П. Единое информационное пространство здравоохранения и его использование для совершенствования медицинского обеспечения населения. *Информац. и телекоммуникац. технол*. 2017;33:22–26. [Stolyar V.P. Single Health Information Space and its use to improve the health care of the population. *Informac. and a TV communicator. It's a technol.* 2017;33:22–26. (in Russian)]
8. Столяр В.П., Крайнюков П.Е., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М. Цифровая медицина: вопросы теории и перспективы практического применения. *Медицина и высокие технологии*. 2019;1:49–53. [Stolyar V.P., Krayniukov P.E., Rybakov Y.L., Gukasov V.M. Digital Medicine: questions of theory and perspective of practical application. *Medicine and high technologies*. 2019;1:49–53. (in Russian)]

Поступила 08.04.2021

Информация об авторах
Столяр В.П. (Stolyar V.P.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кибернетической медицины и информационных технологий ВМедА им. С.М. Кирова (филиал)
Крайнюков П.Е. (Krainyukov P.E.) — д-р мед. наук, доцент, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Ардашев В.Н., Наговицын А.В., Закарян Н.В., Донецкая О.П., Кубенский Г.Е., Молохоев Е.Б., Давтян А.Г., Леушина К.В., Панков А.С., Грачев Д.В.

ИНФАРКТ МИОКАРДА IV ТИПА, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ОСТРЫМ ТРОМБОЗОМ СТЕНТА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ, У ПАЦИЕНТА С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, 121352, Москва, Россия

Новые данные свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция COVID-19 частично опосредована реакциями гиперкоагуляции, характеризующимися микро- и макрососудистой тромботической ангиопатией, которая приводит к острому повреждению миокарда, миокардитам, аритмиям и многочисленным случаям тромбоэмболической болезни легких. В статье представлено клиническое наблюдение развития острого инфаркта миокарда в результате раннего тромбоза имплантированного коронарного стента у пациента с диагностированной новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: *инфаркт миокарда; тромбоз стента; коронарная артерия; коронавирусная инфекция; COVID-19; ишемическая болезнь сердца; чрескожное коронарное вмешательство.*

Для цитирования: Ардашев В.Н., Наговицын А.В., Закарян Н.В., Донецкая О.П., Кубенский Г.Е., Молохоев Е.Б., Давтян А.Г., Леушина К.В., Панков А.С., Грачев Д.В. Инфаркт миокарда IV типа, ассоциированный с острым тромбозом стента в ранние сроки после реваскуляризации, у пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6): 369–374. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-369-374

Для корреспонденции: Леушина Ксения Владимировна — врач-кардиолог первого кардиологического отделения; e-mail: kleushina94@gmail.com

Ardashev V.N., Nagovitsyn A.V., Zakaryan N.V., Donetskaya O.P., Kubenskiy G.E., Molokhoev E.B., Davtyan A.H., Leushina K.V., Pankov A.S., Grachev D.V.

TYPE IV MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH ACUTE STENT THROMBOSIS IN THE EARLY PERIOD AFTER REVASCULARIZATION IN A PATIENT WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Clinical Hospital № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, 121352, Moscow, Russia

New facts suggest that COVID-19 coronavirus infection is partly mediated by hypercoagulability reactions characterized by micro- and macrovascular thrombotic angiopathy, which leads to acute myocardial injury, myocarditis, arrhythmias and numerous cases of pulmonary thromboembolic disease . The article presents a clinical observation of acute myocardial infarction development as a result of early thrombosis of an implanted coronary stent in a patient diagnosed with a new coronavirus infection COVID-19.

Keywords: *myocardial infarction; stent thrombosis; coronary artery; coronavirus infection; COVID-19; chronic heart disease; percutaneous coronary intervention.*

For citation: Ardashev V.N., Nagovitsyn A.V., Zakaryan N.V., Donetskaya O.P., Kubenskiy G.E., Molokhoev E.B., Davtyan A.H., Leushina K.V., Pankov A.S., Grachev D.V. Type IV myocardial infarction associated with acute stent thrombosis in the early period after revascularization in a patient with new coronavirus infection COVID-19. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):369–374. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-369-374

For correspondence: Ksenia V. Leushina — cardiologist of the first cardiology department;— e-mail: kleushina94@gmail.com

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

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 14.04.2021

Хирургические и эндоваскулярные методы лечения занимают лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Реваскуляризация миокарда наряду с медикаментозной терапией является наиболее эффективным методом лечения больных с различными формами ИБС, выполняется с целью купирования клиники стенокардии, предотвращения острого инфаркта миокарда (ИМ), улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности [1].

Своевременная реваскуляризация является операцией выбора при острых коронарных синдромах (ОКС), тогда как в условиях стабильной ИБС основной целью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) является улучшение качества жизни за счет купирования

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-369-374

основного клинического проявления ишемии миокарда путем восстановления нормального кровотока в коронарных артериях [2].

За последнее время количество проводимых ЧКВ значительно увеличилось, однако тромбоз стента остается важной клинической проблемой (ежегодно в мире происходит более 5000 случаев) [2] и часто проявляется в виде острого ИМ или внезапной сердечной смерти. Глобальная частота тромбоза стента составляет примерно 1% в год, и это чаще происходит после ЧКВ, которое выполняется при ОКС. В первоначальных сообщениях высказывалось предположение, что у большинства пациентов с тромбозом стента наступает смерть или развивается ИМ с подъемом сегмента *ST* [3]. Однако более поздние данные свидетельствуют о том, что тромбоз стента имеет менее серьезные исходы и зависит от времени наступления события относительно исходного ЧКВ [4].

Существуют факторы риска, увеличивающие вероятность возникновения тромбоза стента: неадекватная антитагрегантная терапия, низкая приверженность пациентов к лечению, генетическая резистентность к препарату клопидогрел (полиморфизм генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3), пожилой возраст, многососудистое поражение коронарных артерий (КА), поражение венозных шунтов, бифуркационные поражения КА, повторная реваскуляризация [5].

Исследования показали, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) активирует процессы тромбообразования [6, 7], вызывает повреждение миокарда [8], а это значит, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 можно также отнести к дополнительным факторам риска, усиливающим тромбогенную реакцию в области имплантации стента, что впоследствии может привести к раннему тромбозу стента и развитию ИМ типа IVб.

На сегодняшний день имеются убедительные данные о том, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопутствующей артериальной гипертонией, ожирением и сахарным диабетом имеют очень высокий риск неблагоприятного прогноза на фоне COVID-19. А пациенты с поврежденным миокардом, независимо от причины, имеют самый худший прогноз [9]. Получены также сведения, что COVID-19 в целом увеличивает риск развития острого ИМ [10–13].

Идентифицированы потенциальные механизмы сердечно-сосудистого повреждения при COVID-19: прямое повреждение миокарда может возникнуть в результате нарушения гемодинамики или гипоксемии, воспалительного процесса в миокарде, стрессовой кардиомиопатии, микрососудистой дисфункции или тромбоза вследствие гиперкоагуляции или системного воспаления (цитокиновый шторм), которое приводит к дестабилизации бляшки КА и активирует тромбогенные реакции в области ранее имплантированного стента [14].

Воспалительная реакция и синдром цитокинового шторма, связанные с инфекцией COVID-19, повышают риск разрыва атеросклеротической бляшки, что может привести к окклюзионному артериальному тромбозу [9].

Также обнаружена связь между повреждением миокарда и увеличением показателей системных воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и N-концевой натрийуретический пептид (NT-pro-BNP) [15].

Во времена пандемии COVID-19 пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа особенно подвержены повреждению миокарда. Ниже представлен клинический случай тромбоза стента с развитием ИМ IV типа у пациентки с идентифицированной COVID-19 на стадии инкубационного периода.

Цель исследования. Выделить новую коронавирусную инфекцию как один из факторов риска раннего тромбоза стента у пациента с развившимся острым инфарктом миокарда IV типа в ранние сроки после чрескожного коронарного вмешательства.

Пациентка К., 72 года, поступила в кардиологическое отделение в плановом порядке. Ведущими ее жалобами являлись прогрессирующая одышка при небольшой физической нагрузке, снижение толерантности к нагрузкам. У пациентки длительный анамнез гипертонической болезни с максимальными значениями артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст., адаптирована к умеренно повышенным значениям АД. Также в анамнезе сахарный диабет 2-го типа, находилась на инсулинотерапии, что позволило достигнуть уровня гликемии в рамках субкомпенсации. Из сопутствующих заболеваний — дислипидемия, ожирение 1-й степени. На амбулаторном этапе по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей выявлен стенозирующий атеросклероз. При поступлении в стационар — отрицательный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2.

На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм с атриовентрикулярной (АВ) блокадой I степени и изменения миокарда базальных отделов левого желудочка (ЛЖ) (рис. 1).

При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки, кальци-

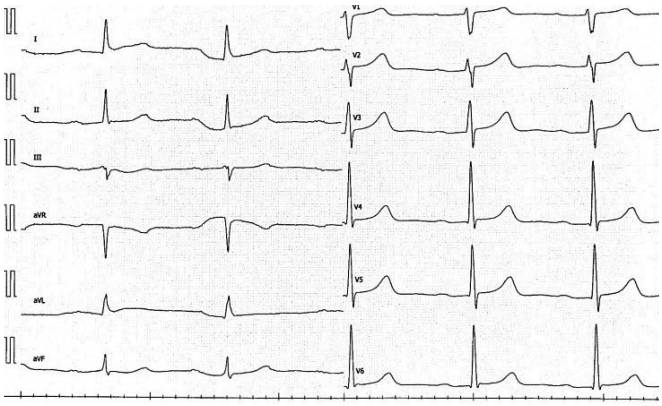


Рис. 1. Контроль ЭКГ утром за день до планируемой операции.

Заключение: АВ блокада I степени (PQ 0,23). Синусовый ритм с ЧСС 62 в мин. Нарушения внутрижелудочковой проводимости (увеличение длительности интервала QRST). Изменения миокарда базальных отделов левого желудочка (ЛЖ)

ноз створок аортального клапана, нарушений глобальной и локальной сократимости не обнаружено, фракция выброса 70%. По данным диагностической коронароангиографии (КАГ) многососудистое поражение коронарного русла (ствол левой коронарной артерии (ЛКА) — стеноз устья 75%, огибающая артерия (ОА) — стеноз до 40%, правая коронарная артерия (ПКА) — критический стеноз устья 99%, тип кровоснабжения — правый). Пациентке показана реваскуляризация ПКА.

С целью предоперационной подготовки получала необходимые дозы препаратов (клопидогрел — 75 мг, ацетилсалициловая кислота — 100 мг). Тест на агрегацию тромбоцитов показал достаточный уровень агрегации — 13,9% (N 60–90%).

Выполнена плановая баллонная вазодилатация с установкой стента с лекарственным покрытием в ПКА (рис. 2).

После операции проведена профилактика контраст-индуцированной нефропатии, на ЭКГ после операции без отрицательной динамики, признаков острой очаговой патологии не выявлено (рис. 3).

Через 30 мин после операции пациентка отметила появление выраженной слабости, затруднение речи, ощущение дискомфорта в прекардиальной области, при этом находилась в ясном сознании, ориентировалась в пространстве и времени, собственной личности. Через несколько минут состояние значительно улучшилось.

Однако через 1,5 ч состояние пациентки вновь резко ухудшилось, развились угнетение сознания до уровня сопора, затруднение дыхания, отмечено падение АД. Экстренно начаты реанимационные мероприятия — непрямой массаж сердца в палате с продолжением во время транспортировки до отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На мониторе ЭКГ фибрилляция желудочков, по жизненным показаниям выполнена электроимпульсная терапия, восстановлен собственный синусовый ритм с признаками АВ-блокады III степени с переходом в АВ-блокаду II степени. В дальнейшем на ЭКГ визуализируется подъем сегмента *ST* в II, III, aVF отведениях (рис. 4).

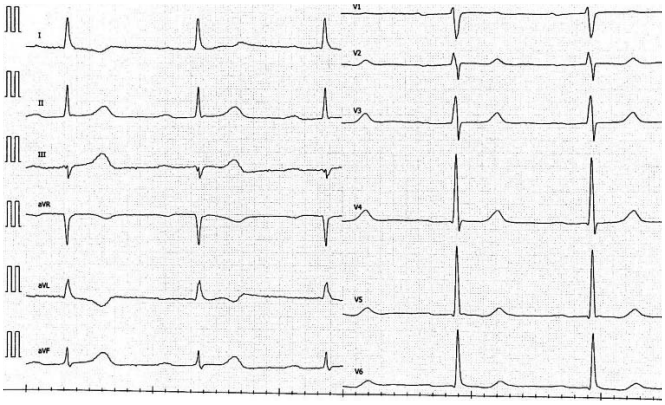


Рис. 3. Контрольная ЭКГ после выполненной реваскуляризации ПКА.

Заключение: АВ-блокада I степени (PQ — 0,23). Синусовая брадикардия с ЧСС 58 в мин. При сравнении — реже ЧСС, инверсия зубца Т в I, aVL отведениях

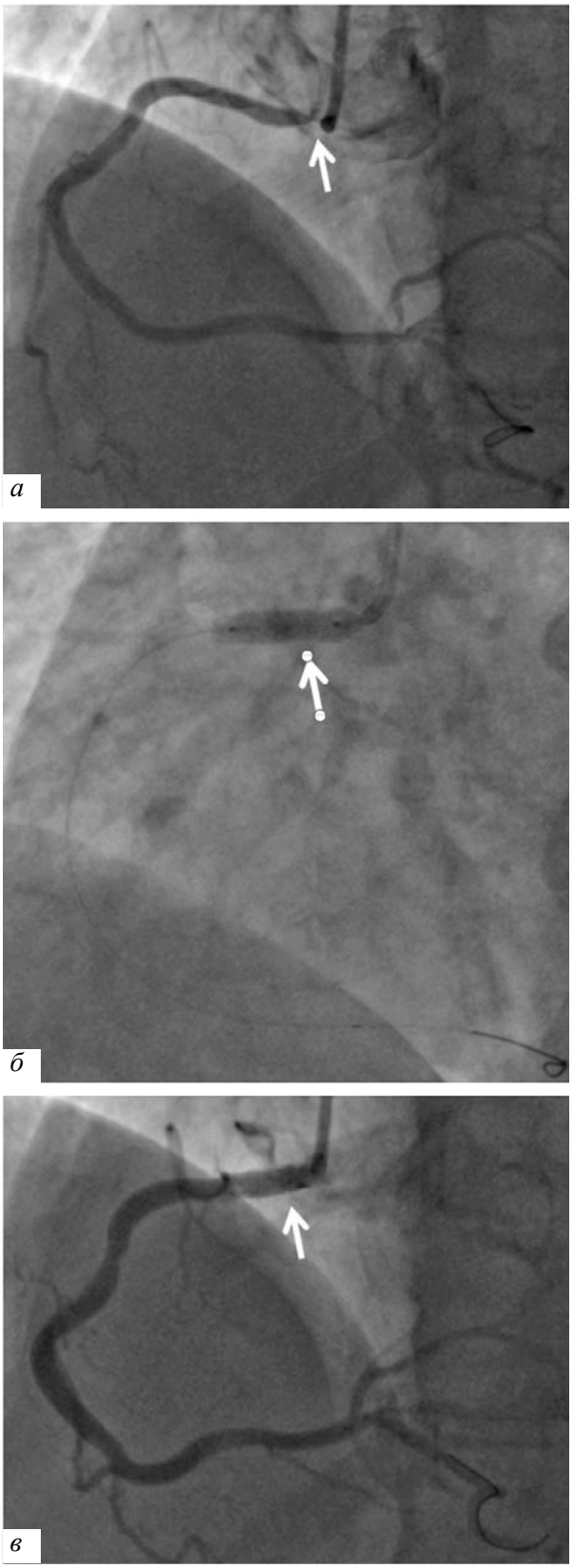


Рис. 2. Транслюминальная ангиобаллонопластика со стентировнием устья правой коронарной артерии:

а — критический стеноз до 99% устья ПКА (указано стрелкой), кровоток по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) — 3; б — момент баллонной ангиопластики и имплантации стента с лекарственным покрытием в проксимальный сегмент с переходом на устье ПКА (указано стрелкой); в — стентированный сегмент ПКА, просвет полностью восстановлен (указано стрелкой), кровоток по шкале TIMI — 3

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-369-374

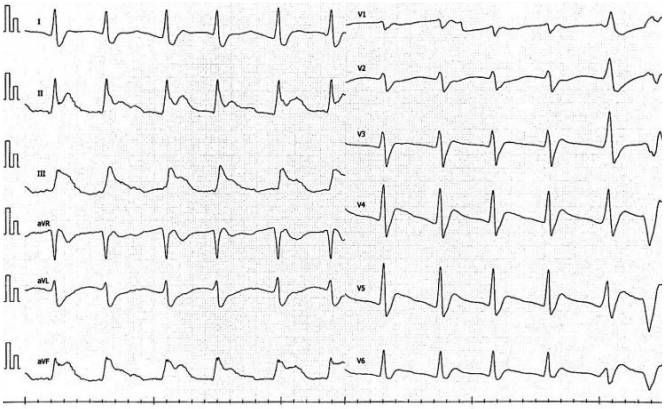


Рис. 4. ЭКГ в момент манифестации тромбоза стента.

Заключение: фибрилляция предсердий с ЧСС 131 в минуту, тахисистолическая форма. При сравнении регистрируется смена синусового ритма на фибрилляцию предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, в том числе парная, зарегистрирован короткий эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии с ЧСС 122 в минуту, увеличение степени внутрижелудочковой проводимости, регистрируется острый блок повреждения: подъем сегмента ST в II, III, aVF более 5 мм и V3–V6 более 8 мм, депрессия сегмента ST в aVL, V1,V2

Пациентка срочно взята в операционную, где была выполнена экстренная КАГ. Выявлен тромбоз стентированного сегмента, в связи с чем проведено экстренное ЧКВ (рис. 5).

По данным послеоперационной ЭКГ отмечено снижение сегмента *ST* с закономерными признаками развившегося ОИМ нижней стенки ЛЖ (рис. 6).

Экстренное ЧКВ позволило достигнуть хорошего ангиографического результата.

