

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)

**9–10**

**Том 99**

**2021**



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](http://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](http://www.elibrary.ru)

через Интернет:

[www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru), [www.akc.ru](http://www.akc.ru)

Формат 60 × 88½.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2021

Том 99, № 9–10

## 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.Ш. 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)

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

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](http://www.clinmedjournal.com)

Editorial office:  
*O.A. Platova*  
e-mail: [klin.med@mail.ru](mailto:klin.med@mail.ru)

Subscription via the Internet:  
[www.akc.ru](http://www.akc.ru), [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

Subscription to the electronic  
version of the journal:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

# KLINICHESKAYA MEDITSINA

## CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2021

Volume 99, № 9–10

### 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.Sh. 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')

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****Обзоры и лекции**

*Чепурная А.Н.* Кардиомиопатии. Факторы риска. Современное представление

501

*Шульпекова Н.В., Белая Ж.Е., Галстян Г.Р.* Роль витамина В<sub>12</sub> в физиологии и при эндокринопатиях

509

*Бондаренко Т.Е., Хохлова З.А., Кудашева С.В., Этенко Д.А., Семенов В.А.* Особенности лихорадочных состояний при инфекционных заболеваниях, передающихся при укусах клещей

521

**Оригинальные исследования**

*Левин В.И., Овчинников Ю.В., Нугаева Н.Р., Толстикова А.А.* Автоматизированный электрокардиографический диагноз при инфаркте миокарда

531

*Нагибина М.В., Сычева А.С., Кошелев И.А., Малавина М.А., Солодов А.А., Кебина А.Л., Григорьева Е.В., Семенякин И.В., Левченко О.В., Янушевич О.О.* Спонтанные гематомы при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение

540

*Пономарева Е.Ю., Куницына М.А.* Инфекционный эндокардит у пациентов с сахарным диабетом

548

**История медицины**

*Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А.* Первая академическая терапевтическая клиника проф. Петера Франка

554

*Кнопов М.Ш., Бокарев И.Н.* Переливание крови на фронтах Великой Отечественной войны

558

*Сарманаев С.Х., Симоненко В.Б.* Сто лет медицинской токсикологии (1920–2020)

562

*Абашин В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А.* Предания Выборгской стороны

569

*Комаров Р.Н., Кузнецов Н.А.* 175 лет кафедре факультетской хирургии и клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

576

*Бокарев И.Н.* Вадим Семенович Смоленский (к 100-летию со дня рождения)

583

**Reviews and lectures**

*Chepurная A.N.* Cardiomyopathy. Risk factors. Modern representations

*Shulpekova N.V., Belaya Zh.E., Galstyan G.R.* Actualization of the role of Vitamin B<sub>12</sub> in physiology and endocrine disorders

*Bondarenko T.E., Khokhlova Z.A., Kudasheva S.V., Etenko D.A., Semyonov V.A.* Characteristic features of febrile states in infectious diseases transmitted by tick bites

**Original investigations**

*Levin V.I., Ovchinnikov Yu.V., Nugaeva N.R., Tolstikhina A.A.* Automated electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction

*Nagibina M.V., Sycheva A.S., Koshelev I.A., Malyavina M.A., Solodov A.A., Kebina A.L., Grigorieva E.V., Semeniakin I.V., Levchenko O.V., Yanushevich O.O.* Spontaneous hematomas in COVID-19: causes, clinic, diagnosis and treatment

*Ponomareva E.Yu., Kunitsyna M.A.* Infective endocarditis in patients with diabetes

**History of medicine**

*Simonenko V.B., Abashin V.G., Dulin P.A.* The first academic clinic of professor Peter Frank

*Knopov M.Sh., Bokarev I.N.* Blood transfusion on the fronts of the Great Patriotic War

*Sarmanaev S.Kh., Simonenko V.B.* Centenary of medical toxicology (1920–2020)

*Abashin V.G., Simonenko V.B., Dulin P.A.* Legends of the Vyborg Side

*Komarov R.N., Kuznetsov N.A.* 175 years of the Faculty Surgery Department and N.N. Burdenko Faculty Surgery Clinic of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

*Bokarev I.N.* Vadim Semenovich Smolensky (on the 100<sup>th</sup> anniversary of his birth)

*Бокарев И.Н.* Владимир Иванович Маколкин (к 90-летию со дня рождения)

585

*Bokarev I.N.* Vladimir Ivanovich Makolkin (on the 90<sup>th</sup> anniversary of his birth)

## Некролог

## Obituary

Памяти Александра Павловича Медведева

587

In memory of Alexander Pavlovich Medvedev

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

## Обзоры и лекции

© ЧЕПУРНАЯ А.Н., 2021

*Чепурная А.Н.*

### КАРДИОМИОПАТИЯ. ФАКТОРЫ РИСКА. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Уфа, Россия  
ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, 450005, Уфа, Россия

*Статья представляет собой обзор литературы, в котором рассматриваются вопросы классификации, этиологии, патогенеза и факторов риска и диагностики кардиомиопатий. Наличие кардиомиопатии всегда означает тяжелый жизненный прогноз у больных, что определяет социальную значимость проблемы данной патологии, являющейся причиной инвалидизации и смертности пациентов самого трудоспособного возраста.*

**Ключевые слова:** кардиомиопатия; этиология; патогенез и факторы риска.

**Для цитирования:** Чепурная А.Н. Кардиомиопатии. Факторы риска. Современные представления. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):501–508. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-501-508>

**Для корреспонденции:** Чепурная Анна Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии; e-mail: [an7521@mail.ru](mailto:an7521@mail.ru)

*Chepurная A.N.*

### CARDIOMYOPATHY. RISK FACTORS. MODERN REPRESENTATION

Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Russia  
Republican Clinical Hospital named after Kuvatov G.G., 450005, Ufa, Russia

*The article is a review of the literature, which deals with the classification, etiology, pathogenesis and risk factors of cardiomyopathies, analyzes the results of diagnostics with the use of modern technologies. The presence of cardiomyopathy always means a difficult life prognosis in patients. It determines the social significance of the problem connected with this pathology, which is the cause of disability and mortality of most active working age patients.*

**Key words:** cardiomyopathy; etiology; pathogenesis and risk factors.

**For citation:** Chepurная A.N. Cardiomyopathy. Risk factors. Modern representation. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):501–508. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-501-508>

**For correspondence:** Anna N. Chepurная — MD, PhD; e-mail: [an7521@mail.ru](mailto:an7521@mail.ru)

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 28.07.2021

Кардиомиопатия (КМП) — группа гетерогенных заболеваний, характеризующаяся патологией миокарда с его структурными и/или функциональными нарушениями, не обусловленная ишемической болезнью сердца, гипертонией, клапанными пороками и врожденными заболеваниями.

В переводе с греческого обозначает «болезнь мышц сердца» — это группа болезней сердца, в основе которых лежит первичное преимущественное поражение миокарда неизвестной или неясной этиологии («первичная хроническая миокардиальная болезнь»), объединенных по определенным клинико-анатомическим признакам: наличию кардиомиопатии, сердечной недостаточности, склонности к нарушениям ритма сердца, тромбоэмболическим осложнениям и частому фатальному исходу в виде внезапной сердечной смерти. Термин КМП впервые предложил W. Bridgen в 1957 г. [1]. Большой вклад в рассмотрение проблемы КМП внес J.F. Goodwin в 1985 г. Он дал следующее определение КМП: острое,

подострое или хроническое поражение мышцы сердца неизвестной или неясной этиологии, часто с вовлечением эндокарда или перикарда, которое не является следствием структурной деформации сердца, гипертонии (системной или легочной) или коронарного атеросклероза. J.F. Goodwin выделил три группы КМП: застойную — дилатационную (ДКМП), гипертрофическую (ГКМП) и рестриктивную (РКМП) [1].

В 1995 г. группой экспертов ВОЗ была предложена классификация кардиомиопатий (*Report of the 1995 WHO/ISFG Task Force on the Definition and classification of cardiomyopathy*), существенно расширившая трактовку понятия «кардиомиопатии».

Классификация ВОЗ 1995 выделила 4 формы, которые и считаются основными:

- дилатационная кардиомиопатия;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- рестриктивная кардиомиопатия;
- аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка.

Прочие КМП — ишемическая, клапанная, гипертензивная, воспалительная (идиопатическая, аутоиммунная, инфекционная), метаболическая (эндокринная и др.) и т.д. по классификации ВОЗ 1996 — уже носят вторичный характер (специфические).

В классификацию был введен ряд новых нозологических особенностей. Впервые была выделена аритмогенная КМП правого желудочка и расширены подраздел неклассифицированных КМП и группы специфических КМП, в которые вошли ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), клапанная, гипертензивная, перипортальная КМП.

Диагноз КМП группируется в зависимости от морфологического и функционального фенотипа в случаях дилатации и нарушения функции левого желудочка.

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) — заболевание миокарда, характеризующееся увеличением размеров полостей сердца и клинической симптоматикой ХСН, обусловленных атеросклеротическим поражением коронарных артерий, и являющееся одним из конечных этапов сердечно-сосудистого континуума. Ишемическое ремоделирование левого желудочка сердца включает в себя ряд последовательных процессов, возникающих в результате перенесенного инфаркта миокарда. Эти процессы приводят к прогрессирующему увеличению массы миокарда, дилатации полостей и изменению геометрических параметров желудочков.

Гипертрофическая КМП (ГКМП) относится к заболеваниям неизвестной этиологии, может быть идентифицируема мутациями в локусах генов, контролирующих структуру и функцию сокращения белков миокарда. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу.

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) — это первичное или вторичное поражение сердца, при котором ведущим механизмом развития является нарушение диастолической функции желудочков. При этой патологии сердечная недостаточность (СН) развивается без увеличения объема желудочков в связи с нарушением диастолической функции.

Дилатационная кардиомиопатия рассматривается как клинический синдром, который требует нозологической диагностики с использованием биопсии, позволяющей предложить конкретные подходы к лечению с учетом клинических особенностей и результатов исследования.

Можно сказать, что классификаций много, но до сих пор нет единства, а список заболеваний, вызывающих КМП, остается неполным.

КМП поражает лиц самого трудоспособного возраста, является причиной инвалидизации и смертности больных молодого возраста и ранним предиктором смерти и хронической недостаточности (ХСН) — всегда означает тяжелый жизненный прогноз, что определяет социальную значимость проблемы КМП во всех странах мира [2]. В настоящее время терапия КМП сводится к лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Причиной КМП могут быть кардиотропные вирусы, которые играют значительную роль в патогенезе КМП [3]. В настоящее время известно, что за неясной этиологией

КМП кроются многочисленные труднораспознаваемые миокардиты [4], мутации генов *PY*, *446K* гена *SCNSA* [5], семейные, генетически обусловленные формы КМП [6], воспалительные реакции, приводящие в итоге к формированию ДКМП [7]. Дилатация камер сердца может являться следствием дефектов гена ламина (LMNA), кодирующего белки-модификаторы, что приводит к нарушениям ритма сердца, проводимости, патологии миокарда, обуславливающим тяжелое течение заболевания [8]. Негативное влияние на сердечно-сосудистую систему могут оказывать лечебные препараты, которые применяются без тщательного внимания к их отрицательному действию и показаниям к применению [9]. Особое внимание необходимо оказывать своевременной диагностике, лечению миокардитов, исполнению правил ведения больных миокардитами с учетом рекомендаций национального руководства [10].

Миокардиты до сих пор привлекают внимание ученых из-за наличия их многочисленных ассоциативных связей с другими заболеваниями, приводящими к диастолической дисфункции сердца [11, 12]. Исследователи считают, что причиной кардиомиопатий является хроническое воспаление, поэтому очень важна своевременная диагностика кардиомиопатий еще на стадии диастолической дисфункции, что позволит избежать тяжелых осложнений и формирования ХСН. В настоящее время доказана значимость анемии в патогенезе острой и хронической сердечной недостаточности при КМП [13, 14]. Есть доказательства, что чрезмерная физическая нагрузка на левый желудочек формирует диссинхронизацию сердца [15].

В настоящее время уже доказано дозозависимое влияние  $\beta$ -блокаторов на частоту смертельных исходов у больных ХСН II–III функционального класса (NYHA). Получены доказательства о значении нарушений функции почек в патогенезе ХСН и их ассоциативной связи с функцией сердца, при этом своевременная диагностика этих нарушений позволяет уменьшить их отрицательное влияние на функции сердца [16].

В настоящее время наблюдается увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин в Российской Федерации, что подтверждает важность продолжения исследований в этом направлении [17]. Актуальным является изучение особенностей атеротромботической болезни при заболеваниях сердца [18]. До сих пор имеются разногласия по этиопатогенезу ИКМП из-за отсутствия четких диагностических критериев и единства терминологии. Обсуждаются вопросы лечения сердечной недостаточности, обусловленной аритмогенной кардиомиопатией у больных с непрерывно рецидивирующей тахикардией Кюммеля с левосторонней локализацией добавочного пути.

Терапия кардиомиопатий в настоящее время включает, как правило, только лечение на стадии ХСН III–IV ФК, когда уже очевиден неблагоприятный жизненный прогноз у пациентов с аритмогенной КМП. Терапия таких больных сводится к лечению ХСН, тахикардий на стадии аритмогенных осложнений, трансплантации сердца [19].

По результатам проведенных в настоящее время исследований стало известно, что применение многих препаратов для лечения онкологических заболеваний оказывает негативное влияние на пациентов с КМП и может быть причиной необратимых осложнений, приводящих к смерти [20, 21].

Сравнительная характеристика иммунокомпетентных клеток крови больных ДКМП и алкогольной КМП, неалкогольной КМП ишемического типа показала влияние алкоголя на иммунную систему, в частности на иммунокомпетентные клетки классов Тх1, Тх2, Тх17 у больных алкогольной КМП [22].

Нарушения баланса полиморфизма апоптического протеина увеличивают риск отрицательного его влияния на течение хронической сердечной недостаточности [23]. Установлено, что нарушения полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы являются значимым фактором риска у детей с сердечной недостаточностью различных этнических групп [24]. Полиморфизм генов бета-адренергических рецепторов значительно ухудшает прогноз заболевания КМП [25]. У пациентов с полиморфизмом генов *The251A>T*, генов интерлейкина-8 наблюдается более тяжелое течение осложнений атеросклеротического поражения сосудов [26–28].

Большое значение в патогенезе ДКМП имеет синдром Takotsubo. Вследствие транзиторных или длительных стрессовых реакций у больных развивается кардиомиопатия Takotsubo, обусловленная транзиторным катехоламинергическим оглушением. Развивается шарообразное (баллонное) расширение верхушки левого желудочка, ампульная (аморфороподобная) КМП, синдром «разбитого сердца» и транзиторной дисфункции левого желудочка. Клиническая картина острой фазы синдрома Takotsubo неотличима от острого коронарного синдрома. Характерна манифестация признаков острой сердечной недостаточности на фоне жизнеугрожающих нарушений ритма, острой митральной недостаточности с грубым систолическим шумом на проекции аорты, острой обструкции выносящего тракта левого желудочка. Это заболевание может быть причиной внезапной смерти [29].

В настоящее время интерес исследователей привлекает КМП, вопросы их эпидемиологии, номенклатуры, генетики, патофизиологии, вариантов течения и дифференциального диагноза [30].

В соответствии с современной классификацией КМП (WHO, 1995) выделяют:

Первичные кардиомиопатии:

- дилатационная кардиомиопатия (ДКМП);
- гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП);
- рестриктивная кардиомиопатия (РКМП);
- аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ);
- недифференцируемые кардиомиопатии.

Специфические кардиомиопатии (ассоциированные со специфическим системным или несистемным заболеванием):

- ишемическая КМП;
- клапанная КМП;

- гипертензивная КМП;
- воспалительная (инфекционного и аутоиммунного генеза);
- метаболическая (гипо/гипертиреоз, акромегалия, феохромоцитома, СД, болезни накопления, гемохроматоз, дефицит факторов питания, электролитный дисбаланс);
- КМП при системных заболеваниях соединительной ткани;
- КМП при нейромышечных заболеваниях;
- токсические КМП;
- послеродовая КМП.