Впоследствии у пациентки развились постреанимационная болезнь, отек головного мозга, в течение 12 ч больная находилась в состоянии краниоцеребральной гипотермии, медикаментозной седации. На следующий день выведена из состояния медикаментозной седации, отмечено восстановление сознания без признаков грубой неврологической патологии, отключена от аппарата ИВЛ. Показатели анализа крови после проведенных операций: высокочувствительный тропонин — 1495 нг/л (норма до 14), адекватный показатель агрегации тромбоцитов — 13,9% (норма 60–90); креатинфофоскина-

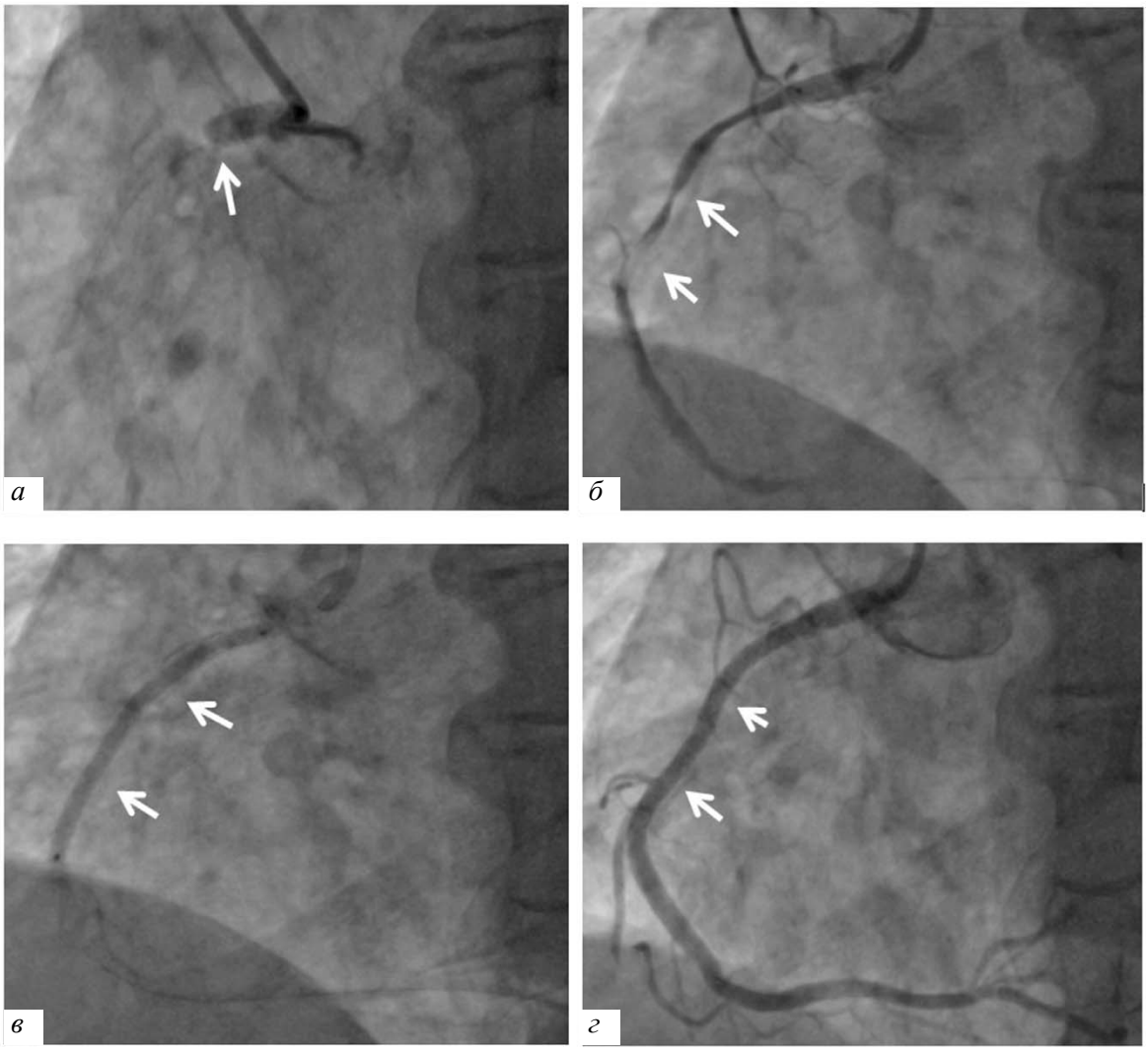


Рис. 5. Контрольная коронарография с реканализацией и стентированием окклюзированной ПКА:

а — окклюзия (тромбоз) в стентированном проксимальном сегменте ПКА (указано стрелкой), кровоток по шкале TIMI — 0; б — реканализованная коронарным проводником ПКА с выполненной тромбоаспирацией, имеются остаточные пристеночные обтурирующие тромбы в среднем сегменте ПКА (указано стрелками), кровоток по шкале TIMI — 1; в — имплантация стента с лекарственным покрытием в средний сегмент ПКА (указано стрелками); г — стентированный сегмент ПКА, просвет полностью восстановлен (указано стрелками) кровоток по шкале TIMI — 3

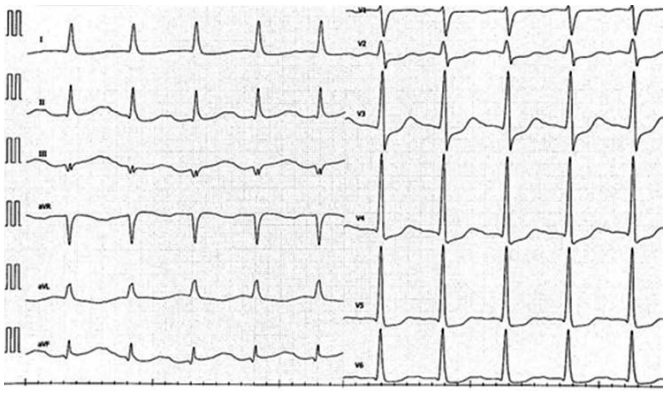


Рис. 6. ЭКГ после экстренной успешной повторной реваскуляризации ПКА.

Заключение: ритм правильный, вероятно, суправентрикулярная тахикардия с ЧСС 122 мин. При сравнении с предыдущими ЭКГ — смена фибрилляции предсердий на суправентрикулярный ритм, ЧСС уменьшилась с 131 до 122 в мин, не регистрируются желудочковые нарушения ритма, уменьшение подъема сегмента ST в II, III, aVF — динамика ОИМ нижней стенки ЛЖ, в отведениях I, aVL, V2–V6 регистрируется депрессия сегмента ST более 2,5 мм — субэндокардиальное повреждение переднераспространенной области

за — 1085 ЕД/л (норма 29–192), креатинфосфокиназа-МВ — 126 ЕД/л (норма до 25), миоглобин 879,4 нг/мл (норма 19–51), D-димер — 1,4 мг/мл (норма до 0,55), NT-pro-BNP 1342 пг/мл (норма до 125), прокальцитонин 0,59 нг/мл (норма до 0,05), ферритин — 319,2 нг/мл (норма 15–150), С-реактивный белок — 5,47 мг/л (норма до 5) с повышением через 2 дня до 33,01 мг/л, лимфоциты — 15,5% (норма 19–37) с последующим снижением через 2 дня до 7,7%.

На ЭХО-КГ в динамике отмечены следующие изменения: умеренный гипокинез базального сегмента нижней стенки, нижнеперегородочного сегмента, некоторое снижение глобальной сократимости с фракцией выброса 62%.

Однако через 5 дней у пациентки зарегистрирован эпизод повышения температуры тела до 37 °С, положительный результат ПЦР на РНК к SARS-CoV-2. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки в верхней доле правого легкого определяются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» — изменения занимают 5% правого легкого (КТ-1), в правой плевральной полости жидкость с толщиной слоя 13 мм. Для дальнейшего наблюдения и лечения пациентка в стабильном состоянии переведена в инфекционное отделение для пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Обсуждение

В сложившейся ситуации можно предположить наличие у пациентки на момент плановой реваскуляризации коронавирусной инфекции в инкубационном периоде, которая спустя несколько дней подтверждена лабораторно, данными компьютерной томографии, результатами ПЦР-анализа. В лабораторных анализах крови еще до идентификации коронавируса уже обращали на себя внимание тенденция к гиперкоагуляции, повышение показателей ферритина, С-реактивного белка, лимфоцитопения.

В раннем послеоперационном периоде после выполненного ЧКВ у пациентки развился острый тромбоз стентированного сегмента ПКА, который привел к развитию инфаркта миокарда типа IVб. Своевременно начатые реанимационные мероприятия на фоне состояния клинической смерти привели к успешному восстановлению жизненно важных функций, в т.ч. функций головного мозга без дефицита со стороны нервной системы, что позволило пациентке в дальнейшем вернуться к привычному образу жизни.

Заключение

В раннем послеоперационном периоде на фоне адекватной двойной антиагрегантной терапии с достаточным уровнем агрегации тромбоцитов у пациентки развился тромбоз стента. Данное состояние, вероятнее всего, связано с коронавирусной инфекцией в стадии инкубационного периода, что впоследствии подтверждено лабораторно и по данным инструментальных методов исследования. Предполагается, что именно коронавирусная инфекция спровоцировала развитие жизнеугрожающих осложнений у пациентки с коморбидной патологией.

Для дальнейшего изучения данного вопроса необходимо больше данных о пациентах с острым ишемическим повреждением на фоне новой коронавирусной инфекции, требуется также подробное изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе повреждения миокарда, выявление основных триггеров и предикторов острых коронарных событий, спровоцированных COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Галяутдинов Д.М. Показания к операции коронарного шунтирования у больных с различным течением ИБС. *Русский медицинский журнал*. 2012;10(19):871–873. [Akchurin R.S., Shiryaev A.A., Galyautdinov D.M. Indications for coronary bypass surgery in patients with different course of coronary artery disease. *Russian Medical Journal*. 2012;10(19):871–873. (in Russian)]
2. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014;35:2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
3. Camenzind E., Steg P.G., Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation.* 2017;115:1440–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666800
4. Joner M., Finn A.V., Farb A. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;48:193–202. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.042
5. Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K. et al. Stent thrombosis in the modern era: A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation.* 2011;103:1967–1971. DOI: 10.1161/01.cir.103.15.1967
6. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. COVID-19-Related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb. Haemost.* 2020;120:998–1000. DOI: 10.1055/s-0040-1710018
7. Azouz E., Yang S., Monnier-Cholley L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46:1464–1465. DOI: 10.1007/s00134-020-06079-2

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-369-374

8. Harari R., Bangalore S., Chang E. et al. COVID-19 complicated by acute myocardial infarction with extensive thrombus burden and cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2020:10.1002/ccd.28992. DOI: 10.1002/ccd.28992
9. COVID-19: Myocardial infarction and other coronary artery disease issues. [Electronic resource] URL: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-myocardial-infarction-and-other-coronary-artery-disease-issues.
10. Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2020;142:2080. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809
11. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattoni D., et al. St-Elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation.* 2020;141:2113–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525
12. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. St-Segment elevation in patients with COVID-19: a case series. *N. Engl. J. Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009020
13. Welt F.G.P., Shah P.B., Aronow H.D. et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's interventional Council and ScaI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:2372–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021
14. Musher D.M., Abers M.S., Corrales-Medina V.F. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:171. DOI: 10.1056/NEJMra1808137
15. Ferrante G., Fazzari F., Cozzi O. et al. Risk factors for myocardial injury and death in patients with COVID-19: insights from a cohort study with chest computed tomography. *Cardiovascular Research.* 2020;116(14):2239–2246. DOI: 10.1093/cvr/cvaa193

Поступила 14.04.2021

Информация об авторах

Ардашев В.Н. (Ardashev V.N.) — д-р мед. наук, профессор, научный руководитель по кардиологии, https://orcid.org/0000-0003-1953-219X

Наговицын А.В. (Nagovitsyn A.V.) — канд. мед. наук, заместитель главного врача, https://orcid.org/0000-0002-2443-4458

Закарян Н.В. (Zakaryan N.V.) — д-р мед. наук, научный руководитель по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, https://orcid.org/0000-0001-9670-4296

Донецкая О.П. (Donetskaya O.P.) — канд. мед. наук, заведующая отделением первой кардиологии, https://orcid.org/0000-0001-5181-917X

Кубенский Г.Е. (Kubenskiy G.E.) — канд. мед. наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, https://orcid.org/0000-0001-5308-4533

Молохоев Е.Б. (Molokhoev E.B.) — канд. мед. наук, врач отделения рентгенохиургических методов диагностики и лечения, https://orcid.org/0000-0003-3753-4834

Давтян А.Г. (Davtyan A.H.) — врач отделения рентгенохиургических методов диагностики и лечения, https://orcid.org/0000-0002-0269-9404

Леушина К.В. (Leushina K.V.) — врач-кардиолог первого кардиологического отделения, https://orcid.org/0000-0002-3276-1141

Панков А.С. (Pankov A.S.) — канд. мед. наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, https://orcid.org/0000-0001-8616-0678

Дискуссия

© ШИРОКОВ Е.А., 2021

Широков Е.А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЛОБАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БИОСФЕРЫ ПЛАНЕТЫ С ЭКСПАНСИЕЙ ВИРУСОВ И ПАНДЕМИЕЙ COVID-19

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

Эпидемии новых, ранее неизвестных вирусных заболеваний человека в последние десятилетия возникают с нарастающей частотой. Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, продемонстрировала неготовность человечества к новым вызовам и полное непонимание причин вирусной агрессии. Попытки объяснить катастрофическое развитие пандемии случайной передачей вируса от животного к человеку не выглядят убедительно. Эксплозивное развитие эпидемического процесса в больших экосистемах опровергает сложившиеся представления о контактном механизме передачи патогенного вируса от человека к человеку. Вероятно, причины пандемии связаны с глобальными изменениями биосферы планеты. Согласно учению В.И. Вернадского, биосфера состоит из трех основных частей: растений, животных и микроорганизмов, общая масса которых является постоянной величиной. В последние десятилетия скорость уничтожения лесов как основного ресурса мира растений многократно увеличилась. Уменьшилось число диких животных и одновременно увеличилась человеческая популяция. Нарастающие диспропорции привели к экспансии вирусов с новым вектором от животных к человеку. Быстрое распространение инфекции в больших экосистемах связано с малоизученными физическими свойствами вирусов. Глобальные представления о роли вирусов в биосфере планеты приводят к пониманию причин пандемии COVID-19. Есть все основания полагать, что вирусы обладают волновыми свойствами, способны создавать электромагнитное поле, стабильные когерентные резонансные системы и взаимодействовать без участия биохимических преобразований. Энергия электромагнитного поля может оказаться достаточно высокой для бесконтактного заражения и сборки активного биологического вируса внутри организма человека. Физическая теория вирусов существенно расширяет существующие представления о роли вирусов в биосфере планеты и причинах возникновения новых вирусных инфекций.

Ключевые слова: *пандемия COVID-19; волновая теория вирусов; экспансия вирусов.*

Для цитирования: Широков Е.А. Взаимосвязь глобальных изменений биосферы планеты с экспансией вирусов и пандемией COVID-19. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):375–382. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-375-382

Для корреспонденции: Широков Евгений Алексеевич — д-р мед. наук, проф. каф. терапии неотложных состояний; e-mail: evg-747747@yandex.ru

Shirokov E.A.

INTERRELATION OF GLOBAL CHANGES IN THE PLANET'S BIOSPHERE WITH THE EXPANSION OF VIRUSES AND THE COVID-19 PANDEMIC

Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

Epidemics of new, previously unknown human viral diseases have been occurring with increasing frequency in recent decades. The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus has demonstrated humanity's unpreparedness for new challenges and a complete lack of understanding of the causes of viral aggression. An attempt to explain the catastrophic development of the pandemic by accidental transmission of the virus from an animal to a person does not seem convincing. The explosive development of the epidemic process in large ecosystems negates the existing ideas about the contact mechanism of pathogenic virus transmission from person to person. Probably, the causes of the pandemic are related to global changes in the biosphere of the planet. According to V. I. Vernadsky's theory, the biosphere consists of three main parts: plants, animals and microorganisms, the total mass of which is a constant value. In recent decades, the rate of destruction of forests as the main resource of the plant world has considerably increased. The number of wild animals has decreased and at the same time the human population has increased. The growing disproportions led to the expansion of viruses with a new vector from animals to humans. Global insight into the role of viruses in the biosphere of the planet leads to understanding of the COVID-19 pandemic causes. There is every reason to believe that viruses have wave properties, and are able to produce a magnetic field, stable coherent resonance systems and interact without the participation of biochemical transformations. The energy of the electromagnetic field can be high enough for non-contact infection and assembly of an active biological virus inside the human body. The physical theory of viruses significantly expands the existing understanding of the role of viruses in the biosphere of the planet and the causes of new viral infections.

Keywords: *COVID-19 pandemic; wave theory of viruses; expansion of viruses.*

For citation: Shirokov E.A. Interrelation of global changes in the planet's biosphere with the expansion of viruses and the COVID-19 pandemic. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):375–382. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-375-382

***For correspondence*:** Shirokov E.A. — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: evg-747747@yandex.ru

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

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 28.04.2021

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-375-382

В середине XX века достижения эпидемиологии и гигиены, антибиотики и новые методы диагностики остановили многочисленные эпидемии инфекционных заболеваний, вызванных патогенными бактериями и простейшими микроорганизмами. Однако начало XXI столетия показало, что представления о триумфальной победе современной цивилизации над патогенными микроорганизмами оказались преждевременными. Эпидемии ранее неизвестных, все более тяжелых вирусных болезней стали возникать с нарастающей частотой и агрессивностью. Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, продемонстрировала неготовность человечества к новым вызовам, отсутствие системы прогнозирования опасных инфекций и полное непонимание причин нарастающей вирусной экспансии. Небольшой фрагмент итогового доклада экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованный 30 марта 2021 г., в достаточной мере иллюстрирует это утверждение [1]. Ниже близкие к оригинальному тексту основные положения этого доклада. «Когда обнаруживается новый вирус, важно понять, откуда он взялся. Очень важно иметь возможность идентифицировать и изолировать источник и предотвратить дальнейшее проникновение вируса в человеческую популяцию. Многочисленные представители семейства коронавирусов (CoV) обнаруживаются у диких животных, что дает основание относить их к зоонозным вирусам. Все SARS-CoV-2, полученные на сегодняшний день от человека, генетически тесно связаны с коронавирусами, выделенными из популяций летучих мышей».

Пандемии COVID-19 и биосфера планеты Земля

Разные масштабы эпидемических процессов требуют соответствующих инструментов для объективной оценки ситуации и разных уровней обобщения информации. Для локализации вспышки инфекционной болезни достаточно идентификации возбудителя и простых гигиенических мероприятий. Во время эпидемии необходимы карантин и мобилизация значительных административных и медицинских ресурсов для предотвращения неконтролируемого распространения болезни. Понимание причин и механизмов пандемии требует изучения глобальных изменений, происходящих в биосфере планеты.

Существует очевидное несоответствие масштабов пандемии COVID-19 и представлений научного сообщества о причинах стремительного распространения нового малоизученного инфекционного заболевания в человеческой популяции. В частности, точка зрения экспертов о причинах возникновения пандемии ограничивается анализом случайностей, которые могли привести к передаче патогенного вируса от животного к человеку. Между тем, контакт человека с дикими животными 50 или 100 лет назад был более тесным, но это не приводило к таким большим зоонозным эпидемиям.

Вызывает сомнение и понятие «новой» вирусной инфекции. Вероятно, речь идет о «старых» вирусах, которые раньше имели другую среду обитания и не были объектом исследования для вирусологов и врачей. Сотни тысяч разных вирусов постоянно присутствуют в биосфере и лишь несколько десятков из них патогенны для человека. Видовая специфичность вирусов формировалась в процессе эволюции миллионы лет, и нет никаких причин для нарушения этого порядка. Кроме значительных изменений в биосфере планеты, которые существенно нарушают динамическое равновесие между участниками биоценоза. Почему происходят эти глобальные изменения? Без ответа на этот ключевой вопрос любые меры по борьбе с пандемией будут недостаточными. Вакцинация остановит одну пандемию, но следующий «новый» вирус поставит мировое сообщество перед другой, может быть, еще более значительной опасностью. Lockdown предупредит катастрофическое развитие эпидемии, но не остановит ее распространение.

Согласно классическим представлениям В.И. Вернадского, биосфера — это тонкая пленка «живого вещества», которое принимает непосредственное участие в геохимических и геофизических преобразованиях, непрерывно происходящих на планете [2]. С точки зрения биодинамики биосфера является сложной неравновесной колебательной системой, состоящей из трех основных частей: растений, животных и микроорганизмов. Соотношения этих частей и многочисленных видов и подвидов внутри них определяют сущность взаимосвязанных и взаимозависимых физических, химических и биологических процессов, обеспечивающих существование жизни на планете. Растения и животные разделены в пространстве, имеют ограниченную локацию, а представители микромира (бактерии) и наномира (вирусы) не имеют в биосфере пространственных ограничений (рис. 1). Для заселения всей поверхности планеты растениями и животными требуются сотни лет. Среда, пригодная для размножения и сохранения растений и животных, ограничена геофизическими и климатическими условиями. Бактериям с их способностью размножаться делением в геометрической прогрессии для колонизации всей планеты необходимо всего 4,5 минуты [2]. Сколько времени нужно вирусам для заполнения биосферы, неизвестно. Представления о механическом заполнении пространства к вирусам не применимы.

Рис. 1. Пространственные отношения основных частей биосферы

Хотя соотношения частей биосферы могут изменяться, общая масса биологического вещества является величиной постоянной. Взаимосвязанные сложными биохимическими и биофизическими процессами обмена веществ растения, животные и микроорганизмы обеспечивают устойчивость и жизнеспособность экологических систем (экосистем) [3]. Две самые крупные экосистемы планеты — мировой океан и суша. Большие экосистемы — это относительно однородные по климатическим, этническим, экономическим и другим признакам территории со сложившимся биоценозом. Деятельность человека в последние 70–100 лет оказывает существенное влияние на все экосистемы суши — от стран и городов до континентов. Сельское хозяйство, промышленность, добыча полезных ископаемых, энергетика, строительство — все это создает хорошо известные экологические проблемы, степень которых возрастает с каждым годом. Однако вирусная экспансия, вероятно, связана с уничтожением лесов. Скорость уничтожения лесных массивов на всех континентах стремительно увеличилась за последние 50 лет и продолжает увеличиваться. С 2011 по 2015 г. в мире ежегодно уничтожалось 20 млн гектаров леса, начиная с 2018 г. — 28 млн гектаров. Уничтожение лесов происходит в интересах промышленности и строительства, в меньшей степени в связи с изменениями климата и участившимися лесными пожарами. Только за последние 40 лет планета потеряла лесных массивов на площади, равной площади всей Европы [4]. Динамика вирусных эпидемий в последние десятилетия примерно соответствует темпам потери лесных массивов.

Очевидно, что прямой связи между лесозаготовками и вирусными эпидемиями нет, но существует цепь взаимосвязанных экологических проблем, которые приводят к существенным диспропорциям сначала в больших экосистемах, затем в биосфере планеты в целом. Дикорастущие леса — это наиболее сложные экосистемы, в которых возможно размножение и сохранение большинства видов животных, бактерий и вирусов. Уничтожение лесов приводит к неизбежному сокращению численности животных на обширных территориях. Дикие животные — естественный резервуар для многих видов зоонозных вирусов. Заменить сложный организм леса высадкой деревьев в городских скверах нельзя: для создания особого биоценоза леса нужны столетия и отсутствие в этой среде человека. Уменьшение доли растений и животных приводит к нарушению динамического равновесия в крупных экосистемах и экспансии вирусов за пределы установившейся среды существования в том числе с изменением видовой специфичности, сложившейся в процессе эволюции. Пандемия — результат потери устойчивости биосферы, в результате которой формируются новые соотношения основных составляющих биомассы планеты (растения, животные, микроорганизмы). Поскольку человеческая популяция увеличивается, а численность диких животных уменьшается, постоянство биомассы может быть обеспечено новым вектором — экспансией микроорганизмов в сторону человека. Вероятно, в мире микробов существуют установившиеся в процессе эволюции соотношения бактерий и вирусов. Известно, что значительная часть вирусов является бактериофагами. В экосистемах, которые построил для своей жизни человек, бактерии находятся в более уязвимом положении в сравнении с вирусами. Это связано с массированным применением антибиотиков, которое началось в конце прошлого столетия. Речь идет не о медицине, где антибиотики назначают врачи по строгим показаниям в малых дозах. Проблема заключается в промышленном применении антибиотиков в животноводстве и растениеводстве. Это не миллиграммы, а тысячи тонн.

Таким образом, новая реальность — это катастрофическое уменьшение лесов, сокращение численности крупных и мелких диких животных, антропогенное давление на бактериальные сообщества. Вирусы получают явное эволюционное преимущество в праве на заполнение биосферы. Естественной средой для существования вирусов становится растущая человеческая популяция. Для характеристики этого процесса понятие «экспансия» представляется более точным, чем понятие «эпидемия». Эпидемия — результат заражения патогенным вирусом ограниченного числа людей и последующее распространение инфекционного заболевания в популяции. Экспансия вирусов — это процесс заполнения экосистем вирусами, которые занимали ранее другую часть биосферы. Экспансия вирусов — это не контактное распространение эпидемического процесса (круги по воде), а одновременное увеличение доли новых вирусов в биоценозе отдаленных друг от друга биосистем. Антитела к вирусам SARS-CoV-2 были обнаружены у итальянцев в период с марта по сентябрь 2019 года [5]. Очевидно, что экспансия SARS-CoV-2 проявилась одновременно в больших, отдаленных друг от друга экосистемах задолго до начала эпидемии в Китае. Характер эпидемического процесса, который можно было наблюдать на разных континентах (Китай, декабрь 2019, Италия, март 2020, Индия, апрель 2021), демонстрирует эксплозивную динамику, которую нельзя объяснить контактной передачей патогенных вирусов между людьми. Вероятно, кроме хорошо изученных путей заражения существуют и другие механизмы распространения инфекции, связанные с особыми свойствами вирусов.

Физические свойства вирусов

Физика как самая естественная из естественных наук изучает законы природы.

Несколько фактов могут положить начало важным обобщениям, способным объяснить причины экспансии вирусов и необычный характер пандемии COVID-19.

Современная биология не может уверенно определить, что такое вирусы и установить, относятся они к живым существам или нет.

Предположение о происхождении вирусов из фрагмента «сбежавшей» из живой клетки ДНК не выглядит убедительным и существует только потому, что нет другого более убедительного предположения.

Сомнительной представляется природа вирусов как клеточных паразитов.

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-375-382

Если использование ресурсов живой клетки для размножения считать основным признаком паразитизма, то человек, используя ресурсы живой планеты, в этом смысле не отличается от вируса и является планетарным паразитом. Принцип фрактальности делает эти различия неразличимыми.

Науке известно лишь незначительное число вирусов из их бесконечного многообразия.

Детально изучена биохимия и молекулярная биология вирусов, но недостаточно изучены их физические свойства и способы существования вне биологической среды.

Более или менее полному научному обобщению подвергнуты медицинские аспекты вирусологии.

Ограничены данные о геохимической роли вирусов и их значении в эволюции животных и растений.

Очень мало известно о информационно-регулирующей роли вирусов в биосфере планеты, взаимодействии вирусов и вирусных сообществ между собой.

Итак, существует множество неизвестных в уравнении, результатом которого стала новая вирусная пандемия. Необходимы эмпирические обобщения для выхода за пределы сложившейся парадигмы, в которой вирус-паразит случайно переходит от животного к человеку и приводит к эпидемии, угрожающей жизни миллионам людей. Из этой парадигмы вытекает только два решения проблемы: ограничение физических контактов с животными и больными людьми и вакцинация для снижения восприимчивости к заболеванию. Как дополнительная опция рассматривается уничтожение животных — носителей потенциально опасного вируса. С 2019 по 2021 г. все три идеи были реализованы в разной степени в разных странах, но это не привело к решению проблемы. Очевидно, что без изучения природы (физики) вирусов понять причины пандемии невозможно.

Дуализм — это главное, что отличает вирусы от других живых существ, наполняющих биосферу. Дуализм вирусов вытекает из их принадлежности к микромиру, в котором размеры частиц вещества измеряются нанометрами, масса превращается в энергию, а энергия в массу. Вирусы, размеры которых не превышают длину световой волны, в большей степени подчинены законам квантовой физики А. Эйнштейна, чем механики И. Ньютона. Вирусы способны демонстрировать свойства частицы или волны [6]. При действии на организм они выступают как токсический или инфекционный агент. Вирусы способны существовать в биологически активной внутриклеточной форме и в виде кристаллов — капсидов [7]. Вирусы относятся к живому веществу и составляют важную часть биосферы. Но вирусы могут присутствовать за пределами биосферы и тогда относятся к неживому веществу. Вирусы чрезвычайно изменчивы, но устойчивы как в биологических, так и в физических средах. Способность к изменению и приспособлению у вирусов несравненно выше, чем у всех известных живых существ, подверженных медленной эволюции. Вирусы по численности и многообразию многократно превосходят все формы жизни на Земле, но не обнаруживаются органами чувств, не создают плотной массы и не занимают никакого объема в ограниченном пространстве. Волновые свойства вирусов открывают им возможности для быстрого распространения при отсутствии органов движения. Скорость распространения вирусов в пространстве теоретически может быть близка к скорости света. Это значит, что вирусы одновременно присутствуют в точке, где они обнаружены в данный момент, и в любой другой точке пространства [6]. Вирусы могут взаимодействовать между собой, заполнять экосистемы, принимая участие в формировании биоценоза.

Таблица

Дуализм вирусов

X	Y
Частица	Волна
Токсический фактор	Инфекционный агент
Живой микроорганизм	Неживое вещество
Внутриклеточный паразит	Носитель генетической информации
Опасен для человека	Не опасен для человека
Подвержен непрерывным изменениям	Устойчив к любым изменениям

Дуализм вирусов легче понять и принять, если использовать следующий лингвистический ключ: «Вирусы не только X, но и Y (не только Y, но и X)».

Способность вирусов программировать клетки животных и растений свидетельствует о том, что информационная роль вирусов в биосфере очень важна. С этой точки зрения отношения «паразит–хозяин» явно не отражают роли вирусов в биосфере. Присутствие вирусов в клетках и тканях организма человека не синоним болезни, а в большинстве случаев факт симбиоза, смысл которого может выходить далеко за пределы представлений о заражении, персистенции, носительстве и бессимптомном течении болезни. Например, вирусы-бактериофаги принимают участие в регуляции численности бактерий в организме человека. Очевидная склонность вирусов к локализации в клетках нервной системы предполагает участие вирусных частиц в функционировании структур нейрогуморальной регуляции. Жизнь многоклеточного организма от рождения до смерти протекает в среде, наполненной миллиардами вирусов. Лишь несколько десятков видов вирусов патогенны для человека. Другие, постоянно присутствуя в пространстве, не представляют для человека никакой опасности. Но нам неизвестно, какой была бы среда существования человека без вирусов. Очевидно, что взаимодействие вирусных сообществ создает сложную глобальную сеть, принципы работы которой не изучены.

Взаимодействие вирусов

Сведения о взаимодействии вирусов немногочисленны.

В экосистемах и биологических средах вирусы взаимодействуют между собой, поддерживая определенные соотношения между видами [8].

Заполнение экосистем сообществами вирусов происходит не случайно, а регулируется малоизученным порядком самоорганизации сложных систем [8, 9].

Вирусы не выделяют во внешнюю среду никаких веществ и взаимодействие вирусов не может быть опосредовано биохимическими реакциями.

Малоизученными остаются вопросы взаимодействия вирусов в больших экосистемах, объемы которых несопоставимы с размерами вирусов. Можно предполагать, что связь вирусов в пространстве осуществляется электромагнитными волнами — по радио (если сильно упростить эту идею).

Периодические колебания разной частоты, формы и амплитуды — это свойство живой и неживой материи [10, 11]. Элементарная частица–атом–молекула–вещество–соединения веществ–клетки и ткани–живые организмы подвержены периодическим колебаниям относительно неподвижной системы координат. Источником энергии волновых процессов в планетарном масштабе служит солнечное излучение, в наномире — энергия атомных связей. Колебания создают электромагнитные волны, энергия которых в самом общем виде определяется известным уравнением Эйнштейна $E = mc^2$, а связь длины волны с ее массой — формулой де Бройля $\lambda = h/mv$ (m — масса, c — скорость света, e — энергия, λ — длина волны, h — постоянная Планка, v — скорость,). Интенсивность электромагнитного излучения зависит от энергии волны, которая проходит через определенную площадь в единицу времени.

Адаптация математического языка к представлениям биологов и врачей о вирусах приводит к неожиданным выводам и предположениям. Масса вируса настолько мала, что отдельный вирус может быть представлен в виде электромагнитного импульса длиной волны меньше светового диапазона. Г.П. Ступаков с сотрудниками установили, что основные патогенные для человека вирусы имеют собственные стабильные частотные характеристики — своеобразный волновой паспорт. Специфичность волновых характеристик определяется формой и степенью симметрии вирусов [7]. Подвергнув биологический объект, зараженный вирусами, воздействию слабого электромагнитного поля с изменяемыми характеристиками, можно обнаружить эффект резонансного возбуждения, который указывает на присутствие вируса и отражает интенсивность заражения (напряженность электромагнитного поля) [6, 9]. Очевидно, что резонансные частоты обнаруживаются при совпадении характеристик электромагнитного поля сообщества вирусов с диагностической частотой. Плотность потока энергии сообщества вирусов может быть довольно высокой, если вирусная нагрузка велика, а положение вирусных частиц в пространстве относительно стабильно. Предположение о многократном усилении электромагнитного поля вирусов при массивном заражении подтверждается экспериментальными и теоретическими исследованиями [9–12]. Свойство близких по своим частотным характеристикам волн когерентно складываться хорошо известно в квантовой физике. Однородные по своей структуре среды стремятся к однородному квантовому состоянию и ведут себя как большая волна. Многократное увеличение энергии электромагнитного поля и его неравномерность — характерное поведение волновых систем. Вероятно, во внешней среде вирусы способны создавать «когерентное вещество» — электромагнитное поле высокой интенсивности, энергия которого достаточна для преобразования в массу и, наоборот, массы вирусов в энергию [11]. Заполнение экосистемы вирусами-кристаллами может проявлять свойства квантового генератора, где множество кристаллических элементов создает когерентное излучение, а роль резонатора выполняет пространственная структура однородных вирусов. Волновые свойства вирусов объясняют эффект неравномерного заполнения экосистем. В пространстве когерентное вещество создает участки сгущения (конденсат Бозе–Эйнштейна) и зоны разряжения — области низкого энергетического наполнения (рис. 2).

Скопления в пространстве биологически неактивных вирусных частиц (вирионов) создают стабильные резонансные системы и когерентное электромагнитное поле. Высокая интенсивность электромагнитного поля способна инициировать переход вирусов из неактивной формы в биологически активную. Механизм образования активного вируса из молекулярных субъединиц в биологической среде (эффект самосборки — self assembly) описан американским вирусологом H. Frankel-Conrat в 1955 г. [13]. Самосборка биологически активного вируса внутри клетки под влиянием когерентного электромагнитного поля выглядит фантастически, но не противоречит законам квантовой физики и синергетики. Вероятно, механизм создания биологически активного вируса из молекулярных субъединиц связан с самоорганизацией стабильных резонансных систем [14]. Возможность образования вируса (m) внутри биологической системы под влиянием энергии (E) когерентного электромагнитного излучения принципиально меняет представления о распространении вирусной инфекции. Энергетическое взаимодействие вирусов определяет скорость заполнения экосистем, вектор распространения вирусов и соотношение видов. Но кроме того, интенсивность электромагнитного поля вирусного конденсата создает возмож-

Рис. 2. Неравномерное распределение интенсивности электромагнитного поля

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-375-382

ность бесконтактного заражения человека и позволяет сделать важные в практическом отношении предположения:

- во время эпидемии на относительно небольшом пространстве могут быть зоны высокой энергии вирусов и полностью безопасные участки;
- стабильные резонансные вирусные системы формируются в малоподвижной среде, где создаются физические условия для усиления когерентного электромагнитного поля;
- интенсивность электромагнитного излучения выше в закрытом и ограниченном пространстве, где плотность потока мощности выше;
- доза электромагнитного излучения зависит от экспозиции — время нахождения человека в зоне конденсата определяет вероятность заражения.

Заполнение экосистем новым вирусом не имеет ничего общего с заполнением пространства твердым веществом или жидкостью. Множество вирусов может находится в ограниченном трехмерном пространстве (кубический сантиметр—метр—километр), не занимая никакого объема. Этот феномен больше похож на заполнение города радиоволнами разных частот. Есть основания полагать, что соотношения видов в биоценозе регулируются энергетическими полями сообществ вирусов. Экспансия новых вирусов приводит к нарушению равновесия экосистемы. Высокая интенсивность когерентного электромагнитного излучения ограничивает дальнейшее размножение вирусов. Исследованиями с участием более 44 000 случаев респираторных вирусных заболеваний установлено, что по достижении пика активности распространение вируса — источника заболевания останавливается [8]. Между различными видами респираторных вирусов существуют сложные конкурентные отношения синергетического и антагонистического типа [8]. На динамику заполнения экосистемы оказывает влияние и коллективный иммунитет, формирующийся в биологической среде и ограничивающий передачу нового вируса. Два параллельных процесса протекают в экосистеме и популяции. В экосистеме — экспансия и заполнение, в популяции — заболеваемость (рис. 3).

Новый вирус заполняет экосистему, создавая напряженное электромагнитное поле, интенсивность которого ограничивает его дальнейшую экспансию. Заполнение сопровождается ростом заболеваемости, которая ограничивается коллективным иммунитетом и заполнением экосистемы. Новое стационарное состояние достигается, когда экосистема заполнена и наступило динамическое равновесие между всеми участниками биоценоза. Это значит, что вирус не исчезает с уменьшением заболеваемости. Стабильная экосистема нечувствительна к новым вирусам, если интенсивность энергетического воздействия невелика. Но экосистема, потерявшая равновесие (нестабильная), чрезвычайно чувствительна к воздействиям даже небольшой энергии. Новые штаммы COVID-19 имеют свои частотные характеристики, что позволяет им заполнять нестабильные экосистемы, много раз повторяя цикл заполнения.

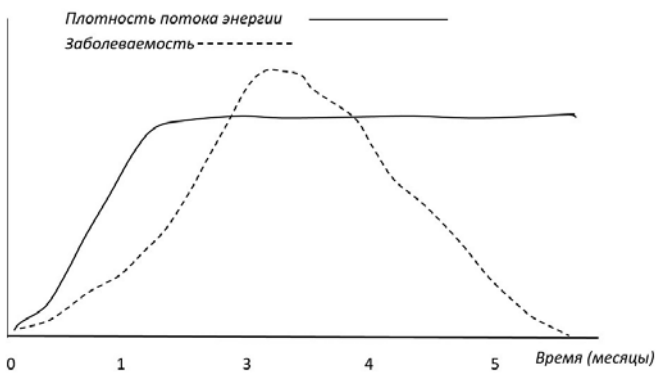


Рис. 3. Заполнение экосистемы вирусами и заболеваемость

Таким образом, экспансия вирусов в экосистемах выглядит как модель сложной колебательной системы. Такие системы способны к самоорганизации и стремятся к стационарному состоянию — относительно стабильному положению, малочувствительному к воздействию дестабилизирующих факторов. Однако динамические системы, потерявшие равновесие, реагируют на «малое шевеление» переходом в другое, менее стабильное состояние через режим обострения [13–16]. Режим обострения нестабильной колебательной системы характеризуется потерей и деформацией циклов, увеличением амплитуды колебаний. Применительно к понятиям эпидемиологии режим обострения это и есть эпидемия. Эксплозивный рост числа заболевших продолжается до заполнения экосистемы новыми вирусами и перехода в стационарное состояние с другим биоценозом. Принципиально важный вывод, следующий из волновых свойств вирусов, связан именно с заполнением экосистем: остановить рециркуляцию новых штаммов вирусов можно только путем создания стабильных экосистем, малочувствительных к энергии новых вирусов. После заполнения новым вирусом крупной экосистемы (страна, группа стран, крупное административное образование с относительно однородным этническим составом) и снижения заболеваемости до спорадического уровня практически полное ограничение перемешивания с другими экосистемами на несколько лет, вероятно, приведет к формированию стабильной экосистемы малочувствительной к новой вирусной экспансии.

Экологические, эпидемиологические и клинические обобщения

Пандемия COVID-19:

- впервые за последние 100 лет продемонстрировала новое качество эпидемического процесса — одновременное вовлечение в эпидемический процесс больших популяций на разных континентах;
- показала, что карантин как универсальное средство борьбы с эпидемиями инфекционных заболеваний не достигает своей цели;
- поставила под сомнение случайную передачу вируса от животного к человеку;
- установила связь инфекционного заболевания с глобальными экологическими проблемами.

В новых экологических условиях вирусы получили многочисленные преимущества в заполнении экосистем благодаря нарастающим диспропорциям основных частей биосферы. Многократное уменьшение численности диких животных и увеличение популяции человека за последние 200 лет обеспечили новый вектор экспансии вирусов. Этот вектор направлен в сторону человека. Новая реальность — это закономерное увеличение вероятности новых вирусных инфекций в ближайшем будущем. Понимание сущности глобальных изменений биосферы неизбежно приведет к решениям экологических проблем. В первую очередь необходимо остановить бесконтрольное уничтожение крупных лесных массивов, в которых возможно сохранение многочисленных видов животных. Создание и расширение обширных заповедников в долговременном плане может оказать существенное влияние на возникновение и распространение новых вирусных инфекций.

Изучение физических свойств вирусов объясняет некоторые особенности современных эпидемий и открывает новые направления борьбы с вирусными инфекциями.

Волновая теория вирусов предполагает существование областей с высокой и низкой концентрацией вирусных частиц, с высоким и низким энергетическим наполнением среды. Заражение зависит от «вирусной нагрузки», которая больше в местах компактного размещения больных, в местах скопления людей, которые продолжительное время занимают стабильное положение в пространстве. Непрерывное движение носителей вирусов не создает необходимых условий для формирования стабильных резонансных систем. В движущихся массах людей вирус передается непосредственно при физическом контакте, который не может быть продолжительным, а индивидуальные средства защиты оказываются достаточно эффективными.

Заполнение новыми вирусами соседних экосистем происходит неравномерно. Объем экосистемы имеет значение для достижения стабилизации. Энергия электромагнитного поля вирусов угасает в пространстве в соответствии с законами физики. Страна с ее административными границами, климатическими, генетическими, этническими и культурными особенностями является оптимальной экосистемой для заполнения и достижения стационарного состояния. Внутри стабильной экосистемы теоретически жесткие ограничительные меры не нужны. Однако перемещение людей из стабильной экосистемы в нестабильную и наоборот приводит к обострению и эпидемическому росту заболеваемости. Перемещение значительных групп людей между крупными экосистемами является главным механизмом сохранения пандемии. Цикл заполнения крупной экосистемы новым вирусом — около 3 месяцев. Повторная дестабилизация может быть связана с новой модификацией вируса. Можно предполагать, что повторяющиеся волны заболеваемости в пределах одной экосистемы в соответствии с законами поведения колебательных систем будут затухать. Цикл такой системы: дестабилизация — обострение (заполнение) — стабилизация — новое стационарное состояние. Изоляция крупных экосистем (страны, континенты) — это наиболее эффективный способ ограничения экспансии вирусов. Вероятно, период полной изоляции экосистем должен быть более продолжительным. Пандемия меняет смысл карантинных мероприятий, увеличивая их масштаб. При локальной эпидемии ограничение физических контактов необходимо в группе людей или в городе. Пандемия фрактально увеличивает масштаб ограничений до стран или больших географических зон. Внутри этих экосистем карантин не нужен, поскольку энергия нового вируса достаточно велика для быстрого распространения, несмотря на любые меры ограничения.