Таким образом, первичные кардиомиопатии могут быть следствием генетических аномалий [31, 32], а вторичные кардиомиопатии могут развиваться при любых хронических заболеваниях, таких как амилоидоз, ревматоидный артрит, туберкулез, эндокардиальные заболевания, врожденные миодистрофии, нарушении питания, которые могут сформировать дилатацию желудочков и сердечную недостаточность [33].

В разряд специфических КМП включены ИКМП, ГКМП, ДКМП и РКМП. Специфические КМП диагностируются при мышечных дистрофиях, токсических воздействиях, анемиях, перипортальных нарушениях, хронических воспалительных процессах и гипертонии [34]. В группу первичных кардиомиопатий вошли ДКМП, аритмогенная КМП, неклассифицированные КМП, кардиомиопатии при анемии.

У больных железодефицитной анемией (ЖДА) тяжелой степени длительностью от 3 до 8 лет при снижении гемоглобина ниже 70 г/л, содержания гемоглобина в одном эритроците, массы эритроцитов формируется увеличение ударного объема, минутного объема, ударного индекса, систолического индекса, снижение общего периферического сопротивления, удельного периферического сопротивления, снижение парциального давления кислорода в тканях, формируется гемическая КМП.

Гемическая кардиомиопатия — это клинический синдром с диастолической и систолической дисфункцией гиперкинетического типа при сохранной фракции выброса как результат ремоделирования сердечно-сосудистой системы в условиях генерализованной тканевой гипоксии у больных ЖДА [35].

В патогенезе кардиомиопатий значительную роль играют и другие гематологические ассоциации. Известно, что гранулоциты, макрофаги (моноциты) выполняют свою роль при деструкции микробных объектов. Хемотаксическая их активность определяет качество фагоцитоза микробов. Макрофагальный (моноцитарный) потенциал выполняет функцию фагоцитоза и освобождения организма от чужеродных антигенов, а хемотаксическая их активность определяет силу фагоцитоза микробов [36]. Целлюлярный метаболизм и аутофагия обеспечивают контроль за восстановлением сигнализации и при заболеваниях [37]. Контроль за массой базофилов при аллергии и воспалении в настоящее время является ведущей концепцией при хронических заболеваниях. Базофилы (тучные клетки) участвуют в выработке гепарина

и образования гистамина. Совместно с базофилами «работают» эозинофилы. Эозинофильные гранулы выполняют противостафилококковую функцию и накапливаются по периферии воспалительного очага путем хемотаксиса, активно участвуют в поддержании гомеостаза и качества иммунного конечного ответа. При васкулярной дисфункции эозинофилы выполняют свои задачи всегда с участием базофилов (тучных клеток), макрофагов, лимфоцитов, комплемента [38]. Активированные нейтрофилы ассоциируются с нарушением баланса окислительной и антиокислительных систем. Вирусные повреждения миокарда всегда нарушают функции иммунной системы у больных алкогольной и ишемической КМП. Положительные эффекты при ДКМП можно получить от терапии, направленной на иммунные индукторы и эффекторные клетки T<sub>H</sub>17, характерные для воспаления. При ИБС более целесообразна терапия, мишенями которой являются индукторы T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2 типа воспаления. Патологическими причинами при ДКМП алкогольного генеза являются наличие хронического воспалительного окислительного клеточного процесса, нарушение уровня норадреналина и кальциевого гомеостаза [39].

Данные исследований свидетельствуют о значении вирусов в патогенезе КМП. Вирусы приводят к развитию различных клинических вариантов течения миокардита. Тяжесть вирусного поражения определяется степенью обсеменения вирусными частицами тканей миокарда и степенью разрушения кардиомиоцитов. Вирусные миокардиты протекают тяжело, поражают иммунную систему, являются причиной сердечной недостаточности с умеренной дилатацией полостей сердца и сопровождаются высокой летальностью. Процесс может быть обратим при своевременной противовирусной терапии с учетом вирусно-иммунных механизмов. При таких миокардитах определяются аденовирусы, цитомегаловирусы, вирусы герпеса, гепатита, иммунодефицита человека и др. Они вызывают повреждения кардиомиоцитов и нарушают реакцию иммунной системы [40].

Диапазон инфекций для возникновения миокардитов неограничен. Помимо вирусов, это могут быть дифтерийная палочка, бруцелла, гонококк, легионелла, менингококк, пневмококк, хламидия, стафилококк, грибы, спирохеты и др.

Есть данные о сочетании сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Причем онкологическое заболевание может быть в состоянии ремиссии, но повторные курсы химиотерапии оказывают выраженный кардиотоксический эффект. Поэтому необходимо искать прогностические методы определения кардиотоксичности еще на ранних стадиях лечения больных [41–45].

В настоящее время ожирение рассматривается как фактор риска развития ряда хронических заболеваний. Однако само по себе наличие ожирения без учета других заболеваний, этнических особенностей, строения тела, биологической характеристики жировой ткани не является критерием тяжести течения и исхода заболеваний. В настоящее время отсутствуют убедительные доказа-

тельства, что снижение ИМТ улучшает выживаемость больных. Анализ показал, что более высокая смертность наблюдается у больных с пониженным МРТ. В настоящее время жировую ткань рассматривают как эндокринный орган, осуществляющий взаимодействие с жизненно важными органами и тканями, такими как мозг, печень, скелетные мышцы, сердце, кровеносные сосуды. Качество жировой ткани важно не менее, чем ее количество, в определении общего состояния здоровья и риска избыточной массы тела [46–49]. Необходимо проводить оценку ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической недостаточностью и метаболическим синдромом [50].

Следует подчеркнуть патогенетическую значимость сахарного диабета в развитии гипертонии, увеличении массы сердца, нарушениях диастолической функции и ритма сердца, диабетической КМП [51]. Признаки сахарного диабета часто имеют место у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией [52, 53].

Семейные дилатационные кардиомиопатии связаны с наличием дефектов и мутаций генов [54]. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием позволяет выявить очаги и процент пораженного миокарда [55]. Данные исследований подтверждают, что первичные ДКМП могут быть обусловлены мутациями генов, контролирующих синтез саркомерных белков цитоскелета, ядерной оболочки, белков ангиотензинпревращающего фермента [56, 57].

До сих пор вполне ясна роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в различных стадиях воспаления у больных КМП. Анализ результатов исследований показал, что нарушение цитокинового контроля при ДКМП, ИКМП и атеросклерозе играет значимую роль в патогенезе этих заболеваний [58, 59].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — заболевание миокарда с асимметричной или симметричной гипертрофией миокарда левого желудочка с обязательным вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки. Установлено наличие различных морфологических вариантов ГКМП. Это непропорциональная гипертрофия межжелудочковой перегородки с обструкцией выносящего тракта левого желудочка и утолщением эндокарда, асимметричной гипертрофией перегородки без изменения аортального и митрального клапанов и без обструкции выводящих трактов. Верхушечная ГКМП с ограничением зоны гипертрофии и симметричная ГКМП с концентрической гипертрофией левого желудочка [60]. Распространенная асимметричная гипертрофия левого желудочка с уменьшением подвижности задней стенки и дилатацией левого желудочка является проявлением ГКМП [61]. Развитие терминальной стадии болезни у пациентов с ГКМП сходно с таковой при ДКМП с фракцией выброса менее 45% [62]. ГКМП считается одним из самых частых иммунообусловленных заболеваний миокарда, поэтому в настоящее время уделяется большое внимание методам лечения ГКМП с применением новых препаратов [63]. В настоящее время

мя известно, что у больных ГКМП 30% кардиомиоцитов с генетическими дефектами. ГКМП связана с полиморфизмом генов сакромерных белков с нарушением сократительной функции саркомера и мутацией цепи генов таких белков,  $\beta$ -лимфоцитов, тропонинов, легких и тяжелых цепей миозина, генов кальциевых каналов, митохондриальной ДНК, тропомиозина и дистрофина [64].

Большое значение в патогенезе КМП отводится артериальной гипертензии и абдоминальному ожирению. Эти факторы риска сопровождаются изменениями сосудов, увеличением их жесткости, поэтому возникла необходимость тщательной диагностики и оценки жесткости сосудов. Радионуклидная диагностика, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная томография позволяют своевременно выявить признаки КМП [65]. Следует обращать внимание на особенности ЭКГ, зафиксированы случаи проходящей депрессии сегмента *ST* у пациентов с отсутствием коронарного атеросклероза. Коронарография подтверждает сочетание ГКМП с редкой аномалией отхождения коронарных артерий [66]. Разнообразие фенотипических особенностей у больных ГКМП обусловлено мутациями генов, кодирующих белки саркомера, и модификаторами ренин-альдостероновой системы, являющимися носителями неблагоприятных генотипов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензина I (АТI), ангиотензина II (АТII), гена химазы (СМА I). Такие мутации являются важным неблагоприятным фактором при ГКМП [67–69].

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) характеризуется аномалией диастолической функции вследствие нарушенного наполнения желудочков, увеличением конечного диастолического давления (КДД) в желудочках и дилатацией предсердий. РКМП является не самостоятельным заболеванием, а, скорее, описательно-морфологическим термином, характеризующим множество возможных патологических состояний с поражением миокарда в качестве ведущего симптома. Клиническое течение РКМП складывается из системных проявлений основного заболевания и признаков лево-, правожелудочковой или бивентрикулярной диастолической ХСН. У больных развиваются акроцианоз, набухание шейных вен, выраженные отеки, гепатомегалия, анасарка. Характерно увеличение относительной тупости сердца вправо за счет дилатации правого желудочка. Аускультативно наблюдается ослабление I и II тонов сердца, которые выслушиваются слева от грудины в 4–5-м межреберьях, III патологический тон сердца и систолический шум. Изменения ЭКГ неспецифические: наблюдается низкий вольтаж, увеличение предсердий (P-mitrale и P-pulmonale). Гемодинамическими и морфологическими признаками являются ригидность миокарда, эндокарда, нарушение диастолической функции ЛЖ и ПЖ, уменьшение размеров полостей желудочков, дилатация предсердий, застойная правожелудочковая ХСН и образование внутрисердечных тромбов.

Частота идиопатических РКМП, обусловленных мутациями генов, кодирующих выработку белков кардиомиоцита, среди других КМП составляет 2–5%. 30% слу-

чаев РКМП носит наследственный характер. У родственников первой линии родства выявляются признаки наследственной патологии РКМП, ДКМП, ГКМП [70].

Есть данные исследователей о гиперэозинофильном синдроме при РКМП. В основе эозинофильного синдрома Леффлера лежит инфильтрация и деградация эозинофилов. Патогенетическую роль играет воспалительный синдром, приводящий к формированию пристеночных тромбов, что способствует развитию ригидности миокарда и рестриктивного процесса. Повышается внутрижелудочковое давление, увеличиваются предсердия, развиваются фиброз эндокарда, митральная трикуспидальная недостаточность сердца, тромбоэмболии и нарушается функция почек [71].

Выявление особенностей аллельных вариантов гена *NDS* у больных с нарушением ритма, полиморфизма гена  $\alpha$ -2- $\beta$ , адренергических и эндотелиальных особенностей ДКМП и ИКМП позволяет определить генез фибрилляции [72, 73].

Фактором риска повторных тромботических осложнений является отсутствие эффекта антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме. Поэтому своевременное определение времени свертывания крови представляет собой количественный простой метод оценки состояния системы гемостаза и функции тромбоцитов. Важным маркером эффективности проводимого лечения являются показатели агрегационной активности тромбоцитов и ее корреляция с расчетным риском летального исхода у больных ИКМП при остром коронарном синдроме. Индуцированное аденозиндифосфатом время свертывания крови можно считать индикатором риска развития повторных тромботических осложнений и эффективности антитромботической терапии [74].

Исследователи подчеркивают патогенетическую роль нарушений гемостаза в формировании тромбообразования, его значимость в предсказании прогноза у больных КМП, ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [75–77].

Известно, что у пациентов с КМП возникновение анемии ухудшает прогноз. В настоящее время известно, что снижение уровня гемоглобина ниже 13,0 г/дл у мужчин и 12,0 г/дл и ниже у женщин является критерием диагноза анемии. Анемия выявляется у 32,9% больных ХСН пожилого возраста [78, 79]. Критериями диагностики анемии хронических заболеваний являются снижение сывороточного железа и увеличение ферритина [80].

Гипоксический эритроцитоз является важным этапом компенсации у больных ДКМП и ИКМП. Подтверждением реактивного эритроцитоза и отличия его от истинной полицитемии является отсутствие у больных КМП трехлинейной миелопротиферации (эритроцитоза, лейкоцитоза, тромбоцитоза), увеличенной селезенки, снижения СОЭ до 1 мм. Для компенсаторного эритроцитоза также характерно снижение кислорода в артериальной крови ниже 59,6 мм рт. ст. [81].

КМП является одной из значимых причин возникновения ХСН. Анализ данных по европейской части России с 2002 по 2017 г. показал, что распространен-

ность ХСН I–IV функционального класса (ФК) за период 1998–2017 гг. увеличилась с 6,1 до 8,2%, а ХСН III–IV ФК — с 1,8 до 3,1%. Основными факторами формирования ХСН остаются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Отмечается увеличение роли инфаркта миокарда и сахарного диабета как причины ХСН. За период с 2002 по 2017 г. увеличились компонентность терапии и охват базисной терапией пациентов с ХСН и замедление темпа прироста показателей распространенности заболевания с 2007 по 2017 г. Прогноз пациентов неблагоприятен при ХСН I–II ФК, медиана времени дожития составляет 8,4 (95% ДИ 7,8–9,1) года, а при ХСН III–IV ФК — 3,8 (95% ДИ 3,4–4,2) года. Распространенность ХСН в РФ увеличилась с 6,1% до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения [81].