Изучение физических свойств вирусов приводит к важному практическому выводу: кроме традиционного заражения воздушно-капельным путем, возможно бесконтактное заражение. Экспансия вирусов — это процесс распространения в пространстве вирусных частиц, способных создавать неравномерное электромагнитное поле. Даже кратковременное нахождение в зоне энергетического конденсата может привести к образованию вирусов внутри организма человека без прямой передачи инфекционного агента от больного.

Разработка и быстрое производство вакцин — это самый доступный способ смягчения проблемы новых вирусных инфекций. Однако вакцинация больших групп населения всегда будет отставать от темпа эпидемии не менее чем на год. Физическая сущность вирусов, отсутствие у вирионов типичных признаков жизни (дыхание, обмен веществ) практически исключает традиционные фармакологические методы воздействия на инфекционный процесс. Но дальнейшее изучение физики вирусов имеет достаточно высокий научный потенциал. Ограничение экспансии вирусов физическими методами не выглядит слишком фантастическим проектом.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Origins of the SARS-CoV-2 virus. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus. (Accessed 02.04.2021)
2. Вернадский В.И. Биосфера и ноосфера. Предисловие Р.К. Баландина. М., Айрис-пресс, 2004:576. [Vernadsky V.I. Biosphere and noosphere. Preface by R.K. Balandin. M., Iris-press, 2004:576. (in Russian)]
3. Taylor D., Green N., Soper R. Biologycal science. Camdridge university press. 2004.
4. Earth's forests are being cut down. And they are being cut down fast. [Electronic resource]. URL: https://www.theworldcounts.com/challenges/planet-earth/forests-and-deserts/rate-of-deforestation/story.
5. Apolone1 G., Emanuele Montomoli E., Alessandro M. et al. Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the prepandemic period in Italy. DOI: 10.1177/0300891620974755.
6. Кантур В.А., Петросьянц В.В. К вопросу разработки волновой теории вирусов. [Электронный ресурс]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-razrabotki-volnovoy-teorii-virusov. [Kantur V.A., Petrosyants V.V. On the development of the wave theory of viruses. [Electronic resource]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-razrabotki-volnovoy-teorii-virusov/ (in Russian)]
7. Kuznetsov Y., McPherson A. Atomic Force Microscopy in Imaging of Viruses and Virus-Infected Cells. *Microbiology and molecular biology reviews.* 2011:268–285.

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-375-382

8. Nickbakhsha S., Maira C., Matthewsc L. et al. Virus–virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *PNAS*. 2019;116(52):27142–27150.
9. Ступаков Г.П., Б.Ф. Семенов Б.Ф., Н.В. Щербинина Н.В., Ролик И.С. Закономерности развития хронических заболеваний и новый принцип их лечения: монография. М., Редакционно-издательский дом Российского нового университета. 2021:48. [Stupakov G.P., Semenov B.F., Shcherbinina N.V., Roller I.S. Regularities of the development of chronic diseases and a new principle of their treatment: monograph-Moscow: Editorial and publishing House of the Russian New University, 2021:48/ (in Russian)]
10. Herber R. Vibrational medicine. [Electronic resource]. URL: https://www.pdfdrive.com/vibrational-medicine-the-1-handbook-of-subtle-energy-therapies-e162817922.html.
11. Пращук Д. Когерентные волны материи. *Химия и жизнь*. 2007;3. [Электронный ресурс]. URL: https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/430447/Khimiya_i_zhizn_3_2007. [Parashchuk D. Coherent waves of matter. *Chemistry and life*. 2007;3. [Electronic resource]. URL: https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/430447/Khimiya_i_zhizn_3_2007/ (in Russian)]
12. Прангишвили И.В., Бирштейн Б.И., А.М. Ярошенко А.М. с соавт. Волновой антивирусный иммунитет. Теоретическое обоснование. http://naukarus.com/volnovoy-antivirusnyy-immunitet-teoreticheskoe-obosnovanie. [Prangishvili I.V., Birshtein B.I., Yaroshenko A.M. et al. Wave antiviral immunity. Theoretical justification. [Electronic resource]. URL: http://naukarus.com/volnovoy-antivirusnyy-immunitet-teoreticheskoe-obosnovanie. (in Russian)]
13. Пиневич А.В., Сироткин А.К., Гаврилова О.В., Потехин А.А.; Вирусология: учебник. Под ред. А.В. Пиневича. 2-е изд., доп. СПб.: Изд-во СПб. университета, 2020:442. [Pinevich A.V., Sirotkin A.K., Gavrilova O.V., Potekhin A.A. Virology: textbook. Edited by A.V. Pinevich. 2nd ed., dop. St. Petersburg: Publishing house of St. Petersburg. University, 2020:442. (in Russian)]
14. Широков Е.А. Гемодинамические кризы. М., Издательство КВОРУМ, 2011. [Shirokov E.A. Hemodynamic crises. M., QUORUM Publishing House, 2011. (in Russian)]].
15. Князева Е.Н., Курдюмов С.П. Основания синергетики. Синергетическое мировидение. М., КомКнига, 2005:240. [Knyazeva E.N., Kurdyumov S.P. Fundamentals of synergetics. Synergetic worldview. M., KomKniga, 2005:240. (in Russian)]
16. Арнольд В.И. Теория катастроф. М., Едиториал УРСС, 2009:136. [Arnold V.I. Theory of catastrophes. M., Editorial URSS, 2009:136. (in Russian)]

Поступила 28.04.2021

Дискуссия

© НАЗАРЕНКО Г.Б., 2021

Назаренко Г.Б.

КАЧЕСТВО ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ

Москва

Система оказания медицинской помощи в России относится к сфере экономической и хозяйственной деятельности под названием «сфера услуг». Основной критерий в оказании услуги — это получение конечного гарантированного результата, который полностью удовлетворяет заказчика данной услуги. Если конечный желаемый результат не достигается, то данная услуга не может считаться выполненной. В медицинской помощи не существует конечного гарантированного результата. Целью оказания медицинской помощи является сам процесс ее оказания. Желаемый результат лечения не может быть гарантирован, но поставщик лечебной помощи обязан применять весь свой опыт и знания для достижения максимально полезного пациенту результата. Законодательство России предусматривает оценку качества оказания лечебной и медицинской помощи по конечному результату. Данный подход к решению вопроса улучшения качества медицинской помощи не позволяет адекватно развиваться здравоохранению в России, поскольку делается основной упор на административно-командную систему контроля и мотивации медиков к своему труду. Открытость медицинского сообщества социуму в стране приводит к неадекватной оценке неизбежно возникающих медицинских неудач, осложнениям и проблемам в деле врачевания. Отсутствие в России института частной врачебной практики и превалирование наемного труда врачей лишает медицинское сообщество одного из основных критериев развития медицины — свободы действий врача при условии его личной ответственности перед пациентом. Получить высокое качество медицинской помощи в условиях, когда медик является простым наемным дополнением к материально-технической базе лечебного учреждения, фактически невозможно. Решение вышеперечисленных проблем может быть найдено при условии выделения отрасли здравоохранения России в отдельную, особую сферу хозяйственной деятельности. Сделать ставку в стране на развитие частной врачебной практики как наиболее полно отражающей полноценность и дееспособность человека-врача, представителя свободной, не зависящей от воли работодателя профессии.

Ключевые слова: *медицинская помощь; сфера услуг; качество медицинской помощи; ожидаемый результат оказания медицинской помощи; развитие здравоохранения в России; социум и медицинское сообщество; социальное положение медиков в России; конфронтация социума и медицинского сообщества; проблема частной врачебной практики.*

Для цитирования: Назаренко Г.Б. Качество оказания медицинской помощи в России. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):383–387. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-383-387

Для корреспонденции: Назаренко Георгий Борисович — канд. мед. наук; e-mail: gbn1@yandex.ru

Nazarenko G.B.

QUALITY OF MEDICAL CARE IN RUSSIA

Moscow

The system of providing medical care belongs to the sphere of economic activity referred to as «range of services» in Russia. The main criterion in the provision of services is the receipt of the final intended effect, which fully satisfies the customer of this service. If the final intended effect is not achieved, then this service cannot be considered as completed.

In medical care, there is no final guaranteed result. The purpose of providing medical care is the very process of its provision. The intended result of treatment cannot be guaranteed, but the provider of medical care is obliged to apply all their experience and knowledge to achieve the most useful effect for the patient.

Russian legislation provides for the evaluation of the quality of medical care based on the final effect. This approach to solving the issue of medical care improvement quality does not allow the healthcare in Russia to adequately develop since the main emphasis is placed on the administrative command system of control and motivation of doctors to their work. The openness of the medical community to the society leads to an inadequate evaluation of the inevitable medical failures, complications and problems in the field of medical treatment. The absence of medical practice institution in Russia and the prevalence of hired labor of doctors deprive the medical community of one of the main criteria for the development of medicine — the discretion, provided personal responsibility before a patient. In fact, it is impossible to receive high quality medical care under circumstances where a physician is only a hired "addition" to the material and technical base of a medical institution.

The solution to the above problems can be found on condition of separating healthcare in Russia into a special sphere of economic activity with its own legal determination, structure, management, legislation. It is necessary to isolate medical community from society as much as possible, to limit free access to special information for public inspection and non-expert accusations. We should rely on the development of medical practice in the country as it fullestly reflects doctor's competence independent on the will of the employer.

Keywords: *medical care; range of services; quality of medical care; final intended effect; development of healthcare in Russia; society and medical community; social status of doctors in Russia; confrontation of society and medical community; the problem of medical practice.*

For citation: Nazarenko G.B. Quality of medical care in Russia. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):383–387. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-383-387

For correspondence: Georgy B. Nazarenko — MD, PhD: e-mail: gbn1@yandex.ru

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

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 08.04.2021

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-383-387

Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ [1] трактует понятие «качество медицинской помощи» как «…совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата…». С юридически-правовой точки зрения такая характеристика понятия «качество медицинской помощи» выглядит всеобъемлющим, однако у меня как у врача возникает вопрос к законодателю: каким образом в правовом документе может быть допущена абсолютно эфемерная (призрачная, ирреальная) характеристика? Ведь если «своевременность оказания» — это суть правильная организация здравоохранения и контроль за всеми структурными единицами медицинской помощи; «правильность выбора методов…» — это суть современная методология медицины, основанная на доказательности и эффективности методов лечения; но вот «степень достижения запланированного результата» — это абсолютно неконтролируемое и одновременно желаемое социумом достижение смысла существования врачевания как сферы человеческой деятельности, в идеальном результате которого социум желает гарантированно получить абсолютно здоровый человеческий организм. Нонсенс. Это доступно только Богу.

Законодатель в России относит оказание медицинской помощи к сфере услуг [2], что предопределяет все юридическо-правовые взаимоотношения социума и медицинского сообщества как осуществление договорных обязательств между ними в целях достижения какого-то конкретного результата. Однако в сфере услуг результат выполнения конкретной работы является тем единственным критерием, который обусловливает понятие «выполнение услуги». Степень качественности выполнения услуги можно оценивать как субъективно (заказчиком), так и объективно (проведение экспертизы независимым экспертом). Поэтому в сфере услуг результат — это всегда сравнение полученного материального или иного другого эффекта с неким идеалом, достижение которого желаемо и гарантировано в случае выполнения данной услуги. Если сломанный телевизор после ремонта в телеателье не будет работать; если волосы при выполнении стрижки у клиента не укоротятся; если изучающий английский язык не сможет понять и произнести ни одного слова на изучаемом языке после первого же урока; если адвокат на судебном процессе не произнесет ни слова в защиту своего подсудимого — то договорная предоставляемая услуга считаться выполненной не может и, следовательно, сколько бы исполнитель услуги не затратил на ее выполнение времени, средств, труда и других активов, оснований для того, чтобы признать результат услуги вообще как выполненной, невозможно. Вместе с тем вполне возможно найти удовлетворяющего заказчика человека-исполнителя, составить правила, методологии, схемы и условия, при 100% выполнении которых можно гарантированно получить конечный идеальный результат оказания услуги.

Многочисленные публикации в средствах массовой информации о случаях крайне острых негативных инцидентах, происходящих то тут, то там между представителями медицинского сообщества и немедицинским социумом, прямо свидетельствуют о наличии серьезных проблем в здравоохранении России. Косвенным признаком нездорового состояния данных взаимоотношений можно с уверенностью назвать общее ощущение у медиков страны стагнации в отрасли здравоохранения, ухудшения их собственного социального самочувствия и снижение чувства уверенности в завтрашнем дне, массовый исход врачей из профессии [3]. Крайне важно выяснить причины этой стагнации и найти пути повышения у медиков страны чувства уверенности и защищенности в своей профессии, что однозначно скажется на повышении качества оказания медицинской помощи в России.

Суть проблемы

Процесс оказания врачом (медиком, клиникой) лечебной помощи с первого взгляда тоже может казаться «оказанием услуги». Однако принципиальное отсутствие конкретного идеального гарантированного результата — получение «на выходе» здорового человека (что доступно только Богу) — не позволяет проводить результирующее сравнение, которое свидетельствовало бы о том, что какой-то другой смертный (врач или клиника) мог бы добиться более хорошего результата, чем он получен в данном случае. Неприемлемо оценивать работу одного врача другим врачом (врачами) с аргументацией, содержащей отсылки ко всякого рода «стандартам» и «протоколам», поскольку ни в одном случае нельзя дать гарантию того, что если бы эти стандарты и протоколы были полностью исполнены, то «на выходе» был бы гарантированно получен конечный идеальный результат.

Гарантированного конечного результата в медицине нет и быть не может! Но тогда возникает у любого врача закономерный вопрос: почему нашу деятельность социум хочет оценивать как гарантированное получение максимальной степени клинического результата, да еще и запланированного!? Нет, приятно, конечно, что законодатель нас считает богами, кудесниками и чародеями, однако всякий раз, когда человек-врач оказывается бессилен в борьбе с какой-нибудь болезнью, то возмущенный социум начинает выяснять: а почему, собственно, «чародей» не выполнил своего долга? Ответ социум находит всегда однозначный — «чародей» схалтурил, не проявил того, что обязан был проявить, не выполнил своих договорных обязательств и, таким образом, он виновен в «неполучении» пациентом того, что он должен был получить с точки зрения социума — т.е. выздоровления.

Кроме того, немедицинский социум всегда и во все времена считал существование такой человеческой деятельности, как «врачевание», одновременно жизненно для него необходимым и в тоже время вынуждающим

терпеть его наличие. Общепринятой сентенцией социума является уверенность в том, что врач обязан пациенту, т.е. социуму. Не последнюю роль в этом крайне негативно влияющем на взаимоотношения между медиком и пациентом заблуждении можно вспомнить спекулирующийся на всех уровнях немедицинского сообщества девиз доктора Николаса ван Тульпа: «Светя другим, сгорая сам», основная суть которого отражает только внутреннее благородство профессии врача того времени (XVI век), часто умирающего при спасении своих пациентов, но совсем не подразумевает желание каждого настоящего медика умереть в нищете, всецело отдаваясь любимому делу врачевания ради науки, прогресса и жизни на Земле.

Врачебная практика как вид экономической деятельности расценивалась социумом всегда чуть ли ни как «предосудительное наживание на людских страданиях», что требовало во все времена создание правовой и юридической защищенности медицинского сообщества от социума. Дополнительным осложняющим взаимоотношение между социумом и врачебным сообществом фактором является невозможность оказания помощи больному человеку без нанесения ему при этом элементов дозированного вреда и всегда проводимая вынужденно, очень часто вопреки желанию самого человека.

Не может существовать услуга, исполнение которой поставщик навязывает заказчику вопреки его желанию. Это всегда добровольное решение заказчика, принятое строго по его желанию и не предусматривающее нанесения какого-либо вреда получателю данной услуги, что дополнительно доказывает неправомерность причисления медицинской помощи к сфере «оказания услуг», пусть даже и «особого вида».

Таким образом, все попытки социума «впихнуть» медицинскую деятельность в юридическое понятие «оказание услуг» обречены на провал, на неадекватность в оценке социумом самого понятия «врачевание» и, соответственно, ведут к деградации медицины как вида человеческой деятельности.

Если оцениваемым результатом межчеловеческого взаимодействия, называемого «врачеванием» и «оказанием медицинской помощи», с конечным результатом — получение здорового человека — как бы он ни был желанен, быть не может (при объективном отношении социума к этой сфере человеческой деятельности), возникает важный вопрос: а что именно является оцениваемым результатом в этой сфере взаимодействия между людьми? Что именно и каким образом социум имеет право без уничтожения самого явления врачевания требовать и контролировать исполнение медицинским сообществом своих профессиональных действий? Ответы на эти вопросы очевидны: результат работы врача — это есть сам процесс работы, это выполнение всех необходимых умозаключений, манипуляций, назначений, действий медицинского работника, направленные на достижение негарантированного максимально возможного полезного результата в деле лечения пациента. Но самое важное это то, что социум ни при каких обстоятельствах не может требовать и контролировать исполнения ни одного этапа в действиях любого медицинского работника. Это имеет право осуществлять только само медицинское сообщество.

Но тогда у социума возникает резонный вопрос: если социум не имеет права контролировать и оценивать действия врача, то не приведет ли бесконтрольная и неподсудная со стороны социума работа медицинского сообщества к злоупотреблениям? И здесь человечество сталкивается с основным, краеугольным камнем существования вообще такого явления, как врачевание. Альтернатива простая — либо социум ставит медицинское сообщество под свой контроль и тем самым лишается адекватной, развивающейся медицинской помощи вообще, либо социум бездоказательно верит медицинскому сообществу, что оно не вредит социуму, что оно самостоятельно осуществляет контроль за своей работой и человеческими качествами своих членов, проводит медицинские коллегиальные расследования и изыскания во всех случаях медицинских неудач, смертей пациентов, осложнений, случаев массовых заболеваний. Между социумом и медицинским сообществом при этом появляется жесткая договоренность, что только медицинское сообщество может провести дифференциацию между врачебной халатностью человека-медика и социальным противоправным действием медика как просто члена социума. Причем, если медицинское сообщество не усматривает в действиях своего члена (медика) социальной халатности (правонарушения), а только (в худшем случае) профессиональную халатность или некомпетентность, то данный медик неподсуден социуму и будет отвечать только перед медицинским сообществом, причем гарантированно для него непенитенциарным наказанием (штраф в пользу медицинского сообщества, дополнительное принудительное обучение или стажировка, в крайних случаях — приостановка действия личной лицензии-сертификата и подобные принудительно повышающие компетенцию медика способы).

Основной и единственной причиной, порождающей глубокие проблемы между немедицинским социумом и медиками страны, является неверное отношение законодателя России к самому факту существования в человеческой цивилизации феномена врачевания, когда один человек (не Бог, не волшебник) может попытаться сделать что-то, что поможет другому человеку не умереть от болезни (подчеркиваю — *может, порой обязан*, но никогда *не должен*!). «Врач должен только своему учителю», как завещал нам Гиппократ, и это не простые слова, а закон существования в обществе такого феномена, как врачевание.

Немедицинский социум считает основной идеей часть фразы «…не умереть от болезни», что является вполне понятным и объяснимым, поскольку для человека-пациента это и будет самым важным и определяющим конечным результатом его обращения к врачу. Однако «немедик» никогда не увидит принципиальной разницы между услугой телеателье в починке сломавшегося телевизора и работой врача в лечебном учреждении

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-383-387

в целях лечения его заболевания. В любой человеческой деятельности важен результат. В сфере услуг результат является тем единственным критерием, который обусловливает понятие «выполнение услуги». Но если идеально работающий телевизор человечество производит, то идеально функционирующий человеческий организм сам человек создать не может. В силу этого во врачевании конечный результат работы не может считаться критерием качественного выполнения врачом своих функций. Результат работы врача — есть сам процесс работы, а получаемый конечный максимально полезный для данного пациента результат — это всего лишь желанный, но не гарантированный вторичный эффект медицинских действий. И этот факт доказывает абсолютное несоответствие врачевания понятию «оказание услуги».

Медицинское сообщество основной идеей врачевания всегда будет считать фразу «пытаться сделать максимум того, что может помочь больному человеку» в условиях, когда не может существовать гарантий излечения, и врач как честный человек не может обещать 100% положительного исхода заболевания у пациента даже при условии выполнения им всех стандартов медицинской помощи.

Другими словами, с точки зрения медицинского сообщества конечного положительного гарантированного результата во врачевании не существует, тогда как основной смысл и цель профессиональной медицинской деятельности — это сделать все возможное, чтобы попытаться максимально помочь больному человеку. То есть, какие бы законы и протоколы со стандартами ни создавали бы чиновники от медицины, законы врачевания по Гиппократу ни убавить, ни (что самое главное!) прибавить невозможно. «Не навреди; если можешь помочь — помоги; но будь достаточен в средствах» — единственно возможные правила и реально выполнимые заповеди для врача, поскольку только эти каноны врачебной деятельности обеспечивают наличие вообще у социума такого феномена, как медицинская помощь, искусство врачевания, а совсем НЕ «услуги здравоохранения», основанные на неукоснительном выполнении стандартов медицинской помощи и протоколов лечения, неизбежно ведущих к нарушению третьего постулата по Гиппократу — быть достаточным в средствах.

Что делать?

Если оказание медицинской помощи не является оказанием услуг, то что же из себя представляет данная деятельность? Вероятнее всего, данный вид человеческой деятельности — это отдельный вид взаимодействия между людьми, не имеющий аналогов. Этот вид деятельности должен иметь собственные юридическо-правовое определение, структуру, управление, законодательство. Причем все функции по регулированию и управлению данным видом деятельности должны быть сосредоточены исключительно в медицинском сообществе, закрытом от какой-либо регуляции со стороны немедицинского сообщества. Собственно, к этому и пришло развитие медицины во всем мире, приведшее к возникновению полноправных медицинских профессиональных сообществ (в США, например), которые регулируют абсолютно всю медицинскую деятельность, лицензирование, управление медицинскими коллективами и которые создают саму среду существования медицинской помощи в стране.

Любой человек, прошедший 6-летнее обучение в медицинском институте и 2 года специализации, уже должен иметь право самостоятельной консультативной деятельности как частный врач и общеклинической деятельности в составе сертифицированного лечебного учреждения любой формы собственности. Дополнительное государственное лицензирование врача (позволяющее ему заниматься частной врачебной практикой), имеющего диплом и сертификат, а также возможность работы врача только в найме у юридического лица в статусе учреждения здравоохранения — это излишняя преграда на доступности получения профессиональной медицинской помощи в стране. Строго говоря, врачебная специальность вообще не может быть втиснута в рамки работы по найму. Ведь что такое работа по найму? Это вид экономической деятельности, когда работодатель наделяет наемного работника обязанностью выполнить определенные функции, результат выполнения которых будет принадлежать работодателю. А результатом работы врача (медика) является сама работа, поскольку нет конечного результата, который можно было бы безболезненно забрать у исполнителя, добавить прибавочную стоимость и продать заказчику. Мастер по ремонту телевизоров, например, при принятии заказа на ремонт оценивает его гарантированное исполнение в определенную сумму. Руководство телеателье приплюсовывает к ней некую дельту. Полная стоимость ремонта удовлетворяет заказчика, но заплатит он ее только в случае достижения конечного результата — хорошо работающего телевизора. Если результат достигнут и произошел расчет, то удовлетворены все: и мастер, и руководство телеателье, и заказчик. В случае работы в найме врача в клинике, когда от него нельзя изъять результат его труда (ведь это сам труд, без заранее определенного объема), прибавить добавочную стоимость и продать больному человеку, который сам и является объектом труда врача, возникает психолого-экономическая ситуация, которая всегда будет восприниматься врачом как принудительное изъятие клиникой значительной части результатов его труда (экономическое рабство), а у пациента будет возникать диссонанс по причине того, что его лечит врач, результатом работы которого пользуется работодатель, получая доход за эту работу и оплачивая врачу просто время его работы, а не сами действия врача, от которых зависит его (пациента) здоровье.

Врач — это представитель свободной профессии, он не может быть наймитом, поскольку при этом он теряет самоощущение свободы, которое является неотъемлемым составляющим его профессионализма. Три заповеди, три канона врача по Гиппократу в совокупности с правилом «врач обязан только своему учителю» — незыблемые, объективные законы существования феноме-

на врачевания в нашей цивилизации, которые в состоянии управлять и регулировать такую сложную отрасль в человеческой деятельности, как медицинская помощь.

Но, как часто и бывает в жизни, мы сами виновны в тех проблемах, которые нам приходиться преодолевать. Откуда социум берет информацию о том, что врач что-то не так или не в полном объеме исполнил при осуществлении своей деятельности? Правильно, из заключения медицинских комиссий, состоящих из нас же, таких же врачей, которые, разглашая социуму информацию о недостатках в действиях врача, по сути натравливают на него немедицинское сообщество. Социум всегда воспринимает заключение врачебной комиссии как доказательство того, что если бы врач полностью и правильно выполнил все то, что указывается в заключении, то пациент бы получил гарантированное высокое качество медицинской помощи. Но это абсолютно не гарантировано! И если во врачебной среде коллегиальная деятельность врачебных комиссий, советов, консилиумов всегда является средством обучения, накопления врачами клинического опыта, работы над неизбежными профессиональными ошибками, то любая медицинская информация, вынесенная на суд социума, однозначно приводит к обвинениям врачей в профессиональной некомпетентности, халатности и «невыполнении врачебного долга»!

Взаимоотношения между врачом и пациентом были, есть и остаются той единственной и важнейшей точкой, в которой создается новая общественная ценность — здоровье человека как члена социума. Только в этих взаимоотношениях может быть достигнут критерий максимально возможного качества медицинской помощи. Однако заблуждения социума относительно самой системы врачевания, поставленной властью в основу управления медициной в стране, уничтожают наше здравоохранение.

Открытость медицинского сообщества перед социумом, абсолютное превалирование в профессии врачей, находящихся в найме у медицинских учреждений — юридических лиц, отсутствие основополагающего в медицинских отраслях всего мира института частной врачебной практики, возможность субъективно-дилетантски оценивать работу врача социумом по критерию достижения конечного результата (как это законодательно закреплено в сфере услуг), равно как и законодательное закрепление этих критериев в управлении здравоохранением и, якобы, в контроле за действиями врача путем создания стандартов медицинской помощи и их использование в оценке медицинской деятельности — это и есть те основные причины стагнации медицины в России, которые не позволяют ни при каких условиях получать высокое качество медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (последняя редакция). [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
2. Общероссийский классификатор видов экономической деятельности. Раздел Q. Деятельность в области здравоохранения и социальных услуг. [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_163320/4b2bccc8222248a604fa4897231c5782c4c1b4d2.
3. Врачи уходят из-за обесценивания профессии. [Электронный ресурс] URL: https://medrussia.org/33924-vrachi-ukhodyat-iz-za-obescenivaniya-prof/

Поступила 08.04.2021

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-388-391

История медицины

© ШЕПТУЛИН А.А., 2021

Шептулин А.А.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА В ТРУДАХ В.Х. ВАСИЛЕНКО

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

В своей врачебной и научной деятельности выдающийся российский терапевт В.Х. Василенко уделял большое внимание вопросам методологии клинического диагноза и прогноза. Им сформулированы основные правила постановки диагноза, определена последовательность действий врача в диагностическом процессе, уточнены понятия «симптом» и «синдром», дано определение клинического прогноза и выделены его фазы, показана форма сообщения больному его прогноза.

Ключевые слова: *клинический диагноз; симптом; синдром; прогноз.*

Для цитирования: Шептулин А.А. Разработка методологии клинического диагноза и прогноза в трудах В.Х. Василенко. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):388–391. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-388-391

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.И. Сеченова (Сеченовский Университет); e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A.

DEVELOPMENT OF THE METHODOLOGY OF CLINICAL DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN THE WORKS OF V.KH.VASILENKO

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

In his medical and scientific work, the outstanding Russian therapeutist V. Kh. Vasilenko paid great attention to the methodology of clinical diagnosis and prognosis. He formulated the basic rules of diagnosis, determined the sequence of doctor's actions in the diagnostic process, clarified the concepts of «symptom» and «syndrome» , defined the clinical prognosis and highlighted its phases, showed the form of information to the patient about his prognosis.

Keywords: *clinical diagnosis; symptom; syndrome; prognosis.*

For citation: Sheptulin A.A. Development of the methodology of clinical diagnosis and prognosis in the works of V.Kh. Vasilenko. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):388–391. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-388-391

***For correspondence*:** Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, DSc, Professor Departament of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: arkalshep@gmail.com.

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

***Acknowlegments*.** The study had no sponsorship.

Received 31.03.2021

Всех, кому посчастливилось работать вместе с выдающимся российским ученым и клиницистом Владимиром Харитоновичем Василенко, поражала его способность ставить правильные диагнозы при наличии очень скудных фактических данных. В большой мере это было связано с его блестящими знаниями в различных областях медицины и громадным клиническим опытом. Но в немалой степени точность диагностических заключений В.Х. Василенко была обусловлена его глубокой разработкой методологии клинического диагноза и прогноза. Этим вопросам были посвящены его монографии «Введение в клинику внутренних болезней» [1] и «Врачебный прогноз» [2]. Даже в учебнике «Пропедевтика внутренних болезней» [3], подготовленном под его руководством коллективом авторов, который вышел в свет в 1974 г. и выдержал в последующем 6 изданий (последнее в 2020 г.), важное место занимает раздел, посвященный методологии диагноза и прогноза, написанный лично В.Х. Василенко.

Что же побудило Владимира Харитоновича обратиться к вопросам методологии постановки диагноза и оценки прогноза? «Неизбежно прогрессирующая специализация… и нарастающая механизация врачебной работы могут заслонять или оттеснять общие проблемы врачевания…», — писал он [1]. Конечно, современные методы инструментальной диагностики, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), различные эндоскопические методы,

позволяющие взять биопсию и получить прижизненное морфологическое подтверждение диагноза, значительно повышают точность распознавания заболеваний, но если врач при этом забывает о непосредственных методах обследования больных, то возможно возникновение серьезных диагностических ошибок. «Плохо, — писал В.Х. Василенко, — когда фтизиатр начинает изучение болезни с рассмотрения рентгенограммы, а кардиолог — с анализа ЭКГ». «Клиника, — продолжал он, — это высшая школа врачевания» [1].

Известно, что многие формулировки, которые давал Владимир Харитонович, отличались краткостью и афористичностью (например, «болезнь — это реакция организма на повреждение», «функция без структуры — немыслима, а структура без функции — бессмысленна» [1, 4]. Таким же лаконичным было и его определение диагноза. «Врачебный диагноз, — писал он, — это краткое медицинское заключение о сущности заболевания и состоянии больного».

В.Х. Василенко подчеркивал, что процесс постановки диагноза должен начинаться с оценки *субъективных симптомов* («симптомы — фактическая основа диагностики») и *сбора анамнеза* («сбор анамнеза — важное начало определения конкретного диагноза, основной клинический метод диагностики»). «Один только расспрос, — отмечал он, — позволяет предположительно диагностировать заболевание почти в половине случаев» [1].

В.Х. Василенко сформулировал также основные правила сбора анамнеза: не спешить, избегать устрашающих терминов, учитывать уровень образования больного и применять наиболее простые и понятные термины, принимать во внимание эмоциональный фон больного, быть всегда приветливым и доброжелательным. Сам Владимир Харитонович виртуозно владел умением собирать анамнез, В воспоминаниях народного врача СССР В.Ф. Иванова приводится такой эпизод [4].

В 1960 г. в больницу, входящую в систему бывшего Четвертого управления Минздрава СССР, поздно вечером поступил народный артист СССР М.И. Прудкин с диагнозом острого инфаркта миокарда. На утреннем обходе следующего дня В.Х. Василенко, осмотрев и тщательно расспросив М.И. Прудкина, к большому удивлению врачей снял диагноз инфаркта миокарда и поставил подтвердившийся потом диагноз ущемленной диафрагмальной грыжи. Ему помогли в этом данные анамнеза: по ходу спектакля актеру нужно было наклониться, поднять кресло с героиней и перенести его на другое место. После успешного лечения М.И. Прудкин продолжал работать во МХАТе до 90-летнего возраста.

Большой клинический опыт позволял В.Х. Василенко ставить правильные диагнозы даже при отсутствии, на первый взгляд, каких-либо оснований для этого. Вспоминается эпизод, поразивший не только терапевтов, но и хирургов.

Однажды, в начале 1980-х годов, когда в нашем распоряжении еще не было таких методов, как ультразвуковое исследование, КТ и МРТ, к нам в клинику госпитализировали больного 65 лет с лихорадкой и тяжелой одышкой. У пациента был длительный анамнез гипертонической болезни, ишемической болезни сердца с развитием инфаркта миокарда и последующей хронической сердечной недостаточности. При поступлении больному клинически был поставлен диагноз острой пневмонии, хотя убедительных рентгенологических данных, подтверждавших его, получено не было. Проводившаяся антибактериальная терапия существенного клинического эффекта не дала, у больного наросли явления сердечной недостаточности, в анализах крови отмечался высокий лейкоцитоз со сдвигом влево, и все ждали обхода В.Х. Василенко в надежде, что ему удастся прояснить ситуацию.

После осмотра пациента Владимир Харитонович вышел в коридор и, помолчав немного, вынес свое заключение: «У больного — перитонит». На вопрос удивленных врачей, присутствовавших на обходе, какие признаки перитонита он находит у больного, у которого нет болей в животе, отсутствуют напряжение мышц брюшной стенки и симптомы раздражения брюшины, Владимир Харитонович спокойно ответил: «Только один — *facies Hippocratica*».

Это заключение было достаточно скептически воспринято не только терапевтами, но и хирургами. Но очень опытный профессор факультетской хирургической клиники О.С. Шкроб, хорошо знавший В.Х. Василенко, сказал: «Если академик так считает, будем оперировать». При лапаротомии были обнаружены множественные дивертикулы толстой кишки (некоторые из них с признаками дивертикулита); вследствие перфорации дивертикула сформировались два межкишечных абсцесса, один из которых оказался вскрывшимся — в брюшной полости находилось около 500 мл гнойного экссудата.

Разгадка диагностического мастерства В.Х. Василенко в приведенном наблюдении не так сложна. Анализируя свой накопленный в течение многих лет клинический опыт, он пришел к выводу, что «клиническая картина болезни в действительности никогда не бывает такой полной, как она излагается в руководствах… в частности, перитонит в старческом возрасте может проявляться только коллапсом…» [1]. Поэтому в приведенном наблюдении для Владимира Харитоновича не было неожиданным то, что прямые симптомы перитонита маскировались у пожилого больного симптомами нарастающей сердечной недостаточности.

После оценки симптомов и анамнестических данных В.Х. Василенко считал необходимым применение *методов непосредственного обследования больного* (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация). Этим методам он отводил важное место в постановке правильного диагноза. «Случается, — писал он, — что у больного в течение месяца пребывания в стационаре диагноз не устанавливается, а опытный врач за несколько минут помогает сделать правильное заключение, обнаружив при пальпации опухоль в брюшной полости» [1]. Сам В.Х. Василенко владел методами непосредственного обследования виртуозно. Мы даже шутили между собой, что, пальпируя печень у больного с ее алкогольным поражением,

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-388-391

он определял не только то, сколько алкоголя употреблял пациент, но и то, чем он закусывал. Иногда нам казалось, что Владимир Харитонович, проводя осмотр, видел значительно больше, чем другие врачи, окружающие больного.

В бытность больничным ординатором клиники пропедевтики внутренних болезней мне довелось демонстрировать ему на обходе больного с не очень ясным диагнозом, у которого визуально отмечалось одностороннее увеличение шейных лимфоузлов. Докладывая пациента, я попросил Владимира Харитоновича обратить внимание на шею больного, имея в виду увеличенные лимфоузлы. «Да, я вижу, — неожиданно ответил Владимир Харитонович. — Воротник Стокса». Нужно сказать, что никакой заметной отечности шеи, как это бывает при воротнике Стокса, у больного не было. Просто Владимир Харитонович, в отличие от других врачей, обратил внимание на то, что шея пациента не выглядела такой тонкой, как это можно было ожидать на фоне общего исхудания больного. Обнаружение в данной ситуации возможного увеличения лимфоузлов средостения (что было в дальнейшем полностью подтверждено инструментальными методами исследования) имело для Владимира Харитоновича гораздо большее диагностическое значение, чем констатация очевидного увеличения шейных лимфоузлов.

В.Х. Василенко считал, что если у больного имеются жалобы на диарею, кашель с мокротой, рвоту, то врач должен сам визуально оценить кал, мокроту, рвотные массы. При этом он приводил в пример наблюдение, когда «кровавая рвота» оказалась в действительности рвотой помидорами.

Я хорошо помню обход В.Х. Василенко, когда он, посмотрев больного с желтухой, попросил показать ему мочу больного (хотя результат ее анализа на стеркобилин, присланный лабораторией, значился как отрицательный). Моча, собранная по просьбе лечащего врача больным перед обходом, имела цвет «пива», и такой диссонанс между клиническими признаками и лабораторными данными вызвал большое недовольство Владимира Харитоновича.

Говоря об *инструментальных методах исследования*, В.Х. Василенко ввел понятие *критериев полезности*. Наиболее важным из них он считал безопасность метода, полагая, что метод диагностики (как и лечение) не должен быть опаснее самой болезни. К другим критериям были отнесены также доступность, экономичность, техническая простота выполнения, чувствительность, достоверность, специфичность, возможность проверки.

Как считал В.Х. Василенко, в процессе постановки диагноза врач осуществляет последовательный переход от выявления и оценки *симптомов* (признаков болезни) к последующему выделению *синдрома,* под которым понимается совокупность симптомов, объединенных общим патогенезом, и который может встречаться при разных заболеваниях. Случайное сочетание симптомов рассматривается как *симптомокомплекс* [1].

Сочетание признаков, соответствующих определенным структурным изменениям органов, В.Х. Василенко именовал *анатомическим синдромом*. В качестве примера он приводил сочетание усиления голосового дрожания, появления тупого звука при перкуссии грудной клетки и бронхиального дыхания при аускультации легких, свойственное синдрому уплотнения легочной ткани. В свою очередь, появление у больного рвоты, упорного кожного зуда, шума трения перикарда, значительной гиперазотемии характерно для синдрома уремии, который служит проявлением *функционального синдрома*.

Нужно сказать, что в ряде случаев термин «синдром» употребляется не для обозначения группы симптомов, связанных единим патогенезом, а для характеристики конкретного заболевания. Так, синдром раздраженного кишечника представляет самой не группу различных заболеваний, а конкретную нозологическую форму, имеющую свою этиологию, патогенез, клиническую картину.

В.Х. Василенко рассматривал синдром как промежуточную форму диагноза. Последующий этап диагностики представляет собой выяснение причины (этиологии) этого синдрома, что соответствует обнаружению конкретной болезни (нозологической единицы).

Говоря о диагнозе, В.Х. Василенко считал очень важным выделение *раннего* и *позднего* диагноза, часто определяющее судьбу больного. Мы это хорошо видим на примере онкологических больных. Обнаружение злокачественной опухоли (например, рака желудка) на ранней, доклинической стадии (нередко при гастродуоденоскопии, проведенной в процессе диспансерного наблюдения) обеспечивает хорошую последующую послеоперационную выживаемость пациентов, тогда как выявление рака желудка у больных, у которых уже появились выраженные клинические симптомы (иногда их называют «симптомами тревоги»), нередко бывает сопряжено с плохим отдаленным прогнозом.

По мнению В.Х. Василенко, диагноз заболевания должен быть не только нозологическим, но и *индивидуальным*, т.е. учитывающим его особенности у конкретного больного, в частности психохарактерологические. Он отмечал, в частности, что «при одном и том же типе болезни у одних пациентов появляется панический страх, у других — депрессия, третьи мужественно переносят страдания» [1].

Завершая оценку современных возможностей диагностики, В.Х. Василенко подчеркивал, что решающее значение в постановке диагноза играют не лабораторные и инструментальные методы исследования, а их правильная клиническая интерпретация лечащим врачом. Он писал: «Разнообразие и обширность диагностических методик, возникших в XX веке, поражает воображение, однако было бы ошибочно снизить роль врача. Все методы только помощники, и такими они останутся для врача — их “хозяина”» [1].

Переходя к рассмотрению круга вопросов, относящихся к *прогнозу,* В.Х. Василенко писал, что этой проблеме «…уделяется мало внимания по сравнению с проблемами диагноза, лечения и других разделов клиники» [2]. Между тем, подчеркивал он, мысли о возможном исходе заболевания волнуют больного больше всего. Владимир

Харитонович определял клинический (син.: врачебный, медицинский) прогноз (от греч. *prognosis* — предсказание) как предвидение возникновения, характера дальнейшего течения и исхода заболевания, основанное на знании закономерностей развития патологического процесса, оценке результатов диагностики и возможностей лечения [2].