Таким образом, степень научной разработки проблемы КМП подтверждает актуальность дальнейшего изучения целого комплекса факторов риска, клинических, иммунологических, гематологических, генетических аномалий и их патогенетического значения. Необходимо внедрение новых методов своевременной диагностики КМП на ранних стадиях, что позволит улучшить лечение и прогноз жизни у этих больных.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bridgen W. Ubcommon myocardial then on coronary cardiomyopathies. *Lancet*. 1957;273.1179–1184.
- Белявский Е.А., Зыков К.А., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Скворцова А.Ю., Шедрина А.Ю., Терещенко С.Н. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2010;(8):62–71. [Belyavsky E.A., Zykov K.A., Narusov O.Yu., Masenko V.P., Skvortsova A.Yu., Shchedrina A.Yu., Tereshchenko S.N. Inflammatory cardiomyopathy: the current state of the problem. *Therapeutic archive*. 2010;(8):62–71. (in Russian)]
- Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Дземешкевич С.Л., Фролова Ю.В., Седов В.П. и др. Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению. *Терапевтический архив*. 2011;83(9):41–48. [Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Dzemiashkevich S.L., Frolova Yu.V., Sedov V.P. et al. Dilated cardiomyopathy as a clinical syndrome: experience with nosological diagnosis with biopsy and treatment approaches. *Therapeutic archive*. 2011;83(9):41–48. (in Russian)]
- Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: Геотар Медиа. 2011:353. [Moiseev V.S., Kiiakbaev G.K. Cardiomyopathy and myocarditis. Moscow: Geotar Media. 2011:353. (in Russian)]
- Заклязьминская Е.В., Чапурных А.В., Воронина Т.С., Ван Е.Ю., Шестак А.Г., Сабер С., Дземешкевич С.Л. Дилатационная кардиомиопатия, вызываемая мутацией P.E.446K в гене SCN5A. *Кардиология*. 2014;54(3):92–96. [Zaklyazminskaya E.V., Chapurnykh A.V., Voronina T.S., Van E.Yu., Shestak A.G., Saver S., Dzemiashkevich S.L. Dilated cardiomyopathy caused by P.E.446K mutation in SCN5A gene. *Cardiologia*. 2014;54(3):92–96. (in Russian)]
- Курбанов Н.А., Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Особенности клинической картины и течения семейной формы дилатационной кардиомиопатии. *Терапевтический архив*. 2012;84(10):79–85. [Kurbanov N.A., Kurbanov R.D., Abdullayev T.A. The specific features of the clinical picture and course of family dilated. *Therapeutic archive*. 2012;84(10):79–85. (in Russian)]
- Sanbe A. Dilated cardiomyopathy: a disease of the myocardium. *Biol. Pharm.* 2013;36(1):18–22.
- Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., Сидоренко И.В., Куришко Т.В., Давыденко О.Г. Дилатация камер сердца, вызванная мутацией гена ламина (LMNA). *Кардиология*. 2016;56(5):3. [Vaikhanskaya T.G., Savitskaya L.N., Danilenko N.G., Sidorenko I.V., Kurushka T.V., Davydenko O.G. Dilatation of the heart chambers of the heart caused by a mutation of lamina gene (LMNA). *Cardiologiya*. 2016;56(5):3. (in Russian)]
- Арутюнов Г.Л. Клиническая фармакология лекарственных препаратов в кардиологии в кн. Национальное руководство ред. акад. РАН Шляхто Е.В. М.: Геотар Медиа. 2015:277–307. [Arutyunov G.L. Clinical pharmacology of drugs in cardiology in the book National manual dited by academician of RAN Shlyakhto E.V. Moscow: Geotar Media. 2015:277–307. (in Russian)]
- Моисеева О.М., Гудкова А.Я. Миокардиты в кн. *Национальное руководство. Кардиология*. ред. акад. РАН Шляхто Е.В. М.: Геотар Медиа. 2015:532–563. [Moiseeva O.M., Gudkova A.Y. Myocarditis In: *National leadership. Cardiology*. by academician of RAN Shlyakhto E.V. Moscow: Geotar Media. 2015:532–563. (in Russian)]
- Bourgeois G.P., Cafardi J.A., Groysman V. et al. A review of DRESS — associated myocarditis. *Am. Acad. Dermatol.* 2012;66(6):229–236.
- Maier L.S. New Treatment options for Late Na Current Arrhythmias and Diastolic Dysfunction. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2012;9:183–191.
- Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Кочетов А.Г. Причины развития анемий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2011;51(5):20–26. [Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Kochetov A.G. Analysis causes of development of anemia in patients with chronic heart failure. *Cardiology*. 2011;51(5):20–26. (in Russian)]
- Ускач Т.М., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Клинико-статистический анализ распространенности анемий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2011;51(5):11–17. [Uskach T.M., Kochetov A.G., Tereshchenko S.N. The statistical analysis of prevalence of anemia in patients with chronic heart failure. *Cardiologiya*. 2011;51(5):11–17. (in Russian)]
- Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соклова А.В., Рылова А.К. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2014;54(12):37–43. [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Soklova A.V., Rylova A.K. Major risk factors of patients on prognosis in decompensation of heart failure. *Cardiologiya*. 2014;54(12):37–43. (in Russian)]
- Канорский С.Т., Мамедов М.Н. Новые рекомендации и важнейшие клинические исследования. *Кардиология*. 2014;54(5):62–67. [Kanorsky S.T., Mammadov M.N. New recommendations and most important clinical studies. *Cardiologiya*. 2014;54(5):62–67. (in Russian)]
- Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации 2002–2011 гг. *Кардиология*. 2014;54(5):4–9. [Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Dynamics of cardiovascular mortality among men and women in subjects of the Russian Federation 2002–2011. *Cardiologiya*. 2014;54(5):4–9. (in Russian)]
- Ducrocq G., Bhatt D. L., Labreuche J., Corbalan R., Porath A., Gao R., Panchenko E, Liao C. S., Ikeda Y., Goto S., Amarenco P., Steg P. G. Geographic disease: Results from the REACH Registry. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013;21:20474873135012787.
- Ардасhev А.В., Овчинников Р.С., Желков Е.Г., Иванова А.В., Фомин Ю.Ю. Лечение тяжелой сердечной недостаточности, обусловленной аритмогенной кардиомиопатией у пациента с непрерывно рецидивирующей тахикардией Кюмеля с левосторонней локализацией добавочного пути проведения. *Кардиология*. 2016;56(2):91–96. [Ardashev A.V., Ovchinnikov R.S., Zhelyakova E.G., Ivanova A.V., Fomin Yu.Y. Clinical case of severe heart failure treatment, produced dueto the development of arrhythmogenic cardiomyopathy in a patient with permanent juncti onalreciprocatingtachycardia (Coumel's tachycardia) with additional left lateral accessory path way. *Cardiologiya*. 2016;56(2):91–96. (in Russian)]
- Скопец И.С., Везикова Н.Н., Иванова Е.Н., Сергеева С.С., Игнатенко О.В. Случай необратимой кардиомиопатии, индуцированной полихимиотерапией. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):73–76. [Skopets I.S., Vezikova N.N., Ivanova E.N., Sergeeva S.S., Ignatenko O.V. A case of irreversible cardiomyopathy induced by polychemotherapy. *Therapeutically archive*. 2015;87(12):73–76. (in Russian)]
- Groarke J., Tong D., Khambhati J., Cheng S., Moslehi J. Breast cancer therapies and cardiomyopathy. *Med. Clin. North Am.* 2012;96(5):1001–1019.

22. Панченко Л.Ф., Моисеев Б.С., Пирожков С.В., Теребилина Н.Н., Наумова Т.А., Баронец В.Ю., Гончаров А.С. Характеристика иммунокомпетентных клеток крови больных дилатационной кардиомиопатией алкогольного генеза и неалкогольной кардиомиопатией ишемического типа — сравнительная роль воспаления Tx1, Tx2 и Tx17 классов. *Иммунология*. 2014;35(5):247–250. [Panchenko L.F., Moiseev B.S., Pirozhkov S.V., Terebilina N.N., Naumova T.A., Baronets V.Yu., Goncharov A.S. Characteristics of immune blood cells of patients with dilated cardiomyopathy: genesis alcoholic and non-alcoholic cardiomyopathy, ischemic type. The comparative role of inflammation Tx1, Tx2 and Tx17 classes. *Immunologiya*. 2014;35(5):247–250. (in Russian)]
23. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Ефремов А.В., Сафонов И.Д., Пустосветова М.Г., Попова А.А., Маянская С.Д., Пушникова Е.Ю., Карпов Р.С. Влияние полиморфизма гена апоптотического протеина p53 на риск развития ишемического ремоделирования миокарда, апоптоз и течение хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2013;14(3):111–116. [Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N., Efremov A.V., Safonov I.D., Pustovetova M.G., Popova A.A., Mayanskaya S.D., Pushnikova E.Yu., Karpov R.S. Effect of polymorphism of antiapoptotic protein p53 gene polymorphism on risk for development of myocardial ischemic remodeling, apoptosis and course of chronic heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2013;14(3):111–116. (in Russian)]
24. Беляева Е.В., Первушина О.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы у детей разных этнических групп. *Бюллетень ВСПЦ СО РАМН*. 2012;(3–1):9–11. [Belyaeva E.V., Pervushina O.A. Glutathione-S-transferase genes polymorphism in the different ethnic groups of children. *Bulletin VRC SO RAMN*. 2012;(3–1):9–11. (in Russian)]
25. Pereira S.B., Velloso M.W., Chermont S., Quintao M.P., Abdhala R.N., Giro C. Beta-adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: implication of ethnicity. *Mol. Med. Rep.* 2013;(7):259–65.
26. Luo S., Wang F., Zhendong Li, Deng J. Effect of the +781C/T polymorphism in the interleukin-8 gene on atherosclerotic cerebral infarction, and its interaction with smoking and drinking. *PLoS One*. 2013;(8):802–816.
27. Herman-Patel P.A. Targeting anti-beta-1-adrenergic receptor antibodies for dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2013;(15):724–729.
28. Wang Z., Shao Z., Liu F., Wang C-N. The-251A>T polymorphism of interleukin-8 is associated with longer mechanical ventilation and hospital staying after coronary surgery. *Cytokine*. 2010;(50):262–272.
29. Patel B., Assad D., Wiemann C., Zughaib M. Repeated use of albuterol inhaler as a potential cause of Takotsubo cardiomyopathy. *Am. J. Case Rep.* 2014;(15):221–225.
30. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Хабарова Н.В., Шакарьянц Г.А. Гипертрофическая кардиомиопатия — современное состояние проблемы. Вопросы эпидемиологии, номенклатуры, генетики, патофизиологии, вариантов течения и дифференциального диагноза. *Кардиология*. 2013;5:2–13. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Khabarova N.V., Shakarants G.A. Hypertrophic cardiomyopathy — modern state of the problem. Issues of epidemiology and nomenclature, genetics and pathophysiology, variants of course and differential diagnosis. *Cardiology*. 2013;5:2–13. (in Russian)]
31. Morewa P.R. Vulnerable plaque: definition, diagnosis and treatment. *Cardiol. clin.* 2010;28:1–30.
32. Ambrose J.A., Srikanth S. Vulnerable plaques and patients improving prediction of future coronary events. *Am. J. Med.* 2010;123:10–16.
33. Шилов А.М., Дулаева М.С. Хроническая сердечная недостаточность — особенности лечения. *Кардиология*. 2011;9(51):29–34. [Shilov A.M., Dulaeva M.S. Chronic heart failure — features of treatment. *Cardiology*. 2011;9(51):29–34. (in Russian)]
34. Курбанов Р.Д., Абдулаев Т.А., Мирзарахимова С.Т., Марданов Б.У. Послеродовая (перипортальная) кардиомиопатия: некоторые особенности клинической картины и течения заболевания. *Кардиология*. 2012;52(6):35–39. [Kurbanov R.D., Abdulaev T.A., Mirzarakhimova S.T., Mardanov B.U. Periportal cardiomyopathy. Some peculiarities of clinical picture and course of the disease. *Cardiology*. 2012;52(6):35–39. (in Russian)]
35. Чепурная А.Н., Никуличева В.И., Сафуанова Г.Ш. Гемическая кардиомиопатия у больных желездефицитной анемией. *Мед. вестник МВД*. 2016;5(84):11–60. [Chepurnaya A.N., Nikulicheva V.I., Safuanova G.Sh. Hemic cardiomyopathy in patients with iron deficiency anemia. *honey. Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2016;5(84):11–60. (in Russian)]
36. Mihalache C.C., Hans-UWE-S. Autophagi reculation in macrophages and neutrophils *Experini. Cell. Res.* 2012;318(11):1187–92.
37. Dodson M., Darley-Usmar V., Zhang J. Cellular metalolic and autophangic pathways: traffic control by redox signaling. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;63:207–21.
38. Heneberg P. Targeting mast celles and basophils in allergy and bevond: emerging concepts. *Curr. Pharm. Dec.* 2011;17(34):1741–3.
39. Madigan M., Zuckerbraun B. Therapeutic potential of the nitro-generated no pathway in vascular dysfunction. *Front Immunol.* 2013;2(4):174–83.
40. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. О двух вариантах вирусного повреждения миокарда. *Кардиология*. 2011;1(51):109–111. [Paleev N.R., Paleev F.N. On two variants of viral injury myocardium. *Cardiology*. 2011;1(51):109–111. (in Russian)]
41. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Канторова А.Ю. Коморбидность сердечнососудистых и онкологических заболеваний: проблемы диагностики кардиотоксических эффектов химио- и лучевой терапии. *Терапевтический архив*. 2015;9(87):4–10. [Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kantorova A.Yu. Comorbidity of cardiovascular diseases cancers: Problems in the diagnosis of cardiotoxic effects of chemo- and radiation therapy. *Therapeutic archive*. 2015;9(87):4–10. (in Russian)]
42. Hand R.A., Lamura T., Sumida K.N., Eager R.M. Cardio-oncology (Onco-cardiology). *Clin. Cardiol.* 2010;33:732–737.
43. Евсина О.В., Селиверстова Д.В. Подходы к профилактике кардиотоксичности у пациентов с онкологической патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3:150–39. [Evsina O.V., Seliverstova D.V. Approaches to the prevention of cardiotoxicity in patients with oncological disease. *Russianian Journal of Cardiology*. 2017;3:150–39. (in Russian)]
44. Авчухова Л.С., Саламатина Л.В., Урванцева И.А., Кудрявцева О.В., Руденко А.В., Моргунов Д.П. Кардиомиопатия, индуцированная трастузумабом. *Кардиология*. 2014;1:924. [Avchukhova L.S., Salamatina L.V., Urvantseva I.A., Kudryavtseva O.V., Rudenko A.V., Morgunov D.P. Trastuzumab-induced cardiomyopathy. *Cardiology*. 2014;1:924. (in Russian)]
45. Ftura M. Megalkals A. Trastuzumab and Cardioxicityhttp. *www. Intechopen com.books/Cardiotoxicity: of oncologic treatments/trastuzumab and cardiotoxicity*. Published: March 28. 2012;96.
46. Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. «Парадокс ожирения» и сердечнососудистая смертность. *Кардиология*. 2016;8:31–36. [Samorodskaja I.V., Bolotova E.V., Boytsov S.A. Paradox of obesity and cardiovascular mortality. *Cardiology*. 2016;8:31–36. (in Russian)]
47. Kayala K.R., Zonssein J. Is there a haradox in obesity? *Cardiol. Rev.* 2014;22(4):163–170.
48. Mcfuley P.A., Beavers K.M. Contribution of cadiorespiratory finess to the obesity paradox. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014;56(4):434–440.
49. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2016;2:64–70. [Drapkina O.M., Zyatenkova E.V. Evaluation of cardiovascular remodeling and epicardial fat thickness in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Therapeutic archive*. 2016;2:64–70. (in Russian)]
50. Sacre J.W., Franjlec B., Jellis C.L., Jerkins C. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *ACC cardiovascular imaging*. 2010;3:1207–1215.
51. Carol H., Wysham, Sulk American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:11–61.
52. Scott P.A., Rasengarten J.A., Cuzzen N.P., Morgan Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging fur the prediction of ventricular techyarrhythm events a metaanalysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15:1019–1027.
53. Гупало Е.М., Стукалова О.В., Рогова М.М., Миронова Н.А., Малкина Т.А., Шарф Т.В. и др. Взаимосвязь очагового фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии, аутоантител к рецепторам кардиомиоцитов и желудочковых нарушений риска у больных дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология*. 2014;12:29–36. [Gupalo E.M., Stukalova O.V., Rogova M.M., Mironova N.A., Malkina T.A., Scharf T.V. et al. Relationship offocal fibrosis fccording to magnetic resonance tomography, autoantibodies to cardiac membrane receptors and ventricular arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 2014;12:29–36. (in Russian)]