При прогнозировании течения заболевания В.Х. Василенко рекомендовал следовать совету Гиппократа и разделять процесс прогнозирования на три фазы: 1) распознавание болезни и состояния больного в настоящее время; 2) ретроспективная оценка прошлого состояния больного; 3) обоснование заключения о будущем больного и исходе заболевания. Такую оценку состояния больного в трех временных аспектах (прошлом, настоящем и будущем) он считал методологически важной и в настоящее время [2].

В.Х. Василенко считал, что прогностической оценке течения помогает выделение стадий хронических заболеваний: 1) латентной; 2) преимущественно функциональной обратимой; 3) стадии функционально-морфологических повреждений (необратимой), но не исключающей длительной относительной компенсации; 4) стадии необратимого угасания, когда у изголовья стоит «серая тень Судьбы» [2].

Точка зрения В.Х. Василенко на прогноз течения некоторых заболеваний может показаться неожиданной. Так, он считал наличие у больного бронхиальной астмы признаком долголетия (я это слышал сам во время одного из обходов). Академик РАН А.И. Воробьев приводит в этой связи следующий эпизод, имеющий отношение к В.Х. Василенко [4].

В середине 1950-х годов группа московских ученых отправилась поездом в Ленинград на сессию Академии медицинских наук СССР. Поезда тогда топились углем. Утром поезд прибыл на Московский вокзал, и ученые стали друг за другом покидать вагон. Паровоз между тем продолжал «пыхтеть», и едкий дым постепенно заполнял платформу. У одного из академиков, известного торакального хирурга Л.К. Богуша, страдавшего бронхиальной астмой, на этом фоне возник приступ удушья. «Что, Лев Константинович, астма? — участливо спросил вышедший из вагона следом за ним В.Х. Василенко. — Ну, ничего, это вексель на долголетие». После этого он резко хлопнул Л.К. Богуша ладонью между лопаток. Как потом рассказывал сам Л.К. Богуш, первым его ощущением было чувство обиды («человеку и так плохо, а тут его еще и по спине бьют»). Неожиданно он почувствовал, что постепенно дышать стало все легче и легче, и вскоре приступ удушья совсем прошел.

Купирование приступа бронхоспазма после неожиданного хлопка можно объяснить рефлекторным эффектом. Но полностью сбылось и предсказание Владимира Харитоновича в отношении долголетия: Л.К. Богуш прожил почти 90 лет и в каждый свой день рождения вспоминал напутственные слова, которые сказал ему В.Х. Василенко в то памятное утро.

Конечно, В.Х. Василенко давал такой прогноз в то время, когда бронхиальная астма имела совсем другое течение и когда во всех учебниках по терапии содержалась фраза о том, что во время приступов бронхиальной астмы больные не умирают. Сейчас положение изменилось, и течение этого заболевания может быть очень тяжелым.

Нельзя не упомянуть советы, которые В.Х. Василенко давал врачу в отношении того, как сообщать больному о предполагаемом прогнозе его заболевания. «Врачу следует опасаться обнаружения мрачного прогноза неосторожным словом, жестом и т.п. …Следует обращать внимание больного на благоприятные симптомы или признаки выздоровления и отвлекать его внимание от тяжелых проявлений болезни… Лучший тот врач, который умеет внушить больному надежду… Самый плохой прогноз не должен останавливать лечебных усилий, и врачу необходимо бороться за каждый день и каждый час жизни больного — это основной закон врачевания» [2]. Приведенные советы идут в русле традиций российской медицинской школы, заложенной Н.И. Пироговым, С.П. Боткиным, Г.А. Захарьиным и другими корифеями отечественной медицины.

Прошло уже много лет со дня смерти Владимира Харитоновича Василенко, но многие его работы, в том числе посвященные медико-философским проблемам медицины, остаются по-прежнему актуальными.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Василенко В.Х. Введение в клинику внутренних болезней. М., 1985:256. [Vasilenko V.Kh. Introduction the clinical course of internal disease. Moscow, 1985:256. (in Russian)]
2. Василенко В.Х. Врачебный прогноз (лекции). Душанбе, 1982:108. [Vasilenko V.Kh. Medical prognosis. Dushanbe, 1982:108. (in Russian)]
3. Пропедевтика внутренних болезней (под ред. Василенко В.Х. и Гребенева А.Л.). М., 1974:528. [Propaedeutics of internal diseases (Eds: Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L.). M., 1974:528. (in Russian)]
4. Голочевская В.С. Вспоминая Владимира Харитоновича Василенко (под ред. Рапопорта С.И.). М., 1997:214. [Golochevskaya V.S. Remembering Vladimir Charitonovich Vasilenko (Ed. Rapoport S.I.). Moscow, 1997:214. (in Russian)]

Поступила 31.03.2021

Информация об авторе
Шептулин А.А. (Sheptulin A.A.) — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.И. Сеченова (Сеченовский Университет); https: //orcid.org/0000-0002-1395-9566

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-392-394

© КНОПОВ М.Ш., 2021

Кнопов М.Ш.

ВЛАДИМИР ФИЛИППОВИЧ ЗЕЛЕНИН — ОСНОВОПОЛОЖНИК КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ (К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

В статье представлен жизненный и творческий путь выдающегося отечественного кардиолога, талантливого организатора медицинской науки, известного общественного деятеля, прекрасного клинициста, замечательного педагога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора Владимира Филипповича Зеленина.

Ключевые слова: *В.Ф. Зеленин; кардиология.*

Для цитирования: Кнопов М.Ш. Владимир Филиппович Зеленин — основоположник клинической электрокардиографии (к 140-летию со дня рождения). *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):392–394.
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-392-394

Для корреспонденции: Кнопов Михил Михайлович — д-р мед. наук, проф., e-mail: knopov29@mail.ru

M.Sh. Knopov

VLADIMIR FILIPPOVICH ZELENIN — THE FOUNDER OF CLINICAL ELECTROCARDIOGRAPHY (TO THE 140th ANNIVERSARY OF THE SCIENTIST)

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russsia, 125993, Moscow, Russia

The article presents the facts of life and career of an outstanding Russian cardiologist, a talented organizer of medical science, a well-known public figure, a wonderful clinician and teacher, academician of the USSR Academy of medical Sciences, honored scientist of the Russian Soviet Federated Socialist Republic, Professor Vladimir Filippovich Zelenin.

Keywords: *V. F. Zelenin; cardiology.*

For citation: Knopov M.Sh. Vladimir Filippovich Zelenin — the founder of clinical electrocardiography (to the 140th anniversary of the scientist). *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):392–394. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-392-394

For correspondence: Mikhail M. Knopov — MD, PhD, DSc, prof. e-mail: knopov29@mail.ru

Received 10.10.2020

В развитие отечественной кардиологии весомый вклад внес один из видных ее представителей, талантливый организатор медицинской науки, известный общественный деятель, прекрасный клиницист, замечательный педагог, академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Владимир Филиппович Зеленин. В медицине он прошел большой и сложный путь от рядового врача до основоположника клинической электрокардиографии, академика — секретаря отделения клинической медицины АМН СССР. Развитие отечественной кардиологии прочно связано с его именем. Солидные научные труды в различных областях кардиологии и плодотворная практическая деятельность снискали ему всеобщее уважение и признание в широких кругах медицинской общественности страны.

В.Ф. Зеленин родился 28 июня 1881 г. в селе Красное Малоархангельского уезда Орловской губернии в семье бывшего крепостного крестьянина. В 1900 г. окончил Орловскую гимназию, а в 1907 г. после окончания с отличием медицинского факультета Московского университета был призван на военную службу, которую начал в качестве младшего врача артиллерийской бригады. В 1911 г. Владимир Филиппович защитил диссертацию на степень доктора медицины «Изменения электрокардиограммы под влиянием фармакологических средств группы наперстянки». В годы Первой мировой войны он был ординатором 13-го эвакогоспиталя и одновременно с 1913 по 1918 г. занимал должность приват-доцента факультетской терапевтической клиники Московского университета, которую возглавлял тогда ближайший ученик Г.А. Захарьина профессор Н.Ф. Голубов.

Владимир Филиппович являлся одним из организаторов Государственной высшей медицинской школы на базе Московского коммунистического госпиталя (ныне Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко), где с 1918 по 1924 г. был деканом и заведующим пропедевтической, а затем факультетской терапевтической клиникой. В 1924–1929 гг. В.Ф. Зеленин — директор Клинического института функциональной диагностики и экспериментальной терапии (впоследствии Медико-биологический институт при Московском университете). Институт издавал «Медико-биологический журнал», ответственным редактором которого был В.Ф. Зеленин. При институте был создан электрокардиографический кабинет.

С 1929 по 1952 г. В.Ф. Зеленин заведовал кафедрой и госпитальной терапевтической клиникой лечебного факультета 2-го Московского медицинского института и одновременно (1944–1948 гг.) был директором Института экспериментальной и клинической терапии АМН СССР, который послужил базой для создания в 1948 г. Института терапии АМН СССР (ныне Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова). С организацией в 1944 г. Академии медицинских наук СССР Владимир Филиппович был утвержден ее действительным членом и избран первым академиком — секретарем отделения клинической медицины (1944–1946 гг.).

В.Ф. Зеленин опубликовал свыше 100 научных работ, в том числе учебников, руководств и монографий. Научные труды ученого посвящены главным образом вопросам экспериментальной и клинической кардиологии. Заслуживают особого упоминания следующие: «Электрокардиограмма, ее значение для физиологии, общей патологии, фармакологии и клиники» (1910), «Болезни сердца, характеризующиеся расстройством ритма» (1915), «Клинические лекции» (1916), «Учебник внутренних болезней» (1935, совм. с Э.М. Гельштейном), «Пороки сердца» (1948), «Терапевтический справочник» (1951), «Больной с пороком сердца» (1952), «Болезни сердечно-сосудистой системы» (1956) и др.

Проблемы кардиологии — главное направление научно-исследовательской деятельности В.Ф. Зеленина. Его докторская диссертация «Изменения электрокардиограммы под влиянием фармакологических средств группы наперстянки» — первое исследование по применению электрокардиографии в России. На III съезде российских терапевтов, проходившем в Москве в 1911 г., В.Ф. Зеленин выступил с докладом «Электрическая регистрация различных фаз сердечной деятельности», подготовленным им совместно с известным физиологом профессором Дюссельдорфской академии практической медицины А. Гофманом. В докладе, в частности, отмечалось: «...Литература об электрокардиограмме выросла в обширную серию докладов, статей, монографий и целых книг... Однако приходится сознаться, что и теперь мы почти так же далеки от понимания смысла и значения “токов действия” сердечной мышцы, как и 8 лет назад, когда еще В. Эйнтховен с несомненностью доказал, что маленький зубец *P* относится к предсердиям, четыре же зубца... принадлежат обоим желудочкам. Многочисленные теории, носящие в значительной степени умозрительный характер, мало помогли уяснению фактически протекающих в сердце процессов... Наблюдения, сделанные в клинике, оставаясь ценным материалом, не могут все же ответить на те вопросы, которые ставит по отношению к каждому жизненному явлению физиология».[1] Приведенное высказывание, подчеркивая характерный для всей научной деятельности В.Ф. Зеленина клинико-физиологический подход к проблемам патологии, вместе с тем рисует яркую картину начального периода истории электрокардиологии.

Заслуга В.Ф. Зеленина перед отечественной электрокардиографией не только в том, что он был одним из пионеров применения метода, но и в том большом вкладе, который он внес в разработку ее методического (в частности, методики грудных отведений), теоретического и клинического аспектов: им предложена теория бикардиограммы — одного из вариантов теории дифференциальной кривой, согласно которой кривая ЭКГ служит выражением продольной ритмической диссоциации с запаздыванием левого желудочка. Эта теория способствовала пониманию механизма изменений ЭКГ при гипертрофии желудочков сердца, экстрасистолии и блокаде ножек пучка Гиса. В монографии «Болезни сердца, характеризующиеся расстройством ритма» он аргументированно показал эффективность использования электрокардиографии в клинической практике. Особенно велика роль В.Ф. Зеленина как пропагандиста этого метода, активно внедрявшего его в клиническую практику. Спустя многие десятки лет после создания указанного метода можно оценить справедливость его слов о том, что «электрокардиография, несомненно, является самым эффективным методом из всех, какими только владеет клиника». Таким образом, есть все основания считать В.Ф. Зеленина основоположником отечественной клинической электрокардиографии.

Интерес В.Ф. Зеленина к клинической кардиологии в дальнейшем расширился, значительное место в его клинической и научной деятельности занимали вопросы влияния центральной нервной системы, в первую очередь вегетативной, на сердце. Этим вопросам посвящен ряд работ о нейросоматических связях. В частности, он формулирует положение о стенокардии как вегетативном кризе («вегетативной буре»), исследует влияние психики на основной обмен, уровень сахара в крови и др.

Многолетние исследования ученого обобщены в руководстве «Болезни сердечно-сосудистой системы», в котором нашли отражение его оригинальные научные концепции, постоянное внимание к вопросам профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эта книга написана с позиции единства всего организма, осуществляемого нейрогуморальными механизмами. В кардиологической литературе специалисты на протяжении многих лет цитировали это руководство.

Огромный педагогический опыт помог Владимиру Филипповичу подготовить совместно с Э.М. Гельштейном самый популярный учебник частной патологии и терапии внутренних болезней, который неоднократно переиздавался и способствовал формированию нескольких поколений врачей. Интерес В.Ф. Зеленина к педагогическому процессу побудил его впервые в нашей стране создать несколько учебных фильмов («Митральный стеноз», «Недостаточность аортальных клапанов» и др.).

Помимо проблем кардиологии в поле зрения В.Ф. Зеленина постоянно находились вопросы нарушений эндокринной и вегетативной нервной регуляции, психических воздействий на функции внутренних органов; патогенеза, клиники и лечения атеросклероза, гипертонической болезни, стенокардии, легочного сердца и др. Широкую популярность приобрели капли, предложенные им для лечения сердечно-сосудистых расстройств неврогенной природы («капли Зеленина»). Он уделял постоянное внимание санитарному просвещению населения, опубликовав научно-популярные брошюры «Болезни сердца и кровеносных сосудов» (1948), «Гипертоническая болезнь» (1948), «Как укрепить сердце» (1955) и др.

Подводя итог краткой характеристике научных трудов В.Ф. Зеленина, важно отметить, что наиболее характерными его чертами как клинициста и ученого являлись обширная научная эрудиция, способность к широким

[1] Клиническая медицина. 1981;59(8):119.

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-392-394

теоретическим обобщениям, глубокий физиологический анализ наблюдаемых в клинике явлений, позволявший рассматривать патологические процессы не как повреждение того или другого органа, а как нарушение функции целостного организма в его реакции на болезнетворную причину. Ведущую роль в развитии болезненного процесса и особенно выработке защитных реакций организма при патологических воздействиях Владимир Филиппович отводил нервной системе. В этом смысле он был продолжателем лучших традиций отечественной клинической школы терапевтов. Работа В.Ф. Зеленина в области кардиологической науки и практики оказалась весьма плодотворной прежде всего благодаря тому, что он удачно соединял в себе прогрессивную мысль ученого с энергией и талантом организатора.

В.Ф. Зеленин всегда уделял большое внимание работе с молодыми врачами и студентами, отдавая много сил и энергии обучению и совершенствованию квалифицированных терапевтов. Прекрасные лекции и клинические разборы больных, которые проводил Владимир Филиппович, были хорошей школой для многих врачей. В этой связи один из его учеников профессор И.С. Шницер писал: «В.Ф. Зеленин был блестящим педагогом, искренне любил преподавательскую деятельность и отдавал ей много времени и сил. Лекции В.Ф. Зеленина студенты всегда слушали с большим интересом и неослабевающим вниманием. В первый час лекции обычно ординатор докладывал больного, а второй час посвящался вопросам этиологии, патогенеза, клиники, профилактики и лечения, включая режим, лекарственную терапию и курортное лечение. В.Ф. Зеленин был блестящим врачом-диагностом. Его клинические обходы превращались в микролекции, в которых он демонстрировал образцы аналитического клинического мышления.

...С В.Ф. Зелениным было легко и приятно работать. Всегда доброжелательный, вежливый, выдержанный, всегда думающий о своем деле, внимательный к больным и заботливый по отношению к своим товарищам — таким мы запомнили этого выдающегося представителя отечественной медицины»[2].

Под руководством В.Ф. Зеленина подготовлено и защищено свыше 25 кандидатских и докторских диссертаций. На кафедре госпитальной терапии лечебного факультета 2-го Московского медицинского института и в других учреждениях под его руководством работали известные терапевты страны (А.А. Багдасаров, М.С. Вовси, Л.Н. Гольдман, М.С. Дульцин, Л.И. Фогельсон и др.). Многие его ученики и сотрудники стали профессорами, руководителями клиник (И.Б. Лихциер, М.А. Лясс, К.Н. Степанов, И.С. Шницер и др.).

Свою огромную научную деятельность Владимир Филиппович всегда умело сочетал с большой общественной работой. Он был почетным членом президиума Всесоюзного терапевтического общества (с 1955 г.), одним из учредителей (1963 г.) и почетным членом Всесоюзного кардиологического общества, почти 20 лет был бессменным председателем кардиологической секции Московского терапевтического общества, редактором редотдела «Внутренние болезни» в 1-м и 2-м изданиях Большой медицинской энциклопедии, главным редактором «Медико-биологического журнала» (1925–1930 гг.), заместителем главного редактора журнала «Советская медицина», в течение ряда лет являлся главным редактором «Справочника практического врача» («Терапевтического справочника»), а также организатором многочисленных съездов и конференций.

Многолетняя разносторонняя научно-педагогическая и общественная деятельность В.Ф. Зеленина получила широкое признание. В 1944 г. он был избран академиком и первым академиком — секретарем отделения клинической медицины АМН СССР, в 1946 г. удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки РСФСР, награжден орденом Трудового Красного Знамени.

В.Ф. Зеленин умер 19 октября 1968 г.

Выдающийся ученый и кардиолог-новатор, известный общественный деятель и врач высочайшей квалификации — таким навсегда вошел в историю отечественной медицины Владимир Филиппович Зеленин. Его жизненный и творческий путь — достойный пример самоотверженного и беззаветного служения отечественной науке.

Поступила 10.10.2020

[2] Клиническая медицина. 1981;59(8):115.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2021

Симоненко В.Б.[1], Абашин В.Г.[2], Меркушев И.А.[3]

АРХИТЕКТОРЫ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ. СТРОИТЕЛЬСТВО КОМПЛЕКСА СУХОПУТНОГО И МОРСКОГО ГОСПИТАЛЕЙ ПО ГЕНЕРАЛЬНОМУ ПРОЕКТУ ДОМИНИКО ТРЕЗИНИ

[1]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» (Московский филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Росси
[2]ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия
[3]Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, 190121, Санкт-Петербург, Россия

В статье приводятся данные о первоначальном освоении территории Выборгской стороны и строительстве Сухопутного и Морского госпиталей по планам Доменико Трезини, М.Г. Земцова, П.А. Трезини, И.К. Коробова. Приведены сведения об основных работах этих известных архитекторов в Санкт-Петербурге.

Ключевые слова: *архитектура Санкт-Петербурга; Военно-медицинская академия; Доменико Трезини; М.Г. Земцов; П.А. Трезини; И.К. Коробов.*

Для цитирования: Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Меркушев И.А. Архитекторы Медико-хирургической академии. Строительство комплекса Сухопутного и Морского госпиталей по генеральному проекту Доминико Трезини. *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6): 395–399. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-395-399

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор; e-mail: avg-56@list.ru

Simonenko V.B.[1], Abashin V.G.[2], Merkushev I.A.[3]

ARCHITECTS OF THE MEDICAL AND SURGICAL ACADEMY. CONSTRUCTION OF THE LAND-FORCES AND NAVAL HOSPITAL COMPLEX ACCORDING TO DOMINIKO TREZINI'S PROJECT

[1]Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

[2] Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

[3]Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, 190121, St. Petersburg, Russia

The article represents data on the initial development of the territory of the Vyborg side and the construction of Land-forces and Naval hospitals according to the plans of Domenico Trezzini, M.G. Zemtsov, P.A. Trezzini, I.K. Korobov. Information about main creations of these famous architects in St. Petersburg is given.

Keywords: *architecture of St. Petersburg; Military Medical Academy; Domenico Trezzini; M.G. Zemtsov; P.A. Trezzini; I.K. Korobov.*

For citation: Simonenko V.B., Abashin V.G., Merkushev I.A. Architects of the Medical and Surgical Academy. Construction of the land-forces and naval hospital complex according to Dominiko Trezini's project. *Klinicheskaya meditsina.* 2021;99(5–6):395–399. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-395-399

For correspondence: Abashin Victor Grigoryevich — e-mail: avg-56@list.ru

Received 24.02.2021

Сегодня перед нами, современниками событий XXI века, предстают картины исторических эпизодов из жизни Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, формирования ее славы как учреждения, воспитавшего сотни и тысячи врачей. Выпускники и преподаватели академии снискали себе мировую известность на медицинском поприще в сохранении и укреплении здоровья не только военнослужащих, но и миллионов людей по всему миру.

Еще обучающимися на начальных курсах академии мы заслушивались рассказами наших преподавателей, глядя из окон фундаментальной библиотеки и клинических корпусов на соседние исторические здания и парк академии. Наши преподаватели отдавали дань глубокого уважения не только своим учителям, но и архитекторам и строителям нашей *Alma Mater*, в чьей стенах нам посчастливилось получить образование военного врача.

Сегодня и мы хотим вспомнить эти рассказы и дополнить их данными из исторических и архивных документов.

А все началось в 1710-х годах с возвращения исконно русских земель устья Невы, строительства Санкт-Петербурга и закладки Сухопутного и Морского госпиталей…

На Выборгской стороне, в непосредственной близости от крепости «Санктпитербурх» и первого центра города — Троицкой площади, были заложены Сухопутный и Морской госпитали. Впоследствии они стали основой Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии, ее клинической, научной и культурной базой.

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-395-399

Строительство исторических зданий академии можно условно разделить на 3 основных периода:

- 1-й период: 1715–1770 гг. Строительство комплекса Сухопутного и Морского госпиталей по генеральному проекту Доминико Трезини (архитекторы: Д. Трезини, М.Г. Земцов, П.А. Трезини, И.К. Коробов);
- 2-й период: 1798–1820 гг. Строительство Медико-хирургической академии и Морского госпиталя (архитекторы: А. Порто, А.Н. Воронихин, А.Д. Захаров);
- 3-й период: 1853–1880 гг. Развитие Военно-медицинской академии (архитекторы: Г.С. Войницкий, К.Я. Соколов, А.Х. Пель и др.).

Между этими периодами были построены отдельные, исторически значимые здания или комплексы зданий (ветеринарное училище, Пироговский музей и др.).

Строительство комплекса Сухопутного и Морского госпиталей по генеральному проекту Доминико Трезини — «Госпитальная Венеция»– «Госпитальный» остров

Сухопутный и Морской госпитали, положившие начало всему архитектурному комплексу, строились по указанию Петра I по планам и под руководством Доминико Трезини.

Трезини Доменико Андреа (итал. *Domenico Trezzini*, Андрей Якимович Трезин, Андрей Петрович Трезин). 1670 г., Астано, селение близ Лугано, кантон Тичино итальянской Швейцарии — 19.02.1734 г., Санкт-Петербург.

Наиболее известные работы Доменико Трезини

1704 г. Форт «Кроншлот» у южного побережья острова Котлин.

1706–-1740 гг. Перестройка в кирпиче Петропавловской крепости.

1712–1733 гг. Петропавловский собор — возведен на месте одноименной деревянной церкви. Шпиль колокольни сооружен голландским мастером Х. ван Болосом.

1722–1734 гг. Здание Двенадцати коллегий (общий проект).

1715 г. Проект комплекса Александро-Невской лавры.

1721 г. Аничков мост. Перестроен для увеличения пропускной способности переправы. Строительство вел голландский мастер Х. ван Болос.

1726–1727 гг. Расширение Зимнего дворца Петра I для Екатерины I.

1731 г. Перестройка Меншиковского дворца.

Первые здания Сухопутного и Морского госпиталей, возведенные рядом с ними Каменные Петровские магазины располагались на небольших искусственных островках. Они были «выкроены» из коренного берега Невы, укреплены сваями (кольями). Сами госпитальные здания строились на сваях.

Согласно проекту Д. Трезини, центральной точкой госпитального комплекса, Невским фасадом между корпусами Сухопутного и Морского госпиталей должна была стать церковь «о двух колокольнях». Она играла роль своеобразного маяка и обозначала водный путь (поворот Невы) к устью р. Охты и далее к крепости Шлиссельбург и в Ладожское озеро.

В основном объеме строительство Сухопутного госпиталя закончилось в 1723 г., а Адмиралтейского — в 1726 г. Правда, к этому времени были окончательно построены только боковые («фасадные») крылья. Церковь так и не была построена [1, 4].

На раннем рисунке конца 1720-х гг. видны двухэтажные здания госпиталей и недостроенная церковь во имя Исцеления расслабленного. Возможно, это было их первое художественное изображение.

По одной из версий первоначальная концепция проекта Д. Трезини планировочного решения Выборгской стороны основывалась на веере улиц «трехлучья» или «пятилучья».

После смерти Доменико Трезини с 27.02.1734 г. завершение его проекта было поручено архитектору Михаилу Григорьевичу Земцову (1688, Москва — 28.09.1743, Санкт-Петербург) и Пьетро Антонио Трезини (итал. *Pietro Antonio Trezzini*, на русский манер Петр Трезин, 26.09.1692 — после 1760).

Наиболее известные работы М.Г. Земцова

1728–1734 гг. Церковь Симеона и Анны в Санкт-Петербурге.

1733–1737 гг. Церковь Рождества Пресвятой Богородицы на Невском проспекте в Санкт-Петербурге. Церковь не сохранилась.

1731 г. Подзорный дворец Петра I (о. Овечий — о. Подзорный; завершение строительства и отделка. Автор проекта Стефен ван Звитен. Здание не сохранилось).

Проект павильона «Эрмитаж» в парке Царского Села.

1732 г. Кавалерский и мастеровой дворы в Петергофе; каскад «Золотая гора» (Нижний парк Петергофа), совместно с Н. Микетти; перестройка «Руинного каскада» (Нижний парк Петергофа); проект Аничкова дворца.

1732 г. Проект «Ботного домика» Петра Великого в Петропавловской крепости.

1743–1754 гг. Спасо-Преображенский собор в Санкт-Петербурге.

Наиболее известные работы П.А. Трезини

С ноября 1743 г. приступил к руководству постройкой Спасо-Преображенского собора (в связи с кончиной М.Г. Земцова).

1742–1751 гг. руководит достройкой Александро-Невского монастыря, построив за этот период Федоровский корпус и почти завершив постройку Федоровской церкви.

1746 г. выполнил проект Троицкой Новосергиевской пустыни под Санкт-Петербургом (мужской монастырь Санкт-Петербургской епархии, Стрельна).

1740–1747 гг. возводит каменный Успенский собор «на Мокруше» (на Петроградской стороне; освящен в 1789 г. как Князь-Владимирский собор).

Работы по строительству корпусов Морского госпиталя после 1734 г. были поручены архитектору Ивану Кузьмичу Коробову (1700–9.09.1747). Уже к концу 1730-х гг. госпитали представляли собой П-образный комплекс деревянных и каменных построек, раскрытый к северу.

Роль И.К. Коробова в возведении корпусов Морского госпиталя в наиболее полном объеме представлена в исследованиях Марии Викторовны Иогансен [2]. Далее приведены сведения из ее трудов с некоторыми дополнениями.

Морской госпиталь занимал восточный флигель Невского фасада. Задачей И.К. Коробова было возведение восточного перпендикулярного флигеля и Г-образного корпуса, стоящего к нему под прямым углом (в последующем — церковного). Проектируемая И.К. Коробовым постройка должна была строиться «против Сухопутного флигеля» (западного перпендикулярного флигеля и Г-образного корпуса).

Так создавалась законченная архитектурная композиция проекта Д. Трезини: «П-образный комплекс зданий с водными пространствами внутри» (или «незаконченный квадрат»).

Весь первоначальный комплекс госпитальных построек фасада по проекту Д. Трезини был завершен к 1770-м гг. [1, 4].

Формирование внутреннего пространства Выборгской стороны (проект Д. Трезини)

За годы со времени основания госпиталей, на Выборгской стороне сформировался своеобразный «Госпитальный городок». Основу его составили строения Сухопутного и Морского госпиталей и Госпитальная слобода.

Все здания, строившиеся по берегу мыса, создавали только красивую панораму набережных Невы, Невско-Выборгскую стрелку, но никак не формировали внутреннее пространство Выборгской стороны.

По планам Д. Трезини за госпитальными корпусами были искусственно созданы (выкопаны) четыре бассейна (впервые обозначены на карте 1725 г.), соединенные протоками между собой и с Невой. Через протоки были перекинуты мостики. Северная граница бассейнов проходила в районе современной Клинической ул. (Проездной аллеи). В одном из бассейнов за Сухопутным госпиталем в первоначальном проекте предполагалось строительство пристани.

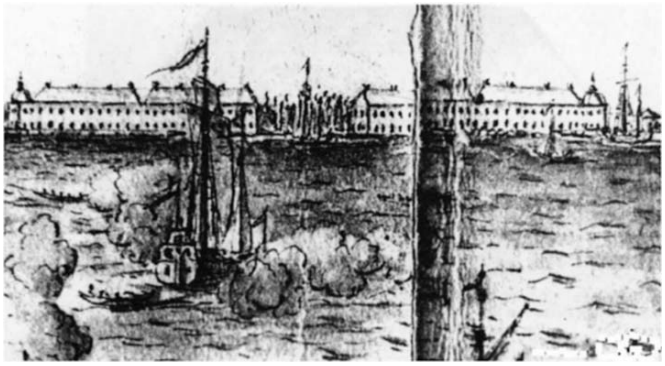
Перпендикулярные «фасадным» госпитальные корпуса, уходящие вглубь коренного берега, были также окружены водой с формированием с внешней стороны искусственных бухточек.

Левая бухта (засыпана) находилась на месте начала «Сампсониевской перспективы». В нее впадала маленькая речка.

Правая бухта (засыпана) приходилась на «насыпь подхода» и «устои» современного Литейного (Александровского) моста и начало современной ул. Академика Лебедева.

С начала строительства территория всего госпитального комплекса была разделена Средним проспектом по принадлежности: за Сухопутным госпиталем и влево от него находились строения Сухопутного госпиталя и Сухопутной слободы; за Морским и вправо — Морского.

Вероятно, после окончания строительства И.К. Коробовым флигеля Морского госпиталя и в соответствии



Госпиталь на Выборгской стороне. Фрагмент рисунка Х. Марселиуса «Панорама Невы. Вид со стороны моря». Конец 1720-х гг. Библиотека Академии наук

с проектом Д. Трезини на северном берегу внутреннего бассейна был разбит регулярный сад. Он имел ширину, равную восточному крылу петровской Морской «гошпитали». На плане прямоугольный сад занимал участок, ограниченный с севера Офицерской улицы (сейчас Боткинской) и с юга — Проездной аллеей.

В центре, на пересечении средних дорожек, находилась круглая площадка с фонтаном, а в северной его части был устроен бассейн в виде прямоугольника, имевшего с одной стороны (с севера) полуциркульный выступ.

Такой же госпитальный сад (аналогичной архитектуры) был запланирован и за западным крылом — Сухопутным госпиталем.

Более точно границы госпитальных садов отмечены на картах 1737[1] и 1738 гг.[2] Сады были также разделены по принадлежности госпиталей. Причем сад Морского госпиталя, благодаря завершившимся строительным работам И.К. Коробова, имел более законченный вид.

На картах того времени отчетливо видна одна из легенд Медико-хирургической академии — аллея Миниха. Речь идет о графе Бурхарде Кристофе фон Мюннихе (нем. *Burkhard Christoph von Münnich*, в России был известен как Христофор Антонович Миних, 9.05.1683, Нойенхунторф, Ольденбург — 16.10.1767, Санкт-Петербург, российский генерал-фельдмаршал, руководитель Комиссии о Санкт-Петербургском строении).

Лиственная аллея Х.А. Миниха (Средний проспект) начиналась от береговой линии напротив Церковного корпуса и уходила на Север. Теоретически она могла доходить до современной ул. Комиссара Смирнова.

Возведенным И.К. Коробовым флигелем было положено начало созданию на южном берегу Выборгской стороны большого типично «барочного» ансамбля, включавшего все каменные здания госпиталя и оба сада.

За госпитальными садами находились частные дома медицинского персонала. Вдоль восточной границы сада были расположены летние лагеря, куда переселяли больных в теплые дни. Далее простирались Куликово поле —

---

[1] «План императорского столичного города Санкт-Петербурга, сочиненный в 1737 году...», гравюра Г.И. Унферцагта.

[2] Репродукция плана И.Б. Зихгейма, выполненная во II пол. XIX в. П.Н. Петровым.

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-395-399

Репродукция плана И.Б. Зихгейма, выполненная во II половине XIX в. П.Н. Петровым. Санкт-Петербург. К ст. П.Н. Петрова Санкт-Петербург: Императорское Санкт-петербургское общество архитекторов, 1878–1883

В результате работы П.Н. Петрова «План И.Б. Зихгейма» [1738 г.] был привязан к местности: каменные петровские амбары; «G» (слева) — Сухопутный госпиталь; «G» (справа) — Морской госпиталь; «H» — Сухопутная (госпитальная) слобода; «K» — Морская (госпитальная) слобода; «M» — хозяйственные постройки Сухопутного (слева) и Морского (справа) госпиталя; «I» — госпитальные сады

луга и болото, казачьи огороды, местность Палюстрово (после 1940 г. — Полюстрово; лат. *paluster* — болотистый), которая была известна своими целебными минеральными водами [3–5].

Комиссия о Санкт-Петербургском строении

В 1707 г. Петр I дал важные предписания для формирования облика будущего города: «За городом (крепостью) [Санкт-Петербург — Петропавловская крепость] новое строение чтобы в линию делали, ибо едина работа прямо или криво делать и для того приставить особого человека» [4].

Комиссия о Санкт-Петербургском строении (первая государственная градостроительная организация в России) была учреждена после пожаров 1736–1737 гг. в Морской слободе (Адмиралтейская часть). Комиссию возглавил граф Б.-К. фон Миних, членами ее являлись Н.Ф. Головин, М.Г. Головкин, М.Г. Земцов, И.К. Коробов, А.Л. Нарышкин, Ф.И. Соймонов, И.Я. Шумахер.

В архитектурную группу вошли главный архитектор Петр Михайлович Еропкин и его помощники — архитекторы Михаил Григорьевич Земцов и Иван Кузьмич Коробов.

Комиссия создала первый генеральный план Санкт-Петербурга, во многом бывший продолжением плана Д. Трезини о развитии центра города, который предполагалось разместить на Васильевском острове.

В конце 1730-х гг. Комиссией о Санкт-Петербургском строении был разработан проект планировки Выборгской стороны, освоенной ко времени работы комиссии лишь по берегу Большой Невы (Петровские магазины, госпитали и мортирный полигон).

Идеи «трелучья» и «пятилучья» осуществлены не были. Вероятно, из-за того, что пространственный центр архитектурного ансамбля, церковный корпус проекта Д. Трезини, был уже закрыт боковыми корпусами госпиталей и внутренними бассейнами. Но даже в этом варианте, визуально все «лучи» сходились на церковном корпусе.

Очевидно, что дальнейшее планирование велось по пути создания «сетки» улиц аналогично построению Васильевского острова (проект Д. Трезини: Большой, Средний и Малый проспекты и поперечные линии) [4, 5].

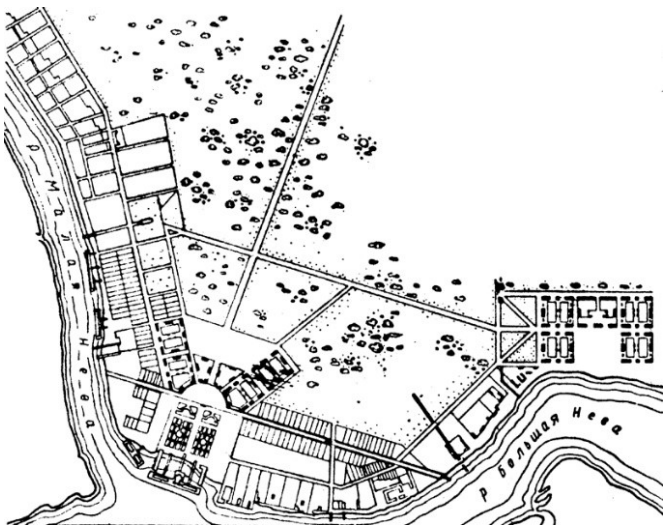
Основу «сетчатого» строительства на Выборгской стороне создавали такие же три «першпективы». Они начинались от Невы и боковых корпусов госпиталей и далее шли параллельно.

Первой «першпективой» стала официально существовавшая с 1739 г. Сампсоньевская Перспективная улица — начало Выборгского тракта.

Вторым и третьим проспектами на пространстве Куликова поля должны были стать когда-то существовавший Средний проспект (аллея Миниха, Центральная аллея Академического парка) и Морская улица (Нижегородская улица, ныне ул. Академика Лебедева).

Примечательно, что Средний проспект и на Васильевском острове, и на Выборгской стороне были обозначены достаточно «скромно».

На этом можно и завершить описание первого этапа строительства зданий и сооружений госпиталей, из которых потом выросла современная Военно-медицинская академия.



Возможный вариант «трехлучья» или «пятилучья» на Выборгской стороне.

Источник: babs71.livejournal.com. Ссылка на Сергея Бабушкина «Трезубцы Северной Пальмиры» // Санкт-Петербургские ведомости № 245 (5616) от 29.12.2015.

С момента учреждения Павлом I Медико-хирургической академии начался второй период освоения территорий Выборгской стороны и строительства новых комплексов зданий.

Гуляя по парку академии и внутреннему пространству лечебных корпусов на ул. Клинической, мы мысленно рисуем картины прошлого, отдавая дань уважения архитекторам и прежде всего Доминико Трезини, создававшим будущую монументальность и величие Военно-медицинской академии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Богданов А.И. Историческое, географическое и топографическое описание Санкт-Петербурга, от начала заведения его, с 1703 по 1751 год [Текст]. [Б. м.]: [б. и.], [1779]. [Bogdanov A.I. Historical, geographical and topographical description of St. Petersburg, from the beginning of its establishment, from 1703 to 1751 [Text]. [B. M.]: [B. I.], [1779]. (In Russian)].
2. Иогансен М.В. Иван Коробов. Зодчие Санкт-Петербурга. XVIII век. Санкт-Петербург, Лениздат, 1997. [Johansen M.V. Ivan Korobov. Architects of St. Petersburg. XVIII century. Saint Petersburg, Lenizdat, 1997. (In Russian)].
3. Приамурский Г.Г. В Полюстрово на воды и развлечения...: [О курорте «Полюстрово»]. СПб.: ООО «Белое и черное», 1996:160 с ил. [Priamursky G.G. In Polyustrovo on the waters and entertainment...: [About the resort "Polyustrovo"]. St. Petersburg: LLC "White and black", 1996:160 ill. (In Russian)].
4. По книге И. Лисаевич «Первый архитектор Петербурга» (Доменико Трезини, 1670–1734). Л.: Лениздат, 1971:118.[According to the book by I. Lisayevich "The First architect of St. Petersburg" (Domenico Trezzini, 1670-1734). L.: Lenizdat, 1971:118. (In Russian)].
5. Д. Трезини. План Васильевского острова с показанием состояния возводимых построек, 1723 г. (?), ЦГАВМФ, ф. 3 «Л», оп. 34, а. 2813. [D. Trezzini. Plan of Vasilievsky Island with an indication of the state of the buildings under construction, 1723 (?), TSGAVMF, f. 3 "L", op. 34, a. 2813. (In Russian)].

Поступила 24.02.2021

Информация об авторах
Симоненко В.Б. (Simonenko V.B,) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний московского филиала ВМА имени С.М. Кирова
Абашин В.Г. (Abashin V.G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка.
Меркушев И.А. (Merkushev I.A.) — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры профилактической медицины и основ здоровья Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта.

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-400-402
History of medicine

© СИМОНЕНКО В.Б., КНОПОВ М.Ш., 2021

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш.

КОНСТАНТИН МИХАЙЛОВИЧ ЛИСИЦЫН — ВИДНЫЙ ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ХИРУРГ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

В статье представлен жизненный и творческий путь видного отечественного военно-полевого хирурга, талантливого организатора, известного общественного деятеля, прекрасного педагога, замечательного хирурга-клинициста, члена-корреспондента РАМН, лауреата Государственной премии СССР, профессора, генерал-лейтенанта медицинской службы Константина Михайловича Лисицына.

Ключевые слова: *К.М. Лисицын; военно-полевая хирургия.*

Для цитирования: Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Константин Михайлович Лисицын — видный военно-полевой хирург (к 100-летию со дня рождения). *Клиническая медицина.* 2021;99(5–6):400–402.
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-400-402

Для корреспонденции: Кнопов Михил Михайлович — д-р мед. наук, проф., e-mail: knopov29@mail.ru

Simonenko V.B., Knopov M.Sh.