54. Wells Q.S., Ausborn N.L., Funke B.U. et al. Familial dilated cardiomyopathy associated with congenital defects in the salting of a novel VCL mutation (Lys 815 Arg) in conjunction with a known MYBPC3 variant. *Cardiogenetics*. 2011;1:10.
55. Hershberger R.E., Morales A., Siegfried J.D. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genet. Med*. 2010;12:655–67.
56. Watkins H., Ashrafian H., Phil D. Inherited cardiomyopathies. *New Engl. J. Med*. 2001;367(17):1643–1656.
57. Gorman R.C., Jackson B.M., Burdick J.A., Gorman J.H. Infarct resect to limit adverse ventricular remodeling. *Cardiovasc J. Transl. RES*. 2011;4:73–81.
58. Cappuzzello C., Vitol D.I., Melchionna R., Melillo G. Increase of plasma IL-9 and decrease of plasma IL-5, IL-7 and IFN- $\gamma$  in patients with chronic heart failure. *Transl. Med*. 2011;9:9–28.
59. Hull J., Ackerman H., Islrs K. [et al.] Unusual haplotypes structure of IL-8, a susceptibility locus for a common respiratory virus. *Am. J. Hum. Genet*. 2011;69:413–419.
60. Богданов Д.В., Шапошник И.И. Опыт длительного проспективного наблюдения больных гипертрофической кардиомиопатией. *Клиническая медицина*. 2013;8:40–44. [Bogdanov D.V., Shaposhnik I.I. Long-term prospective observation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical medicine*. 2013;8:40–44. (in Russian)]
61. Gersh B.J., Maron R.O., Bonow R., Dearani J.F. ACCF/AMA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124:783–834.
62. Ashrafian H., McKenna W.J., Warkins H., Robbins J. Disease pathways and novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Res*. 2010;1(109):86–96.
63. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Бернс С.А., Крикунов П.В., Татарина О.В., Тектова А.С., Османова М.М., Иванова Т.Б., Баркова Е.Л., Кожуховская О.Л. Ранние маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с наследственной отягощенностью по сердечно-сосудистым заболеваниям. *Кардиология*. 2018;6(58):51. [Stryuk R.I., Brytkova Ya.V., Burns S.A., Krikunov P.V., Tatarinova O.V., Tektova A.S., Osmanova M.M., Ivanova T.B., Barkova E.L., Kozhukhovskaya O.L. Early markers of cardiovascular risk in women with hereditary burdening by cardiovascular disease. *Cardiology*. 2018;6(58):51. (in Russian)]
64. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии. *Кардиология*. 2018;6(58):61. [Ansheles A.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. Current state and future technologies of nuclear imaging in cardiology. *Cardiology*. 2018;6(58):61. (in Russian)]
65. Крылова Н.С., Ковалевская Е.А., Потешкина Н.Г., Титов Д.В., Ванюков А.Е., Мершина Е.А., Синицин В.Е. Случай апикальной гипертрофической кардиомиопатии с редкой аномалией отхождения коронарных артерий. *Кардиология*. 2018;63:75–100. [Krylova N.S., Kovalevskaya E.A., Poteshkina N.G., Titov D.V., Vanyukov A.E., Mershina E.A., Sinitsin V.E. A case of apical hypertrophic cardiomyopathy with rare anomaly of coronary arteries origin. 6th issue. *Cardiology*. 2018;63:75–100. (in Russian)]
66. Magri D., Santolamazza C. Cardiopulmonary Exercise Test in Hypertrophic cardiomyopathy. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2017 Apr. 4. DOI: 10.1513/Annals.ATS.2016-884FR
67. Kolder L.C., Michels M., Christians I., Gste F.J.T. The roll of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in phenotypic expression of MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. J. Num. Genet*. 2012;20:1071–1077.
68. Кожевникова М.В., Каплунова В.Ю., Привалова Е.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология*. 2014;3:23–28. [Kozhevnikova M.V., Kaplunova V.Yu., Privalova E.V., Khabarova N.V., Belenkov Yu.N. Renin-angiotensin-aldosterone system in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2014;3:23–28. (in Russian)]
69. Моисеева О.М., Гудкова А.А. Заболевания миокарда. Рестриктивная кардиомиопатия. В кн.: *Кардиология. Национальное руководство* под ред. Шляхто Е.В. М: Геотар-Медиа. 2015;554–558. [Moiseeva O.M., Gudkova A.A. Myocardial diseases. Restrictive cardiomyopathy. In: *Cardiology. National leadership* edited by Shlyakhto E.V. Geotar-Media. 2015;554–558. (in Russian)]
70. Miszalski-Jamka T., Szezeklik W., Sokolowski B., Karwat K., Jazwies P., Musial J. Cardiac involvement in hyper lipophilic syndrome. *Pol. Arch. Med*. 2013;123(5):253–254.
71. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С., Макимов В.Н., Воевода М.И., Чернов В.Н. Полиморфные аллельные варианты гена *eNOS* у больных с нарушениями проводимости сердца. *Кардиология*. 2014;10:26–36. [Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Tretyakova S.S., Makimov V.N., Voevoda M.I., Chernov V.N. Polymorphic allele variants of *eNOS* gene in patients with cardiac conduction. *Cardiology*. 2014;10:26–36. (in Russian)]
72. Shulman V.A., Nikulina S.I., Dudkina K.V., Voevoda V.I. Polymorphism of  $\alpha$ -2- $\beta$  adrenergic and endothelial no synthase genes in patients with atrial fibrillation. *Cardiologic*. 2011;8:51–54.
73. Малинова Л.И., Фурман Н.В., Долотовская П.В., Черноусова Л.А., Денисова Т.П. Индуцированное аденозиндифосфатом время свертывания рекальцифицированной крови как индикатор риска развития повторных тромботических осложнений и эффективности антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме. *Кардиология*. 2018;6(58):5–12. [Malinova L.I., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Chernousova L.A., Denisova T.P. ADP-induced recalcified blood clotting time as a marker of rethrombosis risk and effectiveness of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2018;6(58):5–12. (in Russian)]
74. Aradi D., Storey R.F., Komocsi A. et al. Working Group on thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J*. 2014;35(4):209–215. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz375/
75. Папаян Л.П., Капустин С.И., Шмелева В.М., Кобиланская В.А. *Гемостаз, анемии и тромбоцитопении. Национальное руководство* (ред. проф. Рукавицын О.А.). 2015:90–133. [Parayan L.P., Kapustin S.I., Shmeleva V.M., Kobilyanskaya V.A. *Hemostasis, anemia and thrombocytopenia. National Leadership* (ed. Prof. Rukavitsyn O.A.). 2015:90–133. (in Russian)]
76. Parissis J., Mantzazi L., Koldoglou N. Gender-related differences in patients with acute heart failure Management and predictors of in hospital mortality. *Znt. J. Cardiol*. 2012.
77. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Распопова Т.Н., Ларин В.Г. Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания в пожилом возрасте: анемия и кардиоренальный синдром. *Кардиология*. 2014;5:22–28. [Larina V.N., Bart B.Ya., Raspopova T.N., Larin V.G. Chronic heart failure and concomitant diseases in elderly patients: anemia and cardiorenal anemia syndrome. *Cardiology*. 2014;5:22–28. (in Russian)]
78. Lu K., Kearney K., Hare D. Cardiorenal anemia syndrome prognostic death for heart in heart Failure. *Am. J. Cardiol*. 2013;111:1306–1887.
79. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных хроническими заболеваниями (злокачественными новообразованиями). *Терапевтический архив*. 2016;4(88):61–67. [Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I. Differential diagnosis of anemia in true and functional iron deficiency in patients with chronic diseases (malignant tumor). *Therapeutic archive*. 2016;4(88):61–67. (in Russian)]
80. Чепурная А.Н., Сафуанова Г.Ш., Никуличева В.И., Лехмус Т.Ю., Рахматуллинна А.Р. Эритроцитозы у больных дилатационной и ишемической кардиомиопатией. *Лабораторная диагностика*. 2020;64:222–227. [Chepurnaya A.N., Safuanova G.Sh., Nikulichева V.I., Lekhmus T.Y., Rakhmatullinna A.R. Erythrocytosis in patients with dilated and ischaemic cardiomyopathy. *Laboratory diagnostics*. 2020;64:222–227. (in Russian)]
81. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галывич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzieva S.G., Kozioolova N.A., Malenkova V.Yu., Malenkova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Sheherbinina E.V., Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Cardiology*. 2021;61(4):4–14. (in Russian)]

Шульпекова Н.В., Белая Ж.Е., Галстян Г.Р.

## РОЛЬ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> В ФИЗИОЛОГИИ И ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, 117292, Москва, Россия

*Витамин В<sub>12</sub> (кобаламин) — это собирательное название для группы водорастворимых кобальтсодержащих биологически активных соединений, относящихся к группе корриноидов. Витамин В<sub>12</sub> необходим для гемопоэза, формирования эпителиальной ткани, в качестве кофермента он участвует в метаболизме жирных кислот, углеводов, нуклеиновых кислот. Дефицит кобаламина ассоциируется с развитием анемии, полинейропатии и снижением когнитивных функций. Ввиду неспецифичности симптомов и возможным развитием тяжелых, в том числе потенциально необратимых осложнений, важно проводить своевременный скрининг среди пациентов из потенциальной группы риска. Среди эндокринопатий дефицит витамина В<sub>12</sub> наиболее активно обсуждается у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и аутоиммунным поражением щитовидной железы. В частности, у лиц, принимающих метформин, наблюдается снижение уровня витамина В<sub>12</sub> и возможно развитие ассоциированной с дефицитом В<sub>12</sub> полинейропатии, которую сложно дифференцировать с диабетической полинейропатией. У пациентов с аутоиммунными поражениями щитовидной железы часто наблюдаются и другие аутоиммунные заболевания, в частности атрофический гастрит и пернициозная анемия. Нарушения всасывания В<sub>12</sub> могут стать причиной дефицита В<sub>12</sub> даже при его адекватном потреблении, что, возможно, объясняет достаточно высокую распространенность дефицита этого витамина у пациентов с аутоиммунным поражением щитовидной железы. В настоящем обзоре литературы суммируются последние сведения о роли метаболизма витамина В<sub>12</sub>, потенциальных группах риска развития дефицита этого витамина среди распространенных эндокринных заболеваний, а также возможностях его возмещения высокодозными пероральными формами, в частности цианокобаламином 1 мг.*

**Ключевые слова:** метформин; сахарный диабет; дефицит витамина В<sub>12</sub>; цианокобаламин; полинейропатия; деменция.

**Для цитирования:** Шульпекова Н.В., Белая Ж.Е., Галстян Г.Р. Роль витамина В<sub>12</sub> в физиологии и при эндокринопатиях. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):509–520. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-509-520>

**Для корреспонденции:** Белая Жанна Евгеньевна — д-р мед. наук, проф.; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

*Shulpekova N.V., Belaya Zh.E., Galstyan G.R.*

### ACTUALIZATION OF THE ROLE OF VITAMIN В<sub>12</sub> IN PHYSIOLOGY AND ENDOCRINE DISORDERS

National Medical Research Center of Endocrinology, 117292, Moscow, Russia

*Vitamin В<sub>12</sub> (cobalamin) is a collective name for a group of water-soluble cobalt-containing biologically active compounds belonging to corrinoids. Vitamin В<sub>12</sub> is essential for hematopoiesis, the formation of epithelial tissue; as a coenzyme, it is involved in the metabolism of fatty acids, carbohydrates, nucleic acids. Cobalamin deficiency is associated with the development of anemia, polyneuropathy, and decreased cognitive function. Due to the nonspecificity of symptoms and the possible development of severe and potentially irreversible complications, it is important to conduct timely screening among patients from risk groups. Among endocrine disorders, vitamin В<sub>12</sub> deficiency is found in patients with diabetes mellitus, obesity and autoimmune thyroid disease mostly. In particular, metformin may cause a decrease in vitamin В<sub>12</sub> levels and polyneuropathy, which is difficult to differentiate from diabetic polyneuropathy. In patients with autoimmune thyroid lesions, other autoimmune diseases are often observed, atrophic gastritis and pernicious anemia notably. Vitamin В<sub>12</sub> malabsorption can lead to deficiency even when consumed adequately, which possibly explains the relatively high prevalence of В<sub>12</sub> deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. This literature review summarizes recent advances on the role of vitamin В<sub>12</sub> metabolism, potential risk groups for vitamin В<sub>12</sub> deficiency among common endocrine diseases, and the benefit for its replacement with high-dose oral forms, cyanocobalamin 1 mg in particular.*

**Key words:** metformin; diabetes mellitus; vitamin В<sub>12</sub> deficiency; cyanocobalamin; polyneuropathy; dementia.

**For citation:** Shulpekova N.V., Belaya Zh.E., Galstyan G.R. Actualization of the role of Vitamin В<sub>12</sub> in physiology and endocrine disorders. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):509–520. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-509-520>

**For correspondence:** Belaya Zhanna E. — MD, PhD, DSc; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 25.07.2021

Витамин В<sub>12</sub> (кобаламин) — это собирательное название для группы водорастворимых кобальтсодержащих биологически активных соединений, относящихся к группе корриноидов: метилкобаламин, 5-дезоксикобаламин (аденозилкобаламин), цианокобаламин, гидроксокобаламин, аквокобаламин. Внутриклеточной активностью обладают только аденозил- и метилкобаламин, остальные формы кобаламина являются их предшественниками [1].

Впервые случай пернициозной (В<sub>12</sub>-дефицитной) анемии был описан в 1824 г. J.S. Combe, а в 1934 г. Дж. Уипл, Дж. Майнот и У. Мерфи получили Нобелевскую премию по медицине за открытия, связанные с применением ткани печени в лечении пернициозной анемии [2]. Витамин В<sub>12</sub> необходим для гемопоэза, формирования эпителиальной ткани. В качестве кофермента он участвует в метаболизме жирных кислот, углеводов, нуклеиновых

кислот, в синтезе миелина и нейротрансмиттеров [3]. Внутри клетки все формы кобаламина преобразуются в метилкобаламин и аденозилкобаламин. Метилкобаламин — кофактор метионинсинтазы в реакции переноса метильной группы от метилтетрагидрофолата к гомоцистеину в цитозоле, в результате которой образуется метионин. Метионин в дальнейшем используется для синтеза адреналина, креатина, карнитина, холина, фосфатидилхолина и др. [4]. Аденозилкобаламин — кофактор метилмалонил-КоА-мутазы в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА в митохондриях. Сукцинил-КоА далее используется в цикле Кребса как субстрат для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), а также участвует в синтезе гемоглобина в эритроцитах [5].

Среднее потребление  $V_{12}$  в России составляет около 3 мкг/сут, а в странах Западной Европы — 4–17 мкг/сут [6]. Несмотря на наличие доступного и эффективного лечения, проблема дефицита витамина  $V_{12}$  остается актуальной и в настоящий момент. Распространенность гиповитаминоза  $V_{12}$  в популяции — около 5–7% среди молодых людей, 10–30% среди людей старше 65 лет [7, 8].

Классические симптомы  $V_{12}$ -дефицита — это мегалобластная анемия и неврологические расстройства. Следует иметь в виду, что достаточно широко распространен вариант дефицита цианокобаламина без гематологических проявлений [9]. Ранними проявлениями  $V_{12}$ -дефицита могут быть именно неврологические нарушения: полинейропатия, нейропатические боли, нарушения памяти, внимания, онемение конечностей, парестезии, нарушения походки, координации движений, частые падения, мышечная слабость вплоть до параплегии, нарушения зрения. Это проявления фуникулярного миелоза (подострой комбинированной дегенерации) — поражения латеральных и задних канатиков спинного мозга вследствие нарушения их миелинизации, которое затрагивает пути тактильной и проприоцептивной чувствительности, а также пути проведения моторных импульсов [10]. Наиболее часто полинейропатия проявляется симметричным поражением конечностей. Возможно также поражение зрительного нерва, развитие мононейропатии глазного нерва, автономной нейропатии (нарушение функции тазовых органов) или комбинированных форм. При длительном стойком дефиците  $V_{12}$  неврологические нарушения могут стать необратимыми [11]. Поражение структур головного мозга (чаще лобных, теменных долей, мозолистого тела) может манифестировать в виде психических расстройств: помрачения сознания, ступора, апатии, психомоторного возбуждения, агрессии, кататонического синдрома, депрессии, когнитивного снижения вплоть до деменции, острого психоза и др. [12, 13]. Парадоксально, но зачастую тяжесть гематологических проявлений обратно пропорциональна тяжести неврологических [9].