KONSTANTIN MIKHAILOVICH LISITSYN — AN OUTSTANDING MILITARY FIELD SURGEON (TO THE 100th ANNIVERSARY OF THE BIRTH)

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia

The article presents the facts of life and career of a prominent domestic field surgeon, a talented organizer, a well-known public figure, an excellent teacher, a remarkable surgical clinician, a corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, laureate of the USSR State Prize, professor, lieutenant general of the medical service Konstantin Mikhailovich Lisitsyn.

Keywords: *K.M. Lisitsyn; field surgery.*

For citation: Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Konstantin Mikhailovich Lisitsyn — an outstanding military field surgeon (to the 100th anniversary of the birth). *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(5–6):400–402. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-400-402

For correspondence: Mikhail M. Knopov — MD, PhD, DSc, prof., e-mail: knopov29@mail.ru

В развитие отечественной военно-полевой хирургии весомый вклад внес один из видных ее представителей, талантливый организатор военно-полевой хирургии, известный общественный деятель, прекрасный педагог, замечательный хирург-клиницист, член-корреспондент РАМН, лауреат Государственной премии СССР, профессор, генерал-лейтенант медицинской службы Константин Михайлович Лисицын. В армии он прошел большой и сложный путь от рядового врача до главного хирурга Министерства обороны СССР.

К.М. Лисицын родился 19 мая 1921 г. в Петрограде в семье видного военного хирурга, профессора Михаила Семеновича Лисицына. В 1940 г. поступил в Военно-морскую медицинскую академию в Ленинграде. В начале июля 1941 г. со всем курсом ушел в составе 4-й морской бригады на Ленинградский фронт. С октября по декабрь того же года участвовал в обороне Ленинграда. Летом 1943 г. служил на Балтийском флоте в должности фельдшера, а в 1944 г. участвовал в десантных операциях на Карельском фронте и был награжден орденом «Красной звезды».

После окончания Военно-морской медицинской академии (1945 г.) в течение 7 лет проходил службу на кораблях и в частях Балтийского флота. В 1952 г. К.М. Лисицын поступил в адъюнктуру при кафедре факультетской хирургии упомянутой академии, руководимой академиком АМН СССР А.В. Мельниковым. В период адъюнктской подготовки он освоил сложные операции на желудке и пищеводе при онкологических заболеваниях, а в 1954 г. защитил кандидатскую диссертацию «Первичный отсроченный шов при огнестрельных ранениях». В дальнейшем свою научную и педагогическую деятельность Константин Михайлович продолжил в должности преподавателя хирургической клиники Военно-морской меди-

цинской академии на базе городской больницы, работавшей преимущественно в режиме оказания скорой медицинской помощи. Самостоятельная практическая работа в качестве хирурга широкого профиля предопределила его успешное становление как военно-полевого хирурга. В 1964 г. он защитил докторскую диссертацию «Сравнительная оценка пересадки костных гомогетеротрансплантатов, длительно хранящихся в стерильном парафине», а в 1966 г. был утвержден в звании профессора.

С 1965 по 1970 г. К.М. Лисицын возглавлял кафедру военно-полевой хирургии Военно-медицинского факультета при Горьковском медицинском институте. Основным направлением научных исследований кафедры он избрал недостаточно изученную к тому времени проблему синдрома длительного сдавления, столь актуальную как для военно-полевой хирургии, так и для медицины катастроф.

В 1970 г. Константин Михайлович был назначен главным хирургом Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского и одновременно заместителем главного хирурга Министерства обороны СССР. Под его руководством и при непосредственном участии в лечебную практику были внедрены реконструктивно-восстановительные операции на аорте и крупных магистральных сосудах, почечных артериях и др.

С 1976 г., после смерти А.А. Вишневского, по 1988 г. К.М. Лисицын был главным хирургом Министерства обороны СССР. На этом ответственном посту он постоянно уделял внимание улучшению организации хирургической помощи в округах, группах войск и на флотах, повышению качества подготовки военных хирургов, внедрению новейших достижений медицинской науки в практику. Весом его вклад в решение вопросов оказания квалифицированной и специализированной хирургической помощи на этапах медицинской эвакуации.

Организаторские способности К.М. Лисицына как военно-полевого хирурга особенно наглядно проявились в период боевых действий в Афганистане. Как главный хирург Министерства обороны СССР он организовал хирургическую помощь раненым в полевых лечебных учреждениях ограниченного контингента советских войск в Афганистане, оказывая практическую и методическую помощь работавшим там хирургам, внедряя современные методы диагностики и лечения боевой хирургической травмы. Часто бывая в полевых лечебных учреждениях, он оперировал тяжелораненых, передавая свой опыт и мастерство хирургам. Многие раненые были благодарны ему за то, что он спас им жизнь.

Впервые в практике отечественной военно-полевой хирургии в Афганистане был применен метод двухэтапного восстановления кровообращения в конечности при ранении магистрального сосуда с использованием эндопротеза. Этот метод позволил почти полностью исключить перевязку сосуда и во много раз сократить число ампутаций конечности.

Богатый опыт хирургов страны, приобретенный в войне в Афганистане, был обобщен и изложен в «Указаниях по военно-полевой хирургии», изданных в 1988 г. под редакцией К.М. Лисицына.

За разработку и внедрение в практику военно-полевой хирургии современных методов реконструктивно-восстановительных операций при огнестрельных ранениях Константин Михайлович был удостоен Государственной премии СССР (1988 г.).

Находясь на посту главного хирурга Министерства обороны СССР, К.М. Лисицын одновременно возглавлял кафедру хирургии военно-медицинского факультета при Центральном институте усовершенствования врачей (1981–1989 гг.).

Результаты научной деятельности К.М. Лисицына нашли отражение более чем в 260 научных работах, в том числе 9 монографиях и учебниках, среди которых учебник «Военно-полевая хирургия» (1982 г., совместно с Ю.Г. Шапошниковым), «Неотложная хирургия органов брюшной полости» (1984 г., совместно с Ю.Г. Шапошниковым), «Атлас огнестрельных ранений» (1986 г.), «Неотложная хирургия при онкологических заболеваниях органов брюшной полости» (1986 г., совместно с А.К. Ревским), «Неотложная абдоминальная хирургия при инфекционных и паразитарных болезнях» (1988 г.), «Организация медицинской помощи пострадавшим с механическими травмами мирного и военного времени» (1994 г., совместно с П.Г. Брюсовым) и др.

Следует отметить, что «Атлас огнестрельных ранений», изданный под редакцией К.М. Лисицына, получил высокую оценку медицинской общественности страны и был удостоен премии имени Н.Н. Бурденко.

Константин Михайлович был прекрасным педагогом. Из молодых врачей он готовил настоящих хирургов. Клиники, которые он возглавлял, как правило, превращались в центры по разработке тех или иных проблем хирургии, и к этой работе он привлекал в основном молодежь. Многие его ученики стали высококвалифицированными специалистами военно-полевой хирургии.

Под руководством К.М. Лисицына подготовлены и защищены 17 кандидатских и 6 докторских диссертаций. Его научные труды и практическая деятельность стали ценным вкладом в становление и развитие науки об оказании помощи раненым на войне. Научные заслуги Константина Михайловича были признаны АМН СССР, избравшей его в 1984 г. своим членом-корреспондентом.

В последние годы жизни К.М. Лисицын работал профессором кафедры военной и экстремальной медицины Российской медицинской академии последипломного образования и кафедры военно-полевой хирургии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации, передавая свой богатый опыт хирурга-клинициста и военно-полевого хирурга врачам хирургического профиля в академии и институте.

К.М. Лисицын являлся членом Международной ассоциации хирургов, Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова, Всероссийского научного общества хирургов, почетным членом Московского хирургического общества. Многие годы он был членом президиума ученых медицинских советов Министерства здравоохранения СССР и Центрального военно-медицинского управле-

Clinical Medicine, Russian journal. 2021;99(5–6)
DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-400-402

ния Министерства обороны СССР, председателем комитета по хирургии при ученом медицинском совете Министерства здравоохранения СССР, членом редколлегий журнала «Хирургия» и «Военно-медицинского журнала».

Боевой и трудовой путь Константина Михайловича отмечен орденами Ленина, Отечественной войны I степени, Красной Звезды (двумя), «За службу Родине в Вооруженных Силах СССР» III степени и 24 медалями, в том числе медалью «За боевые заслуги», а также наградами других государств.

К.М. Лисицын умер 10 сентября 2016 г.

Человек высокой культуры, исключительно целеустремленный и неутомимый, новатор военно-полевой хирургии и талантливый организатор, К.М. Лисицын был удивительно доброжелателен и доступен для всех, кто его окружал. Его жизнь и деятельность — прекрасный образец самоотверженного служения Родине.

Рецензия

© ЗАСЛАВСКАЯ Р.М., 2021

БРОДСКИЙ В.Я. ОКОЛОЧАСОВЫЕ СИГНАЛЫ, МЕТАБОЛИЗМ, ФУНКЦИИ, ПРЯМЫЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
(Москва: Изд-во Научный мир, 368 с.)

В монографии В.Я. Бродского представлены материалы многолетних исследований автора, посвященные околочасовым (ультрадианным) ритмам, их распространенности, природе, значимости в биологи и физиологии.

В части, посвященной экспериментальным данным, рассмотрены вопросы, касающиеся синтеза белка и массы клеток, активности ферментов, концентрации АТФ, уровня pH, процесса дыхания бактериальных клеток и клеток млекопитающих. Большой интерес представляет раздел монографии, в котором описаны интегральные ритмы дыхания человека, пульса и поведения. Особое значение автор придает фрактальной природе ритмов, в частности околочасовых ритмов, тесно связанной с теорией «хаоса». На этом фоне важным фрагментом исследований является разработанная автором модель для изучения механизмов прямых межклеточных взаимодействий.

В монографии проведен анализ сигнальных факторов — ганглиозидов, нейротрансмиттеров крови, пептидов. Особый интерес представляет обоснование автором значимости синхронизации популяции (пула) клеток, формирующих околочасовые ритмы с выраженной амплитудой, что не наблюдается при отсутствии синдрома синхронизации. Несомненно значимым является доказательство того, что все биологические ритмы нерегулярны, особенно околочасовые, периоды которых хаотически варьируют от 20 до 120 минут.

Ссылаясь на работы ряда авторов, Бродский обосновывает влияние окислительно-восстановительных процессов на синхронность колебаний дыхания в популяциях одноклеточных объектов. Им обнаружен околочасовой ритм глутатиона — мощного антиоксиданта, сероводорода, ацетатальдегида. По данным автора, нейротрансмиттеры крови, включая серотонин и его производное мелатонин, являются эффективными синхронизаторами клеточных популяций млекопитающих.

В работе отмечается широкое распространение околочасовых ритмов — от бактерий до клеток млекопитающих. Это справедливо для частот колебаний белкового метаболизма, включая массу клеток и активность ферментов, а также размеров клеток и их энергетику. Нарушения околочасового ритма некоторых гормонов сопровождает ряд болезней человека, в том числе психические болезни или депрессию. Подвержены изменениям периоды и амплитуды ритмов кортизола, АКТГ. Изменения ритмов бета-клеток поджелудочной железы — один из признаков диабета, нарушения метаболизма глюкозы. Интерес вызывает обнаружение во внеклеточной жидкости 60-минутного ритма кортикостерона из надпочечников и 50–80-минутного ритма АКТГ. Автор приводит примеры как клеточного, так и органного ритма и уровней регуляций АКТГ, кортизола, гормона роста, инсулина и глюкагона.

Известно, что развитие органов-продуцентов гормонов определяется генетическими программами. У некоторых гормонов выражен и суточный ритм и тогда амплитуда околочасовых ритмов выше в определенное время суток. Интерес вызывает положение об обоснованности как геномных, так и негеномных регуляций производства гормонов. Так же как исследования дыхания клеток, метаболизма белка, активности ферментов, определение внутриклеточного pH показали, что околочасовые ритмы являются одним из механизмов поддержания надежности клеточных функций. Околочасовой ритм синтеза белка нежестко связан с ритмом АТФ.

Значимой представляется идея об околочасовых ритмах как фракталах, имманентных хаотических колебаниях свойств клетки, не регулируемых извне, но способных перенастраивать средний свой уровень и набор частот в ответ на внешние влияния. Особенно интересен для биологии так называемый «детерминированный», неслучайный хаос, фракталы. Основной признак фракталов — подобие частот разного диапазона или временного масштаба друг другу: самоподобие, независимость от масштаба. Среди описанных примеров фракталов — кровеносная и нервная системы или форма молекулы ДНК или белка. Фрактальной структуре свойственны основные характеристики околочасовых внутриклеточных и органных ритмов: значительная вариабельность, детерминированность и устойчивость к внешним воздействиям. На основе изучения природы околочасовых ритмов автор выдвигает положение об эндогенности околочасовых ритмов, что обосновывает и их фрактальная природа.

Многие наблюдения ритмической активности сосудистой и нервной систем позволили прийти к выводу о том, что «резерв частот», «гибкость функций» — общий признак здоровья, тогда как стабилизация является показателем неблагополучия или даже патологии, обозначаемой как «динамическая болезнь». Норадреналин и серотонин, циркулирующие в крови млекопитающих, оказались активными синхронизаторами различных

функций. Серотонин (5-гидроокситриптамин, 5-НТ) — продукт двух ферментативных превращений аминокислоты триптофана. Для рассмотрения клинических аспектов роли серотонина существенным фрагментом работы является изложение литературных данных о продукции серотонина вне эпифиза в энтерохроматофильных клетках кишечника, откуда он выделяется в кровь, где хранится в ретикулоцитах. Автор упоминает о важных свойствах серотонина и его влиянии на настроение, поведение, агрессивность, внимание, память. Дефицит серотонина является одной из причин внезапной смерти. В то же время избыток серотонина может привести к фиброзу сердечных клапанов. В монографии обсуждается вовлеченность серотонина в развитие таких патологических процессов, как мигрень, депрессия, шизофрения, болезнь Альцгеймера, заболевания сердечно-сосудистой системы. Уже известны лекарства, содержащие агонисты и антагонисты серотонина. В желудочно-кишечном тракте серотонин и мелатонин действуют как единая система, заменяя друг друга. Нейротрансмиттеры крови, включая серотонин и его производное мелатонин, являются эффективными синхронизаторами клеточных популяций млекопитающих.

Мелатонин — N-ацетил-5-метоксисеротонин — может рассматриваться вместе с ненервными трансмиттерами. Он обладает широким спектром биологической активности, являясь активным фактором онтогенеза. Известно его использование в клинических условиях при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, патологии желудочно-кишечного тракта, нервных и психических расстройствах, бессоннице, при перелетах в широтных направлениях. У млекопитающих он синтезируется в эпифизе, а также в сетчатке глаза, кишечнике, тучных клетках, эозинофилах, тимусе, яичниках. Мелатонин проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер. Известны специфические рецепторы мелатонина как в клетках, так и на их мембранах. Установлены возможности воздействия мелатонина на функцию памяти при старении. Являясь мощным антиоксидантом, мелатонин способен быть организатором цитоскелета и модулятором обмена кальция.

Понятие гомеостаза все более дополняется фактами гомеодинамики поддержания оптимального уровня признака путем выбора оптимальной частоты ритма из набора частот. В заключение автор приходит к выводу о том, что клеточные ритмы — одна из основ метаболизма, фундаментальное свойство клеток, отражение обратных связей в биохимических процессах. В этом их отличие от суточных ритмов, навязанных организмам природой, создавшей специальные «дневные» гены.

Выявление механизмов синхронизации стало инструментом изучения прямого общения клеток. Экспериментально обоснована значимость связей клеток внутри популяции в организмах с развитой нервной и гормональной системами. Автор показал возможность сохранения клетками синхронизирующего их сигнала в течение нескольких дней.

Интерес представляет раздел монографии, посвященный сигнальным факторам прямых межклеточных взаимодействий. Более короткие, чем околосуточные, ритмы обнаружены в ритмах ферментов млекопитающих. Значимость пионерских исследований колебаний активности ферментов заключается в самой широте объектов исследования как самих ферментов (лататдегидрогеназы, гексогеназы, альдолазы, протенинфосфатазы, фермента дефосфорилирования белков), так и клеток — от бактерий до разных клеточных линий млекопитающих: нормальных и трансформированных.

Резюмируя изложенные данные автора и литературные обобщения, можно прийти к заключению о капитальном фундаментальном труде В.Я. Бродского, освещающего современные представления о малоизученных околочасовых ритмах, их фрактальной природе, механизмах их взаимодействия, что вносит огромный вклад в сложные проблемы современной биологии и медицины

Заславская Р.М., д-р мед. наук, профессор

К статье В.Г. Черных и соавт.

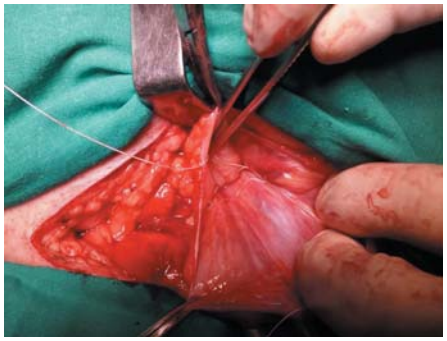


Рис. 1. Наложен кисетный шов на шейку грыжевого мешка

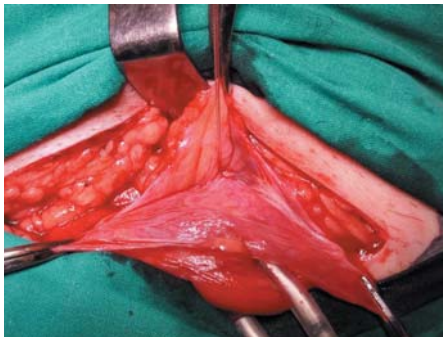


Рис. 2. Из грыжевого мешка выкроен несвободный лоскут брюшины

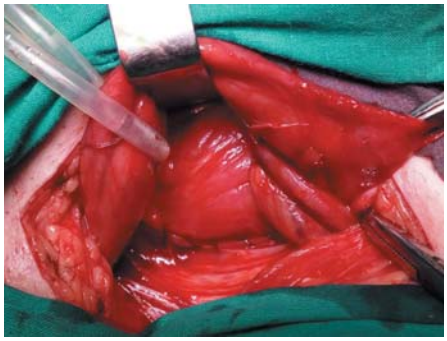


Рис. 3. Ушит дефект поперечной фасции

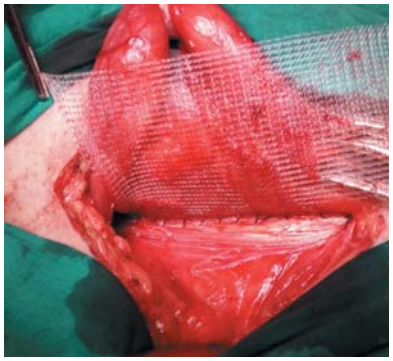


Рис. 4. Фиксирован нижний край трансплантата

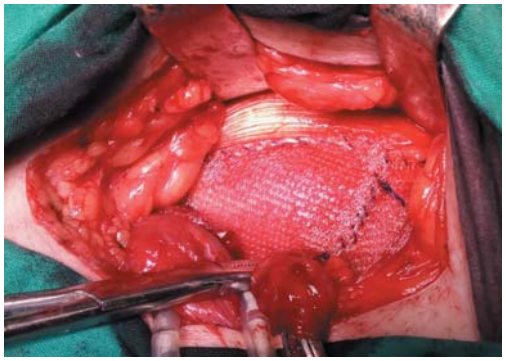


Рис. 5. Фиксирован верхний край трансплантата

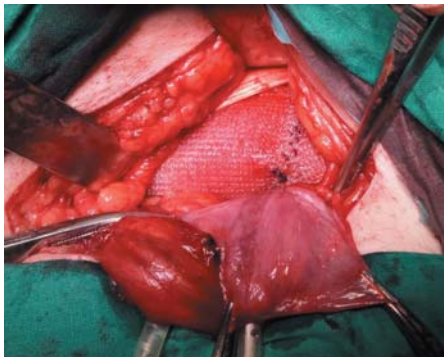


Рис. 6. Лоскут грыжевого мешка подготовлен к фиксации

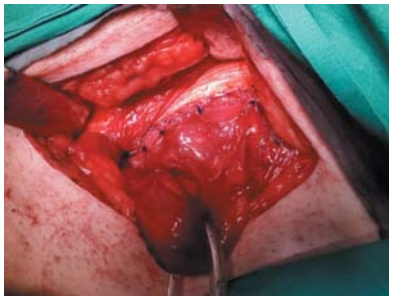


Рис. 7. Лоскут брюшины фиксирован к трансплантату