### Патофизиологические аспекты влияния витамина $V_{12}$ на липидный и углеводный обмен

Активно изучается связь дефицита  $V_{12}$  с нарушениями липидного, углеводного обмена и ожирением. Было

показано, что недостаток кобаламина во внутриутробном периоде у людей и лабораторных животных (крыс) приводил к дефициту тощей массы, избыточному развитию жировой ткани и инсулинорезистентности (по индексу инсулинорезистентности НОМА-IR), а также повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте у потомства [14–16]. J. Voachie и соавт. в своем обзоре предполагают, что при дефиците  $V_{12}$  нарушения липидного обмена реализуются через такие эпигенетические механизмы, как метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), микро-РНК, ремоделирование хроматина и модификация гистоновых белков [17]. В норме гиперметилирование ДНК и нуклеотидных пар цитозин–гуанин в промоторных участках генов липогенеза обеспечивает подавление экспрессии этих генов и стабильность генома [18]. Однако при дефиците  $V_{12}$  или фолатов изменяется баланс S-аденозилметионина (SAM) — донора метильной группы и S-аденозилгомоцистеина (SAH), способного ингибировать ДНК-метилтрансферазы, что приводит к нарушению метилирования ДНК и экспрессии генов, в том числе некоторых транскрипционных и посттранскрипционных факторов липогенеза (*LDLR*, *SREBF 1* и *2*) [19]. В исследовании на крысах с ожирением введение доноров метильной группы повышало метилирование промоторных генов (*AGPAT3*, *SREBF2*, *ESR1*) и снижало накопление жирных кислот, триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) в печени крыс [20]. Повышение ТГ, ХС, гомоцистеина и матричной РНК (мРНК) генов, регулирующих липидный обмен, отмечалось и в культуре адипоцитов человека, что, по мнению исследователей, объясняется снижением метилирования и изменением соотношения SAM/SAH при недостатке  $V_{12}$  [19]. Были получены доказательства гипометилирования цитозин-гуаниновых пар некоторых генов, участвующих в патогенезе сахарного диабета (СД) 2-го типа, при дефиците фолиевой кислоты [21]. Можно предположить, что и дефицит  $V_{12}$  играет подобную роль в патогенезе СД 2-го типа и предиабета.

Формирование адипогенного и инсулинорезистентного фенотипов может быть опосредовано циркулирующими поврежденными микроРНК [22]. МикроРНК — одноцепочечные молекулы из 18–25 нуклеотидов, участвующие в экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровне, в том числе генов липидного обмена и воспаления, метаболизма в печени. Предполагается, что они модулируют дифференциацию адипоцитов, метаболизм жирных кислот, рецепцию инсулина, тем самым способствуя формированию инсулинорезистентности, СД 2-го типа и дислипидемии, а также опосредуют влияние низкого  $V_{12}$  на индекс массы тела (ИМТ). При дефиците доноров метильной группы повреждаются микроРНК-29с, 34а, 200b, 155 [23]. В исследовании Adaikalakoteswari и соавт. обнаружено изменение 12 подтипов микроРНК в жировой ткани, воздействующих на рецептор PPAR $\gamma$  (микроРНК-31, 130b, 23а), дифференциацию адипоцитов (микроРНК-143, 145, 146а, 125b, 222), ССАТ/энхан-

сервсвязывающий протеин альфа (микроРНК-31) и пути инсулинорезистентности (микроРНК-107, 103a), на фоне дефицита  $V_{12}$  [22].

Роль гистоновых белков в патогенезе дислипидемии и ожирения активно исследуется. Модификация гистонов в организме происходит путем метилирования, ацетилирования, фосфорилирования, убиквитилирования. Выявлена связь ожирения, инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с модификацией некоторых гистонов, например деметилированием H3 lys9 [24, 25]. Значение этого гистона подтверждено при исследовании мышей с дислипидемией и ожирением, у которых наблюдался его функциональный дефицит [26]. Ацетилирование гистонов катализируется гистоновыми ацетилтрансферазами и деацетилазами. На мышах C57 BL/6 было продемонстрировано, что хронический дефицит  $V_{12}$  в рационе нарушает экспрессию этих ферментов [27]. Помимо этого, получены данные о роли других доноров метильной группы (фолиевой кислоты, холина, бетаина, пиридоксина): у мышей C57 BL/6 дефицит холина на 12–17-й день гестации привел к нарушению метилирования гистона H3; дефицит фолатов у взрослых мышей — к избыточному метилированию H3 K4 [28, 29]. Возможные эпигенетические механизмы влияния  $V_{12}$  на другие метаболические пути требуют дальнейшей разработки.

Определенный вклад в нарушение липидного обмена при дефиците  $V_{12}$  вносит избыток метилмалоновой кислоты (ММК) и гомоцистеина. Так, ММК ингибирует карнитинпальмитоилтрансферазу-1 — фермент, необходимый для утилизации длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК) путем  $\beta$ -окисления в митохондриях [30]. ДЦЖК накапливаются в клетке и активно включаются в состав триглицеридов и других глицеролипидов.

Популяционное исследование на 24 262 участниках показало, что дефицит  $V_{12}$  связан с повышением смертности от всех причин и, в частности, от сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Определенный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и повышение смертности среди пожилых людей вносит избыток гомоцистеина [32]. В ходе Фрамингемского исследования были получены свидетельства повышения частоты остеопороза при дефиците  $V_{12}$  [33]. Гипергомоцистеинемия у пациентов с СД 2-го типа повышает риск развития ретинопатии и макулярного отека [34, 35].

### Источники витамина $V_{12}$ и механизм его всасывания

Среди пациентов эндокринологического профиля наибольшему риску дефицита витамина  $V_{12}$  подвержены пациенты после бариатрических операций. Так, через 1 год после операции дефицит  $V_{12}$  регистрировался у 11% пациентов [36]. В клинических рекомендациях по ожирению указана необходимость регулярного контроля уровня кобаламина в крови наряду с другими микро- и макроэлементами. Однако следует помнить и о других причинах дефицита кобаламина. Усвоение алиментарного  $V_{12}$  — многоэтапный процесс, нарушение

любого из звеньев которого грозит формированием дефицита этого витамина в организме.

У млекопитающих  $V_{12}$  синтезируется микрофлорой желудочно-кишечного тракта, а всасывается в подвздошной кишке. У человека, в отличие от жвачных животных, кобаламин синтезируется микрофлорой дистальнее места его абсорбции — в толстой кишке, поэтому эндогенный  $V_{12}$  не всасывается. Синтез витамина  $V_{12}$  в тонкой кишке незначителен, так как количество бактерий в ней минимально. Тем не менее было показано, что у индийцев-вегетарианцев, проживающих на территории Индии, дефицит  $V_{12}$  встречается реже, чем на территории Великобритании, что связано с большей заселенностью тонкой кишки *Pseudomonas* и *Klebsiella sp.* у первых [37]. Рекомендованное суточное потребление  $V_{12}$  составляет 2,4 мкг, для беременных женщин — 2,6 мкг [38]. Главный источник витамина  $V_{12}$  для человека — продукты животного происхождения, поэтому дефициту витамина  $V_{12}$  подвержены вегетарианцы и веганы, лица с низким социальным уровнем. К факторам риска также можно отнести мужской пол (у женщин уровень  $V_{12}$  в среднем выше), пожилой возраст (у 10–30% лиц старшего возраста всасывание  $V_{12}$  нарушено).

Следует отметить, что и некоторые растительные продукты, а именно зеленые (*Enteromorpha sp.*) и красные водоросли (*Porphyra sp.*, нори), содержат значительное количество витамина  $V_{12}$ , который вырабатывается симбиотическими бактериями [39, 40]. Однако часто используемые в качестве источника  $V_{12}$  таблетированные сине-зеленые водоросли рода *Spirulina* содержат преимущественно псевдовитамины  $V_{12}$  — биологически неактивные корриноиды [41]. Значительное количество  $V_{12}$  содержится в грибах шиитаки, а также в продуктах, ферментированных с помощью *Lactobacillus plantarum* и *L. coryniformis* (японские маринованные овощи — nukazuke), *Bifidobacterium animalis* (ферментированные молочные продукты) или пропионовых бактерий (квашеная капуста). Еще одним источником кобаламина могут стать искусственно обогащенные витамином  $V_{12}$  злаки, соевые продукты, растительное молоко [42–45].

В пищевых продуктах витамин  $V_{12}$  обычно находится в связанной с белками форме и высвобождается в желудке под действием пепсина, наиболее активного в кислой среде, поэтому повышение pH желудочного сока при атрофическом гастрите (аутоиммунном, у пожилых), при инвазии *Helicobacter pylori*, хроническом приеме ингибиторов протонной помпы или блокаторов  $H_2$ -рецепторов может стать причиной  $V_{12}$ -дефицита. Также при гипоацидных состояниях повышается риск инвазии организма гельминтами, которые поглощают значительную долю кобаламина пищи. Освободившись от связи с белками,  $V_{12}$  образует комплекс с белком слюны и желудочного сока — гаптокоррином (R-белком, ТС I), который защищает  $V_{12}$  от гидролиза в кислой среде желудка. Затем при воздействии панкреатических протеаз в двенадцатиперстной кишке витамин  $V_{12}$  отделяется от гаптокоррина и связывается с внутренним фактором Касла (IF), который вырабатывается париетальными клетками

слизистой оболочки желудка. При панкреатической недостаточности процесс отделения  $V_{12}$  от гаптокоррина нарушается. При наличии аутоантител к париетальным клеткам желудка или непосредственно к IF комплекс  $V_{12}$ -IF практически не образуется, и значительная часть поступающего с пищей кобаламина разрушается протеолитическими ферментами либо поглощается кишечными бактериями. Секрция IF может снижаться и при других заболеваниях желудка, а также после его резекции. Комплекс  $V_{12}$ -IF достигает терминального отдела подвздошной кишки, где, взаимодействуя с кубилиновыми рецепторами, проникает в энтероциты путем эндоцитоза. Только около 50% поступающего в кишку  $V_{12}$  всасывается, причем его биодоступность зависит от возраста, наличия заболеваний кишечника (например, болезни Крона). Аффинность кубилиновых рецепторов к комплексу  $V_{12}$ -IF зависит от местной концентрации катионов кальция [46]. Около 1% кобаламина всасывается путем пассивной диффузии.

Отделяясь от IF внутри лизосом энтероцита, кобаламин секретируется в кровь, где связывается с транскобаламином (ТС II) и гаптокоррином (ТС I и подобный ему ТС III). Комплекс  $V_{12}$  и транскобаламина — голотранскобаламин — транспортируется к тканям, где проникает в клетки путем интернализации вместе с рецептором. В лизосомах транскобаламин разрушается, рецептор используется заново, а  $V_{12}$ , попадая в цитозоль, превращается в свои активные формы — метилкобаламин и 5-аденозилкобаламин. Первый используется в цитозоле для синтеза метионина из гомоцистеина, а второй — в митохондриях для превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Однако 80% поступающего из пищи в кровь  $V_{12}$  образует комплекс с гаптокоррином ( $V_{12}$ -ТС II), который не обладает биологической активностью и захватывается только печенью и клетками ретикулоэндотелиальной системы.

В печени человека содержится около 1–1,5 мг витамина  $V_{12}$ , чего достаточно для поддержания нормального уровня кобаламина в течение длительного времени (вплоть до 3–4 лет). Эти запасы реализуются путем энтерогепатической циркуляции: около 4 мкг кобаламина в день секретируется с желчью в комплексе с гаптокоррином, затем около 50% его заново всасывается [47]. Некоторое количество  $V_{12}$ -ТС II накапливается в почках и подвергается реабсорбции в проксимальных канальцах через взаимодействие с мегалином. При хронической болезни почек усвоение  $V_{12}$  клетками организма может быть снижено (примерно на 18,1%), что вместе с повышенной потерей с мочой становится причиной его дефицита [48, 49]. Следует помнить об индивидуальных генетических особенностях, которые могут затрагивать любое из звеньев метаболизма  $V_{12}$  и приводить к его дефициту.

### Лабораторные методы выявления дефицита витамина $V_{12}$

Основными сложностями в диагностике гиповитаминоза  $V_{12}$  являются отсутствие общепринятых референсных значений для диагностических маркеров, их низкая

специфичность и чувствительность, многообразие неспецифических клинических проявлений. Явная симптоматика может развиваться только через 1–5 лет от возникновения  $V_{12}$ -дефицита. Определенную роль играет недостаточная настороженность специалистов в отношении дефицита  $V_{12}$ .

Для классической картины  $V_{12}$ -дефицитной анемии характерно наличие мегалобластоза, что в общем анализе крови выражается в виде повышения среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV). Этот показатель может использоваться в качестве вспомогательного маркера, однако он недостаточно точен. Наиболее простой и экономически доступный способ выявления дефицита кобаламина — измерение общей концентрации витамина  $V_{12}$  в сыворотке крови. В различных исследованиях использовались пороговые значения от 90 до 300 пмоль/л, чаще всего — 148 пмоль/л. Исследователи указывают на возможность развития функционального дефицита (например, симптомов фуникулярного миелоза) и при нормальном уровне циркулирующего в крови  $V_{12}$ , особенно у пожилых людей, поэтому предлагается повысить пороговое значение для лиц старшего возраста до 340 пмоль/л [10]. Для оценки фракции биологически активного витамина можно использовать измерение уровня голотранскобаламина. Для оценки внутриклеточного статуса  $V_{12}$  используются дополнительные биомаркеры: гомоцистеин, ММК — вещества, концентрация которых повышается в отсутствие  $V_{12}$ , так как они метаболизируются только при его участии. Возможно измерение уровня ММК в моче с корректировкой соответственно уровню креатинина (пороговые показатели от 1,5 до 4,8 ммоль/моль) [50]. Было предложено использовать интегративный показатель, учитывающий уровни  $V_{12}$ , голотранскобаламина, ММК и гомоцистеина —  $4cV_{12}$  [51]. Ключевые маркеры дефицита витамина  $V_{12}$  представлены в таблице.

Для повышения точности маркеров внутриклеточного дефицита при нормальном уровне сывороточного  $V_{12}$  предлагается использовать термин «функциональный дефицит  $V_{12}$ ». Это состояние часто ассоциировано с анемией, когнитивным снижением, нейропатией; характерно для больных СД 2-го типа. Термин «субклинический (пограничный) дефицит  $V_{12}$ » определяется как бессимптомное повышение маркеров внутриклеточного дефицита при низконормальном уровне  $V_{12}$  в крови. При этом в дальнейшем возможна как спонтанная нормализация уровня кобаламина, так и прогрессирование до явного дефицита с типичными симптомами [1].

### Группы риска развития дефицита витамина $V_{12}$ среди эндокринологических пациентов

#### Патология щитовидной железы и дефицит витамина $V_{12}$

Заболевания щитовидной железы — распространенная эндокринная патология, наиболее частыми причинами которой является дефицит солей йода и аутоиммунные процессы. В зависимости от характера антител (аутоантитела к тиреоглобулину и/или тиреопероксидазе и/или рецептору к тиреотропному гормону) у па-

**Основные маркеры дефицита витамина B<sub>12</sub>, их референсные значения, диагностическая ценность, факторы, независимо влияющие на их уровень [1, 13, 52–55]**

	Норма	Общая точность показателя	Факторы, влияющие на уровень маркера в крови
MCV	< 98 мкм <sup>3</sup>	Чувствительность 83%	Ложно↑: дефицит фолиевой кислоты Ложно↓: высокое потребление фолатов, дефицит железа
Сывороточный B <sub>12</sub>	> 203 пг/мл (150 пмоль/л)	95–98% Чувствительность 90–95% (cut-off 148 пмоль/л) Специфичность 72–75% (cut-off 200 пмоль/л)	Ложно↓: беременность, прием оральных контрацептивов, дефицит фолиевой кислоты, недостаток гаптокоррина (мутация гена <i>FUT2</i> ) Ложно↑: почечная недостаточность, миелогенная лейкемия, плохо контролируемая гликемия, алкоголизм, высокий уровень гаптокоррина, негроидная раса
Голотранскобаламин	> 11–41 пмоль/л	98–99%	Прием пищи, дефицит фолиевой кислоты, прием оральных контрацептивов, почечная недостаточность, миелодисплазия, гематологические заболевания
Метилмалоновая кислота	< 210–480 нмоль/л	97–99% Чувствительность 98,4%	Прием пищи, возраст и пол, сниженная функция почек, объем циркулирующей крови, заболевания щитовидной железы, беременность, синдром избыточного бактериального роста, прием антибиотиков
Гомоцистеин	12–16 мкмоль/л при нормальном уровне фолиевой кислоты 15–20 мкмоль/л при ее дефиците	89–91% Чувствительность 95,9%	Возраст, прием кофе, алкоголя, курение, уровень фолиевой кислоты, пиридоксина, рибофлавина, почечная недостаточность

Количество ложных результатов зависит от используемого порогового значения

Примечание: MCV — mean corpuscular volume (средний корпускулярный объем эритроцита).

циентов чаще развивается хронический аутоиммунный тиреозит, который длительно может не проявляться клинически, но в конечном итоге способен приводить к гипотиреозу или транзиторному тиреотоксикозу. Кроме того, у части пациентов тиреотоксикоз развивается на фоне диффузного токсического зоба — болезни Грейвса [56, 57]. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы часто сочетаются с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности атрофическим гастритом, что нарушает всасывание нутриентов и в том числе витамина B<sub>12</sub>, даже при его нормальном потреблении с продуктами питания [58]. Систематический анализ доступных исследований позволил выделить 6 работ, показавших высокую частоту дефицита B<sub>12</sub>, которая варьировала от 10 до 40,5% среди пациентов с гипотиреозом, и от 6,3 до 55,5% среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [59].

**Ожирение и нарушения липидного обмена и другие состояния, ассоциированные с дефицитом B<sub>12</sub>**

Сниженный уровень B<sub>12</sub> обнаруживается чаще у людей с ожирением [60]. В клинических исследованиях неоднократно была показана связь повышенного ИМТ и инсулинорезистентности с дефицитом B<sub>12</sub> у беременных женщин и у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [61, 62]. У женщин детородного возраста, на ранней стадии беременности, перед рода-

ми распространенность дефицита B<sub>12</sub> довольно велика — 12, 45 и 40% соответственно, при этом отмечена ассоциация с повышением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС и отношения ХС к липопротеидам высокой плотности (ЛПВП). В биоптате подкожно-жировой клетчатки этих женщин выявлено повышение экспрессии генов — регуляторов жирового обмена (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза, рецептор ЛПНП, белка, связывающего регуляторный элемент стерола 1 и 2) [19]. При этом дети женщин с дефицитом B<sub>12</sub> во время беременности подвержены высокому риску развития гематологических и неврологических (раздражительность, задержка роста и развития, апатия, анорексия, судороги) расстройств и метаболического синдрома [63]. В исследованиях на крысах и мышах продемонстрировано, что у потомства особей с дефицитом кобаламина повышен риск ожирения, увеличены уровни ТГ, ХС, провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1b, IL-6), снижены уровни лептина и адипонектина, подавлено β-окисление жирных кислот и липолиз в печени [64–66]. Повышение уровня ТГ, ХС, глюкозы крови у пациентов обоего пола с НАЖБП ассоциировано с дефицитом B<sub>12</sub> [67].

**Метформин-индуцированный дефицит витамина B<sub>12</sub>**

Метформин — препарат из группы бигуанидов, рекомендованный в качестве терапии первой линии для

лечения СД 2-го типа, синтетическое производное галегины, выделенного из лекарственного растения *Galega officinalis*. Метформин был впервые описан в 1922 г., однако стал доступен для широкого использования только в 1958 г. в Великобритании. В клинической практике его назначают не только при СД 2-го типа (у 57,3% пациентов), но и при предиабете (нарушенной гликемии натощак, нарушении толерантности к глюкозе) [68]. Хотя это не прописано в инструкции, в реальной клинической практике метформин получают пациенты при метаболическом синдроме, ожирении, НАЖБП, СПКЯ [69]. История вопроса о метформин-индуцированном дефиците витамина  $B_{12}$  берет свое начало в 1971 г., когда Томкином был впервые описан подобный клинический случай. По различным оценкам, доля таких пациентов среди принимающих метформин варьирует от 5,8% до 52% [70]. В актуальных клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по СД 2-го типа подчеркнута возможность развития недостаточности  $B_{12}$  при приеме метформина [68].

Связь низкого уровня  $B_{12}$  с приемом метформина была показана во множестве исследований. Так, при анализе статуса 109 пациентов оказалось, что у пациентов, принимающих метформин, уровень  $B_{12}$  был в среднем ниже ( $393.5$  vs  $509$  пг/мл,  $p = 0,0008$ ) [71]. В метаанализе 29 исследований (всего 8089 пациентов) был продемонстрирован повышенный риск развития  $B_{12}$ -дефицита (при cut-off 150 пмоль/л) в группе пациентов с СД 2-го типа, принимающих метформин (OR 2,45; 95% CI 1,74–3,44,  $p < 0,0001$ ); его уровень в среднем был ниже на 65,8 пмоль/л (95% CI –78, –53,6,  $p < 0,00001$ ) [72]. L. Charman и соавт. в метаанализе 26 исследований получили похожие результаты: через 1,5–3 мес. лечения метформином уровень  $B_{12}$  у пациентов был на 57 пмоль/л ниже, чем в группе сравнения (95% CI: –35, –79) [73]. По результатам еще одного метаанализа, включившего в себя 31 исследование, риск (RR) составил 2,09 (95% CI 1,49–2,93,  $p < 0,0001$ ), а уровень  $B_{12}$  был на 63,7 пмоль/л ниже, чем в группе без метформина (95% CI –74,35, –53,05;  $p < 0,00001$ ), причем была обнаружена корреляция с дозой и длительностью лечения [74]. Прогрессивное снижение  $B_{12}$  было показано и в длительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании de Jager и соавт.: метформин снижал уровень  $B_{12}$  в крови на 19% по сравнению с группой контроля [75]. При анализе 4 исследований (803 пациента) выявлено, что в среднем уровень кобаламина снижался на 14,7% ( $p < 0,00001$ ). При этом ассоциации приема метформина с анемией и нейропатией не было обнаружено (RR 0,93; 95% CI 0,79–1,09;  $p = 0,36$ ). Тем не менее такая ассоциация была выявлена в ходе длившегося 13 лет рандомизированного контролируемого исследования Agoda и соавт.: при профилактическом приеме метформина в течение 5 лет анемия развивалась чаще, чем в группе плацебо (14,3% vs 10,5%,  $p < 0,02$ ), связи с уровнем  $B_{12}$  не выявлялось. В то же время выраженность нейропатии коррелировала с уровнем  $B_{12}$  ( $p = 0,03$ ). Было подтверждено негативное влияние метформина на уровень  $B_{12}$ , усиливающееся с течением времени

(5,2 vs 9,2% через 5 и 13 лет соответственно; за 1 год приема относительный риск составил 1,13 (95% CI, 1,06–1,20). Чаще наблюдалось как умеренное снижение  $< 298$  пг/мл (19,1 vs 9,5%;  $p < 0,01$ ), так и выраженный дефицит  $< 203$  пг/мл (4,3 vs 2,3%;  $p = 0,02$ ). Частота развития гипергомоцистеинемии в двух группах отличалась незначительно [76]. Корреляция  $B_{12}$  ( $r = -0,40$ ) и нейропатии ( $r = 0,40$ ) с продолжительностью терапии метформином подтверждена в исследованиях Gupta и соавт. и Serra и соавт. [77, 78].

В исследовании W. Vauman и соавт. сравнивались пациенты, принимающие метформин, и пациенты, принимающие препараты сульфонилмочевины. В первой группе через 3 мес. приема метформина было зарегистрировано существенное снижение уровня  $B_{12}$  ( $400 \pm 32$  vs  $282 \pm 24$  пг/мл,  $p < 0,0005$ ) и голотранскобаламина ( $175 \pm 19$  vs  $111 \pm 21$  пг/мл,  $p < 0,01$ ) в крови. В сравнении с группой сульфонилмочевины уровень  $B_{12}$  был ниже ( $-61 \pm 19$  пг/мл,  $p < 0,005$ ) [79].

Патогенез возникновения недостатка витамина  $B_{12}$  при приеме метформина однозначно неясен. Предполагается, что метформин нарушает моторику тонкого кишечника и снижает всасывание глюкозы, что приводит к избыточному бактериальному росту и повышенному поглощению  $B_{12}$ -IF микрофлорой [80]. Также метформин является антагонистом катионов кальция, необходимых для взаимодействия  $B_{12}$ -IF и кубилина, так как способен придавать мембране клетки положительный заряд, что приводит к отталкиванию катионов от нее [81]. В упомянутом выше исследовании Vauman и соавт. для диагностики синдрома избыточного бактериального роста проводился дыхательный тест и измерялась сывороточная концентрация аналогов витамина  $B_{12}$ , которые вырабатываются микрофлорой ЖКТ, однако наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) не подтвердилось ни у одного участника исследования. При этом на фоне приема 1,2 г карбоната кальция в день в течение 1 мес. уровень голотранскобаламина увеличился на  $53 \pm 15\%$  (до  $153 \pm 11$  пг/мл,  $p < 0,005$ ), хотя значительного повышения уровня сывороточного  $B_{12}$  отмечено не было [79]. Возможный внутриклеточный механизм влияния метформина на патогенез дефицита  $B_{12}$  представлен на рисунке.

### Полинейропатия и дефицит $B_{12}$

Дистальная диабетическая полинейропатия наблюдается примерно у трети пациентов с сахарным диабетом. Распространенность варьирует от 6 до 51% в зависимости от возраста, длительности заболевания, контроля над уровнем глюкозы, типа диабета (при СД 2-го типа 42,2%, СД 1-го типа — 29,1%). Диабетическая полинейропатия (ДПН) диагностируется у 35% пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа. Следует отметить, что ДПН может развиваться даже у лиц с предиабетом (в 11–25% случаев). 25–62% лиц с идиопатической периферической нейропатией — это пациенты с предиабетом [83].

При гипергликемии активируется протеинкиназа С в клетках, усиливается продукция эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторными свойствами. Избыток



## Лечение дефицита $V_{12}$

Лечение дефицита  $V_{12}$  включает в себя введение кобаламина в таблетированной или инъекционной форме, возможно дополнительное введение фолиевой кислоты и кальция [88].  $V_{12}$ -дефицит трудно диагностировать на ранних стадиях, а его последствия могут оказаться необратимыми, поэтому рекомендовано проводить терапию  $V_{12}$  даже у асимптомных больных [74]. Профилактический прием  $V_{12}$  оправдан при его умеренно сниженном, особенно у пациентов с плохо контролируемой гликемией на фоне метформина, так как они особо подвержены риску ДПН [91]. Следует принимать во внимание, что снижение  $V_{12}$  может ухудшать проявления предсуществующей ДПН [88]. При алиментарной недостаточности витамина  $V_{12}$  для восполнения запасов достаточно увеличить его потребление до 10–100 мкг/сут. При планировании диеты следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний (ожирения, подагры и др.), что ограничивает обогащение рациона продуктами животного происхождения. Однако зачастую при мальабсорбции, заболеваниях желудка и кишечника и других причинах дефицита  $V_{12}$  коррекции диеты недостаточно, и требуется дополнительное пероральное или внутримышечное введение препаратов цианокобаламина, метилкобаламина или гидроксикобаламина. Наиболее распространено парентеральное введение  $V_{12}$ , так как пероральное считается многими специалистами малоэффективным. Активное всасывание кобаламина из просвета кишечника ограничено возможностями энтероцитов: 1,5–2,5 мкг кобаламина за один прием пищи полностью насыщают кубилиновые рецепторы и дальнейшего всасывания витамина не происходит. Тем не менее, как уже было сказано, порядка 1% кобаламина всасывается путем пассивной диффузии, поэтому в клинической практике применяются дозы цианокобаламина, многократно превышающие суточную потребность — 500–2000 мкг. Внутриклеточные пути превращения цианокобаламина совпадают с таковыми у метил- и аденозилкобаламина, что обусловлено химической структурой кобаламина и его ролью в физиологии клетки [92]. По данным Cochrane Group, при умеренном дефиците пероральный прием цианокобаламина настолько же эффективен, как парентеральный [93]. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 50 пациентах с умеренным снижением  $V_{12}$  (125–200 пмоль/л) была показана эффективность пероральных препаратов  $V_{12}$  в дозе 1000 мкг/сут. Спустя 4 нед. оценивался уровень ММК, гомоцистеина и сывороточного  $V_{12}$ . ММК в группе метформина по сравнению с плацебо была ниже на 0,13 мкмоль/л (95% CI 0,06, 0,19,  $p < 0,001$ ), NNT 2,6 (95% CI 1,7, 6,4). Уровень  $V_{12}$  в крови существенно повысился — на 101,6 пмоль/л (95% CI 60,1, 143,2;  $p < 0,001$ ). Статистически значимого изменения MCV, гематокрита и уровня гомоцистеина не отмечалось [94]. В исследовании Greibe и соавт. цианокобаламин при приеме в дозе 3 мкг/сут в течение 8 нед. более эффективно повышал уровень сывороточного  $V_{12}$  (с 133 до 172 пмоль/л;  $p < 0,0001$ )

и голотранскобаламина (с 18 до 20 пмоль/л;  $p < 0,0001$ ), чем гидроксикобаламин (с 126 до 154 пмоль/л;  $p = 0,001$  и с 15 до 18 пмоль/л;  $p = 0,001$  соответственно). В том числе был достигнут более высокий уровень плато концентрации голотранскобаламина. Фракция кобаламина, связанного с гаптокоррином, повышалась в обеих группах в равной степени. В группе плацебо все показатели оставались на прежнем уровне [95].

Клиническая эффективность  $V_{12}$  зависит от доз и длительности применения. В первую очередь, терапия  $V_{12}$  при ДПН устраняет субъективные проявления — парестезии, боль, но не влияет на электрофизиологические характеристики [96]. Сообщается, что метилкобаламин в сочетании с фолиевой кислотой и витамином  $V_6$  (пиридоксальфосфатом) способны снижать потерю чувствительности спустя 1 год приема при ДПН. Прием мультивитаминных комплексов, содержащих  $V_{12}$ , в течение 4 мес. также может облегчать симптомы нейропатии [97]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 90 пациентов с СД 2-го типа и стажем приема метформина от 4 лет, уровнем  $V_{12}$  не более 400 пмоль/л и подтвержденной периферической и автономной ДН принимали пероральный препарат метилкобаламина в дозе 1000 мкг в день. Спустя 1 год уровень  $V_{12}$  возрос только в экспериментальной группе (с  $232,0 \pm 71,8$  до  $776,7 \pm 242,3$  пмоль/л,  $p < 0,0001$ ). В этой группе пациентов также статистически значимо улучшились вибрационная чувствительность, результаты опросника MNSI, качества жизни (QoL), шкалы боли, параметры нервной проводимости и амплитуды потенциала действия по икроножному нерву, а также электрохимическая проводимость кожи на стопах ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,000$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,014$  соответственно), хотя значимого улучшения автономных кардиальных рефлексов (проба Вальсальвы, ортостатическая проба и др.) не отмечалось [98].

Эффективность терапии внутривенным и пероральным  $V_{12}$  в отношении улучшения когнитивной функции была подтверждена в поперечном мультицентровом исследовании, которое включало в себя 202 пациента неврологического профиля с жалобами на ухудшение памяти, концентрации внимания, координации, общую слабость, сонливость, парестезии. Критериями включения помимо жалоб была оценка по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) ниже 24 и дефицит витамина  $V_{12}$  ( $< 300$  пмоль/л). Проводилось парентеральное введение  $V_{12}$ , затем пероральная терапия на протяжении 3 мес. 84,7% отметили значительное облегчение симптомов. 91,1% пациентов улучшили свои результаты MMSE, причем среди пациентов с тяжелым дефицитом  $V_{12}$  (50–100 пмоль/л,  $n = 31$ ) доля таковых была меньше — 42% [99]. Что касается способности вызывать регрессию уже существующей деменции, то это свойство кобаламина сомнительно. Так, после восполнения дефицита  $V_{12}$  у 125 пациентов, 22 из которых имели когнитивные нарушения, а 66 — деменцию, статистически значимого улучшения в группе деменции отмечено не было. При этом люди с умеренным когнитивным снижением

показали существенное улучшение в тесте на вербальную беглость ( $p < 0,01$ ) [100].

При всех положительных эффектах терапии кобаламином получены свидетельства связи высокого уровня  $B_{12}$  с переломами бедренной кости, раком легких и общей смертности от всех причин [101–103]. Высокий уровень кобаламина ( $> 700$  пмоль/л) был ассоциирован с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (HR 1,45, 95% CI 1,01, 2,06,  $p = 0,042$ ) [104]. Механизм развития подобных ассоциаций еще должен быть установлен, но, возможно, пероральный прием  $B_{12}$  является более предпочтительным, так как в меньшей степени и более физиологично повышает уровень  $B_{12}$  по сравнению с парентеральными формами.

### Заключение

Пациенты с сахарным диабетом, постоянно принимающие метформин, а также некоторые другие пациенты эндокринологического профиля (с ожирением и после бариатрических операций или с аутоиммунной патологией щитовидной железы) подвержены повышенному риску дефицита витамина  $B_{12}$ , что грозит развитием серьезных и порой необратимых осложнений. Учитывая, что недостаток витамина  $B_{12}$  может не иметь никаких проявлений в течение длительного времени, для своевременной диагностики и назначения терапии необходим регулярный контроль уровня общего  $B_{12}$ , голотранскобаламина, гомоцистеина и/или метилмалоновой кислоты в крови. При умеренном дефиците  $B_{12}$  наиболее удобным и эффективным является лечение пероральными препаратами цианкобаламина, содержащими высокие дозы  $B_{12}$ , которые позволяют использовать пассивную диффузию в кишечнике даже при нарушенном активном транспорте.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ahmed M.A. Metformin and Vitamin  $B_{12}$  Deficiency: Where Do We Stand? *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2016;19(3):382–398. DOI: 10.18433/J3PK7P
- Sinclair L. Recognizing, treating and understanding pernicious anaemia. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2008;101(5):262. DOI: 10.1258/JRSM.2008.081006
- Morris M.S. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Advances in Nutrition*. 2012;3(6):801. DOI: 10.3945/AN.112.002535
- Obeid R. The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway. *Nutrients*. 2013;5(9):3481–3495. DOI: 10.3390/NU5093481
- Phillips D., Aponte A.M., French S.A., Chess D.J., Balaban R.S. Succinyl-CoA synthetase is a phosphate target for the activation of mitochondrial metabolism. *Biochemistry*. 2009;48(30):7140. DOI: 10.1021/BI900725C
- Popova A.Yu., Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. *Problems of Nutrition*. 2021;90(4):6–19. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19
- Herrmann W., Obeid R., Schorr H., Geisel J. The Usefulness of Holotranscobalamin in Predicting Vitamin  $B_{12}$  Status in Different Clinical Settings. *Current Drug Metabolism*. 2005;6(1):47–53. DOI: 10.2174/1389200052997384
- Allen L.H. How common is vitamin B-12 deficiency? *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(2). DOI: 10.3945/AJCN.2008.26947A
- Healton E.B., Savage D.G., Brust J.C., Garrett T.J., Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine*. 1991;70(4):229–245. DOI: 10.1097/00005792-199107000-00001
- Gröber U., Kisters K., Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin  $B_{12}$ —Underestimated Neurological Significance. *Nutrients*. 2013;5(12):5031–5045. DOI: 10.3390/NU5125031
- Saperstein D.S., Barohn R.J. Peripheral Neuropathy Due to Cobalamin Deficiency. *Current treatment options in neurology*. 2002;4(3):197–201. DOI: 10.1007/S11940-002-0036-Y
- Kamchatnov P.R., Damulin I.V. Cognitive impairments in vitamin  $B_{12}$  and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia. *The Clinician*. 2015;9(1):18. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-23
- Pawlak R. Vitamin  $B_{12}$  for Diabetes Patients Treated with Metformin. *Journal of Family Medicine and Disease Prevention*. 2017;3(2). DOI: 10.23937/2469-5793/1510057
- Yajnik C.S., Deshpande S.S., Jackson A.A., Refsum H., Rao S., Fisher D.J., Bhat D.S., Naik S.S., Coyaji K.J., Joglekar C.V. et al. Vitamin  $B_{12}$  and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*. 2008;51(1):29–38. DOI: 10.1007/S00125-007-0793-Y
- Stewart C.P., Christian P., Schulze K.J., Arguello M., LeClerq S.C., Khatry S.K., West K.P. Low maternal vitamin B-12 status is associated with offspring insulin resistance regardless of antenatal micronutrient supplementation in rural Nepal. *The Journal of nutrition*. 2011;141(10):1912–1917. DOI: 10.3945/JN.111.144717
- Bhargava S.K., Sachdev H.S., Fall C.H., Osmond C., Lakshmy R., Barker D.J., Biswas S.K., Ramji S., Prabhakaran D., Reddy K.S. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *The New England journal of medicine*. 2004;350(9):865–875. DOI: 10.1056/NEJMOA035698
- Boachie J., Adaikalakoteswari A., Samavat J., Saravanan P. Low Vitamin  $B_{12}$  and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. *Nutrients*. 2020;12(7):1–20. DOI: 10.3390/NU12071925
- Iacobazzi V., Castegna A., Infantino V., Andria G. Mitochondrial DNA methylation as a next-generation biomarker and diagnostic tool. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;110(1–2):25–34. DOI: 10.1016/J.YMGME.2013.07.012
- Adaikalakoteswari A., Finer S., Voyias P.D., McCarthy C.M., Vatish M., Moore J., Smart-Halajko M., Bawazeer N., Al-Daghri N.M., Mcternan P.G., Kumar S., Hitman G.A., Saravanan P., Tripathi G. Vitamin  $B_{12}$  insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of *SREBF1* and *LDLR* genes. *Clinical Epigenetics*. 2015;7(1). DOI: 10.1186/S13148-015-0046-8
- Cordero P., Campion J., Milagro F.I., Martinez J.A. Transcriptomic and epigenetic changes in early liver steatosis associated to obesity: effect of dietary methyl donor supplementation. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;110(3):388–395. DOI: 10.1016/J.YMGME.2013.08.022
- Nilsson E., Matte A., Perfilyev A., de Mello V.D., Käkelä P., Pihlajamäki J., Ling C. Epigenetic Alterations in Human Liver From Subjects With Type 2 Diabetes in Parallel With Reduced Folate Levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(11):E1491–E1501. DOI: 10.1210/JC.2015-3204
- Adaikalakoteswari A., Vatish M., Alam M.T., Ott S., Kumar S., Saravanan P. Low Vitamin  $B_{12}$  in Pregnancy Is Associated With Adipose-Derived Circulating miRNAs Targeting PPAR $\gamma$  and Insulin Resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(11):4200–4209. DOI: 10.1210/JC.2017-01155
- Cheung O., Puri P., Eicken C., Contos M.J., Mirshahi F., Maher J.W., Kellum J.M., Min H., Luketic V.A., Sanyal A.J. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic micro RNA expression. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(6):1810. DOI: 10.1002/HEP.22569
- Okamura M., Inagaki T., Tanaka T., Sakai J. Role of histone methylation and demethylation in adipogenesis and obesity. *Organogenesis*. 2010;6(1):24. DOI: 10.4161/ORG.6.1.11121
- Lee J.H., Friso S., Choi S.W. Epigenetic Mechanisms Underlying the Link between Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases and Nutrition. *Nutrients*. 2014;6(8):3303. DOI: 10.3390/NU6083303

26. Choi S.W., Friso S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2010;1(1):8–16. DOI: 10.3945/AN.110.1004
27. Ghosh S., Sinha J.K., Khandelwal N., Chakravarty S., Kumar A., Raghunath M. Increased stress and altered expression of histone modifying enzymes in brain are associated with aberrant behaviour in vitamin B<sub>12</sub> deficient female mice. *Nutritional neuroscience*. 2020;23(9):714–723. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1548676
28. Garcia B.A., Luka Z., Loukachevitch L.V., Bhanu N.V., Wagner C. Folate deficiency affects histone methylation. *Medical hypotheses*. 2016;88:63–67. DOI: 10.1016/J.MEHY.2015.12.027
29. Mehedint M.G., Niculescu M.D., Craciunescu C.N., Zeisel S.H. Choline deficiency alters global histone methylation and epigenetic marking at the Re1 site of the calbindin 1 gene. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2010;24(1):184–195. DOI: 10.1096/FJ.09-140145
30. Rush E.C., Katre P., Yajnik C.S. Vitamin B<sub>12</sub>: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(1):2–7. DOI: 10.1038/EJCN.2013.232
31. Wolffenbuttel B.H.R., Heiner-Fokkema M.R., Green R., Gans R.O.B. Relationship between serum B<sub>12</sub> concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC medicine*. 2020;18(1). DOI: 10.1186/S12916-020-01771-Y
32. Mendonça N., Jagger C., Granic A., Martin-Ruiz C., Mathers J.C., Seal C.J., Hill T.R. Elevated Total Homocysteine in All Participants and Plasma Vitamin B<sub>12</sub> Concentrations in Women Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Very Old: The Newcastle 85+ Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2018;73(9):1258. DOI: 10.1093/GERONA/GLY035
33. Tucker K.L., Hannan M.T., Qiao N., Jacques P.F., Selhub J., Cupples L.A., Kiel D.P. Low plasma vitamin B<sub>12</sub> is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(1):152–158. DOI: 10.1359/JBMR.041018
34. Li J., Zhang H., Shi M., Yan L., Xie M. Homocysteine is linked to macular edema in type 2 diabetes. *Current eye research*. 2014;39(7):730–735. DOI: 10.3109/02713683.2013.877933
35. Xu C., Wu Y., Liu G., Liu X., Wang F., Yu J. Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Pathology*. 2014;9:167. DOI: 10.1186/S13000-014-0167-Y
36. Stabler S.P. Clinical practice. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):149–160. DOI: 10.1056/NEJMCP1113996
37. Albert M.J., Mathan V.I., Baker S.J. Vitamin B<sub>9</sub> synthesis by human small intestinal bacteria. *Nature*. 1980;283(5749):781–782. DOI: 10.1038/283781A0
38. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate OBV and C. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Published online June 15, 1998. DOI: 10.17226/6015
39. Watanabe F., Takenaka S., Katsura H., Masumder S.A., Abe K., Tamura Y., Nakano Y. Dried green and purple lavers (Nori) contain substantial amounts of biologically active vitamin B(12) but less of dietary iodine relative to other edible seaweeds. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1999;47(6):2341–2343. DOI: 10.1021/JF981065C
40. Croft M.T., Lawrence A.D., Raux-Deery E., Warren M.J., Smith A.G. Algae acquire vitamin B<sub>12</sub> through a symbiotic relationship with bacteria. *Nature*. 2005;438(7064):90–93. DOI: 10.1038/NATURE04056
41. Shah N., Prajapati J.B. Effect of carbon dioxide on sensory attributes, physico-chemical parameters and viability of Probiotic L. helveticus MTCC 5463 in fermented milk. *Journal of Food Science and Technology*. 2014;51(12):3886–3893. DOI: 10.1007/S13197-013-0943-9
42. Watanabe F., Yabuta Y., Bito T., Teng F. Vitamin B<sub>12</sub>-Containing Plant Food Sources for Vegetarians. *Nutrients*. 2014;6(5):1861. DOI: 10.3390/NU6051861
43. Patel A., Shah N., Prajapati J.B. Biosynthesis of vitamins and enzymes in fermented foods by lactic acid bacteria and related genera — A promising approach. *Croatian journal of food science and technology*. 2013;5(2):85–91.
44. Masuda M., Ide M., Utsumi H., Niuro T., Shimamura Y., Murata M. Production potency of folate, vitamin B(12), and thiamine by lactic acid bacteria isolated from Japanese pickles. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2012;76(11):2061–2067. DOI: 10.1271/BBB.120414
45. Babuchowski A., Laniewska-Moroz L., Warminska-Radyko I. Protonibacteria in fermented vegetables. *Le Lait*. 1999;79(1):113–124. DOI: 10.1051/LAIT:199919
46. Bauman W.A., Shaw S., Jayatilleke E., Spungen A.M., Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B<sub>12</sub> malabsorption induced by metformin. *Diabetes care*. 2000;23(9):1227–1231. DOI: 10.2337/DIACARE.23.9.1227
47. Schjónsby H. Vitamin B<sub>12</sub> absorption and malabsorption. *Gut*. 1989;30(12):1686. DOI: 10.1136/GUT.30.12.1686
48. McMahon G.M., Hwang S.-J., Tanner R.M., Jacques P.F., Selhub J., Muntner P., Fox C.S. The association between vitamin B<sub>12</sub>, albuminuria and reduced kidney function: an observational cohort study. *BMC Nephrology*. 2015;16(1). DOI: 10.1186/1471-2369-16-7
49. Obeid R., Kuhlmann M., Kirsch C.M., Herrmann W. Cellular uptake of vitamin B<sub>12</sub> in patients with chronic renal failure. *Nephron Clinical practice*. 2005;99(2). DOI: 10.1159/000083132
50. Sun A., Ni Y., Li X., Zhuang X., Liu Y., Liu X., Chen S. Urinary Methylmalonic Acid as an Indicator of Early Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency and Its Role in Polyneuropathy in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2014;(11):921616. DOI: 10.1155/2014/921616
51. Fedosov S.N. Metabolic signs of vitamin B(12) deficiency in humans: computational model and its implications for diagnostics. *Metabolism: clinical and experimental*. 2010;59(8):1124–1138. DOI: 10.1016/J.METABOL.2009.09.036
52. Savage D.G., Lindenbaum J., Stabler S.P., Allen R.H. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *The American Journal of Medicine*. 1994;96(3):239–246. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90149-X
53. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1). DOI: 10.3945/AJCN.111.013441
54. de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies. *Food and nutrition bulletin*. 2008;29(2). DOI: 10.1177/15648265080292S129
55. Jarquin Campos A., Risch L., Nydegger U., Wiesner J., Vazquez Van Dyck M., Renz H., Stanga Z., Risch M. Diagnostic Accuracy of Holotranscobalamin, Vitamin B<sub>12</sub>, Methylmalonic Acid, and Homocysteine in Detecting B<sub>12</sub> Deficiency in a Large, Mixed Patient Population. *Disease Markers*. 2020;2020. DOI: 10.1155/2020/7468506
56. Weetman A.P. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 2004;37(4):337–340. DOI: 10.1080/08916930410001705394
57. Jaya Kumari S., Bantwal G., Devanath A., Aiyar V., Patil M. Evaluation of serum vitamin B<sub>12</sub> levels and its correlation with anti-thyroperoxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disorders. *Indian Journal of Clinical Biochemistry: IJCB*. 2015;30(2):217–220. DOI: 10.1007/S12291-014-0418-4
58. Iddah M.A., Macharia B.N. Autoimmune Thyroid Disorders. *ISRN Endocrinology*. 2013;2013:1–9. DOI: 10.1155/2013/509764
59. Collins A.B., Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia pacific journal of clinical nutrition*. 2016;25(2):221–226. DOI: 10.6133/APJCN.2016.25.2.22
60. Wiebe N., Field C.J., Tonelli M. A systematic review of the vitamin B<sub>12</sub>, folate and homocysteine triad across body mass index. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2018;19(11):1608–1618. DOI: 10.1111/OBR.12724
61. Sukumar N., Venkataraman H., Wilson S., Goljan I., Selvamani S., Patel V., Saravanan P. Vitamin B<sub>12</sub> Status among Pregnant Women in the UK and Its Association with Obesity and Gestational Diabetes. *Nutrients*. 2016;8(12). DOI: 10.3390/NU8120768
62. Kaya C., Cengiz S.D., Satiroğlu H. Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B<sub>12</sub> in PCOS. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(5):721–726. DOI: 10.1016/J.RBMO.2009.06.005
63. Dror D.K., Allen L.H. Effect of vitamin B<sub>12</sub> deficiency on neurodevelopment in infants: Current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition Reviews*. 2008;66(5):250–255. DOI: 10.1111/J.1753-4887.2008.00031.X
64. Ahmad S., Kumar K.A., Basak T., Bhardwaj G., Yadav D.K., Lalitha A., Chandak G.R., Raghunath M., Sengupta S. PPAR signaling

- pathway is a key modulator of liver proteome in pups born to vitamin B<sub>12</sub> deficient rats. *Journal of proteomics*. 2013;91:297–308. DOI: 10.1016/J.JPROT.2013.07.027
65. Kumar K.A., Lalitha A., Pavithra D., Padmavathi I.J., Ganeshan M., Rao K.R., Venu L., Balakrishna N., Shanker N.H., Reddy S.U., Chandak G.R., Sengupta S., Raghunath M. Maternal dietary folate and/or vitamin B<sub>12</sub> restrictions alter body composition (adiposity) and lipid metabolism in Wistar rat offspring. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2013;24(1):25–31. DOI: 10.1016/J.JNUT-BIO.2012.01.004
66. Ghosh S., Sinha L.K., Muralikrishna B., Putcha U.K., Raghunath M. Chronic transgenerational vitamin B<sub>12</sub> deficiency of severe and moderate magnitudes modulates adiposity-probable underlying mechanisms. *BioFactors (Oxford, England)*. 2017;43(3):400–414. DOI: 10.1002/BIOF.1350
67. Al-Quaydheb A.N., Ofaysan M., al Rasheed A. Relation Between Vitamin B<sub>12</sub> And Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Hospital Based Study. *International Journal of Advanced Research*. 2015;3:1335–1343. Accessed September 21, 2021. <https://www.ijar.com/article/5177/relation-between-vitamin-b12-and-non-alcoholic-fatty-liver-disease-a-hospital-based-study/>
68. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144–159. DOI: 10.14341/DM9686
69. Tan M.H., Alquraini H., Mizokami-Stout K., MacEachern M. Metformin: From Research to Clinical Practice. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2016;45(4):819–843. DOI: 10.1016/J.ECL.2016.06.008
70. Alvarez M., Sierra O.R., Saavedra G., Moreno S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocrine connections*. 2019;8(10):1324–1329. DOI: 10.1530/EC-19-0382
71. Calvo Romero J.M., Ramiro Lozano J.M. Vitamin B<sub>12</sub> in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2012;59(8):487–490. DOI: 10.1016/J.EN-DOEN.2012.06.005
72. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N.D. The role of metformin on vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a meta-analysis review. *Internal and emergency medicine*. 2015;10(1):93–102. DOI: 10.1007/S11739-014-1157-5
73. Chapman L.E., Darling A.L., Brown J.E. Association between metformin and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolism*. 2016;42(5):316–327. DOI: 10.1016/J.DIABET.2016.03.008
74. Yang W., Cai X., Wu H., Ji L. Associations between metformin use and vitamin B<sub>12</sub> levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Journal of diabetes*. 2019;11(9):729–743. DOI: 10.1111/1753-0407.12900
75. de Jager J., Kooy A., Lehert P., Wulfel M.G., van der Kolk J., Bets D., Verburg J., Donker A.J., Stehouwer C.D. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340(7757):1177. DOI: 10.1136/BMJ.C2181
76. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B., Knowler W.C., Marcovina S.M., Orchard T.J., Bray G.A., Schade D.S., Temprosa M.G., White N.H., Crandall J.P. Long-term Metformin Use and Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(4):1754–1761. DOI: 10.1210/JC.2015-3754
77. Serra M.C., Kancherla V., Khakharia A., Allen L.L., Phillips L.S., Rhee M.K., Wilson P.W.F., Vaughan C.P. Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;170. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2020.108486
78. Gupta K., Jain A., Rohatgi A. An observational study of vitamin B<sub>12</sub> levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018;12(1):51–58. DOI: 10.1016/J.DSX.2017.08.014
79. Bauman W.A., Shaw S., Jayatilake E., Spungen A.M., Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B<sub>12</sub> malabsorption induced by metformin. *Diabetes care*. 2000;23(9):1227–1231. DOI: 10.2337/DIACARE.23.9.1227
80. Caspary W.F., Creutzfeldt W. Analysis of the inhibitory effect of biguanides on glucose absorption: Inhibition of active sugar transport. *Diabetologia*. 1971;7(5):379–385. DOI: 10.1007/BF01219474
81. Schäfer G. Some new aspects on the interaction of hypoglycemia-producing biguanides with biological membranes. *Biochemical pharmacology*. 1976;25(18):2015–2024. DOI: 10.1016/0006-2952(76)90424-X
82. Owen M.D., Baker B.C., Scott E.M., Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B<sub>12</sub> and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(11). DOI: 10.3390/IJMS22115759
83. Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., Shaw J.E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handbook of clinical neurology*. 2014;126:3–22. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1
84. Moore E.M., Mander A.G., Ames D., Kotowicz M.A., Carne R.P., Brodaty H., Woodward M., Boundy K., Ellis K.A., Bush A.I., Faux N.G., Martins R., Szoek C., Rowe C., Watters D.A. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes care*. 2013;36(10):2981–2987. DOI: 10.2337/DC13-0229
85. Shandal V., Luo J.J. Clinical Manifestations of Isolated Elevated Homocysteine-Induced Peripheral Neuropathy in Adults. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2016;17(3):106–109. DOI: 10.1097/CND.000000000000108
86. Kim J., Ahn C.W., Fang S., Lee H.S., Park J.S. Association between metformin dose and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine*. 2019;98(46):e17918. DOI: 10.1097/MD.00000000000017918
87. Hashem M.M., Esmael A., Nassar A.K., El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1–9. DOI: 10.1038/s41598-021-81631-8
88. Wile D.J., Toth C. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(1):156. DOI: 10.2337/DC09-0606
89. Out M., Kooy A., Lehert P., Schalkwijk C.A., Stehouwer C.D.A. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3year trial. *Journal of diabetes and its complications*. 2018;32(2):171–178. DOI: 10.1016/J.JDIACOMP.2017.11.001
90. Lamson Davis W. Metformin and Diabetic Neuropathy: Think B<sub>12</sub>. *Natural Medicine Journal*. 2020;12(6). Accessed September 20, 2021. <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2020-06/metformin-and-diabetic-neuropathy-think-b12/>
91. Grisold A., Callaghan B.C., Feldman E.L. Mediators of diabetic neuropathy — is hyperglycemia the only culprit? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2017;24(2):103. DOI: 10.1097/MED.0000000000000320
92. Obeid R., Fedosov S.N., Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015;59(7):1364–72. DOI: 10.1002/mnfr.201500019
93. Vidal-Alaball J., Butler C.C., Cannings-John R., Goringe A., Hood K., McCaddon A., McDowell I., Papaioannou A. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD004655.PUB2
94. Favrat B., Vaucher P., Herzig L., Burnand B., Ali G., Boulat O., Birschoff T., Verdon F. Oral vitamin B<sub>12</sub> for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *BMC family practice*. 2011;12. DOI: 10.1186/1471-2296-12-2
95. Greibe E., Mahalle N., Bhide V., Fedosov S., Heegaard C.W., Naik S., Nexo E. Effect of 8-week oral supplementation with 3-μg cyano-B<sub>12</sub> or hydroxo-B<sub>12</sub> in a vitamin B<sub>12</sub>-deficient population. *European journal of nutrition*. 2019;58(1):261–270. DOI: 10.1007/S00394-017-1590-0
96. Sun Y., Lai M., Lu C. Effectiveness of vitamin B<sub>12</sub> on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurologica Taiwanica*. 2005;14(2):48–54. Accessed September 21, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK72015/>
97. Fonseca V.A., Lavery L.A., Thethi T.K., Daoud Y., DeSouza C., Ovalle F., Denham D.S., Bottiglieri T., Sheehan P., Rosenstock J. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *The American journal of medicine*. 2013;126(2):141–149. DOI: 10.1016/J.AMJMED.2012.06.022
98. Didangelos T., Karlafti E., Kotsakioulafi E., Margariti E., Giannoulaki P., Batanis G., Tesfaye S., Kantartzis K. Vitamin B<sub>12</sub>

99. Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(2):395. DOI: 10.3390/NU13020395
100. Jatoi S., Hafeez A., Riaz S.U., Ali A., Ghauri M.I., Zehra M. Low Vitamin B<sub>12</sub> Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia. *Cureus*. 2020;12(2). DOI: 10.7759/CUREUS.6976
101. Eastley R., Wilcock G., Bucks R. S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in dementia and cognitive impairment: The effects of treatment on neuropsychological function. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000;15(3):226–233. Accessed September 21, 2021. [https://www.researchgate.net/publication/12601439\\_Vitamin\\_B12\\_deficiency\\_in\\_dementia\\_and\\_cognitive\\_impairment\\_The\\_effects\\_of\\_treatment\\_on\\_neuropsychological\\_function](https://www.researchgate.net/publication/12601439_Vitamin_B12_deficiency_in_dementia_and_cognitive_impairment_The_effects_of_treatment_on_neuropsychological_function).
102. Meyer H.E., Willett W.C., Fung T.T., Holvik K., Feskanich D. Association of High Intakes of Vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> From Food and Supplements With Risk of Hip Fracture Among Postmenopausal Women in the Nurses' Health Study. *JAMA network open*. 2019;2(5). DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.3591
103. Ebbing M., Bønaa K.H., Nygård O., Arnesen E., Ueland P.M., Nordrehaug J.E., Rasmussen K., Njølstad I., Refsum H., Nilsen D.W., Tverdal A., Meyer K., Vollset S.E. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B<sub>12</sub>. *JAMA*. 2009;302(19):2119–2126. DOI: 10.1001/JAMA.2009.1622
104. Flores-Guerrero J.L., Minovic I., Groothof D., Gruppen E.G., Riphagen I.J., Kootstra-Ros J., Kobold A.M., Hak E., Navis G., Gansevoort R.T., Borst M.H. de, Dullaart R.P.F., Bakker S.J.L. Association of Plasma Concentration of Vitamin B-12 With All-Cause Mortality in the General Population in the Netherlands. *Jama network open*. 2020;3(1):e1919274. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.19274
105. Wolffenbuttel B.H.R., Heiner-Fokkema M.R., Green R., Gans R.O.B. Relationship between serum B<sub>12</sub> concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC medicine*. 2020;18(1). DOI: 10.1186/S12916-020-01771-Y

Поступила 25.07.2021

**Информация об авторах**

Шульпекова Надежда Владимировна (Shulpekova Nadezhda V.) — клинический ординатор 2-го года обучения НМИЦ эндокринологии Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>

Белая Жанна Евгеньевна (Belaya Zhanna E.) — д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии института высшего и дополнительного образования НМИЦ эндокринологии Минздрава России, главный научный сотрудник, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий НМИЦ эндокринологии Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Галстян Гагик Радикович (Galstyan Gagik R.) — д-р мед. наук, профессор, и.о. заместителя директора Института диабета, заведующий отделением диабетической стопы, главный научный сотрудник НМИЦ эндокринологии Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

Бондаренко Т.Е.<sup>1</sup>, Хохлова З.А.<sup>2</sup>, Кудашева С.В.<sup>1</sup>, Этенко Д.А.<sup>3</sup>, Семенов В.А.<sup>4</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ЛИХОРАДОЧНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПРИ УКУСАХ КЛЕЩЕЙ

<sup>1</sup>ГАУЗ «Кузбасская клиническая инфекционная больница», 650036, Кемерово, Россия

<sup>2</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия

<sup>3</sup>ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», 650066, Кемерово, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», 650056, Кемерово, Россия

*Инфекции, связанные с присасыванием клещей, — так называемые «клещевые» инфекции — относятся к природно-очаговым заболеваниям и имеют сезонный характер. В настоящее время известно, что клещи являются переносчиками целого ряда вирусов, бактерий, спирохет, вызывающих заболевания у человека. Диагноз при значительной части этих инфекций остается неверифицированным. Общим для всех клещевых инфекций клиническим симптомом является лихорадка, входящая в общепаразитарный (лихорадочно-интоксикационный) синдром, который, в свою очередь, может иметь особенности, присущие той или иной инфекции. В представленном обзоре дается клиническая характеристика регистрирующихся в России клещевых инфекций: лихорадочной формы клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза, бабезиоза, эрлихиозов, клещевых риккетсиозов, геморрагических лихорадок, туляремии, бартонеллез. Приводятся опорные критерии дифференциального диагноза общепаразитарного синдрома, возникающего как основное проявление начального периода при этих заболеваниях. Показано, что в связи со схожестью симптоматики, особенно в очагах смешанного типа, решающим диагностическим звеном должна быть специфическая лабораторная диагностика.*

**Ключевые слова:** общепаразитарный синдром; клещевой энцефалит; клещевой иксодовый боррелиоз; бабезиоз; эрлихиозы; клещевые риккетсиозы; геморрагические лихорадки; туляремия; бартонеллез.

**Для цитирования:** Бондаренко Т.Е., Хохлова З.А., Кудашева С.В., Этенко Д.А., Семенов В.А. Особенности лихорадочных состояний при инфекционных заболеваниях, передающихся при укусах клещей. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):521–530. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-521-530>

**Для корреспонденции:** Хохлова Зинаида Александровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней; e-mail: [zinaidaxohlova@yandex.ru](mailto:zinaidaxohlova@yandex.ru)

**Bondarenko T.E.<sup>1</sup>, Khokhlova Z.A.<sup>2</sup>, Kudasheva S.V.<sup>1</sup>, Etenko D.A.<sup>3</sup>, Semyonov V.A.<sup>4</sup>**

## CHARACTERISTIC FEATURES OF FEBRILE STATES IN INFECTIOUS DISEASES TRANSMITTED BY TICK BITES

<sup>1</sup>Kuzbass Clinical Infectious Diseases Hospital, 650036, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup>Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia, 654005, Novokuznetsk, Russia

<sup>3</sup>Kuzbass Regional Clinical Hospital named after Belyaev S.V., 650066, Kemerovo, Russia

<sup>4</sup>Kemerovo State Medical University, 650056, Kemerovo, Russia

*Infections associated with the suction of ticks, the so-called tick fever, refer to natural focal diseases and are seasonal in nature. Currently, it is known that ticks are carriers of a number of viruses, bacteria, spirochetes that cause diseases in humans. The diagnosis for a significant part of these infections remains unverified. A common clinical symptom for all infections caused by ticks is fever, which is part of the general infectious (febrile-toxic) syndrome, which, in turn, may have features inherent in one or another infection. This review provides clinical characteristics of tick-caused infections registered in Russia: febrile tick-borne encephalitis, ixodic tick-borne borreliosis, babesiosis, ehrlichiosis, tick-borne rickettsial disease, hemorrhagic fevers, tularemia, bartonellosis. The basic criteria for the differential diagnosis of general infectious syndrome as the main manifestation of the onset of these diseases are presented. It is shown that due to the similarity of symptoms, especially in mixed-type foci, specific laboratory diagnostics should be regarded as determinative in diagnosis.*

**Keywords:** general infectious syndrome; tick-borne encephalitis; tick-borne ixodic borreliosis; babesiosis; ehrlichiosis; tick-borne rickettsial disease; hemorrhagic fevers; tularemia; bartonellosis.

**For citation:** Bondarenko T.E., Khokhlova Z.A., Kudasheva S.V., Etenko D.A., Semyonov V.A. Characteristic features of febrile states in infectious diseases transmitted by tick bites. *Klinicheskaya meditsina*. 2021; 99(9–10):521–530. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-521-530>

**For correspondence:** Zinaida A. Khokhlova — MD, PhD, DSc, prof., Head of the Department of Infectious Diseases; e-mail: [zinaidaxohlova@yandex.ru](mailto:zinaidaxohlova@yandex.ru)

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 02.08.2021

Лихорадочные состояния являются самыми частыми первичными проявлениями инфекционных заболеваний, вызываемых укусами клещей. Актуальность проблемы

в Кузбассе обусловлена выявлением ранее неверифицированных форм данной патологии у 50% больных на протяжении десятилетий. С этим связана возможность

развития у пациентов неуточненных хронических инфекционных процессов с формированием соматических и психоневрологических расстройств.

Клещевые нейроинфекции являются природно-очаговыми заболеваниями. В России регистрируется целый ряд заболеваний, передаваемых через укусы клещей [1, 2]. Широко распространены очаги сочетанных клещевых инфекций — бактериальной, вирусной, риккетсиозной природы [3]. В настоящее время участились случаи завозных клещевых инфекций из стран Африки и других регионов туристами [4].

Для того чтобы распознать клещевое инфекционное заболевание, необходимо в первую очередь провести дифференциальную диагностику между разными заболеваниями, связанными с укусами клещей [5]. При этом диагностика базируется прежде всего на выявлении ведущего синдрома заболевания. При клещевых нейроинфекциях таковым является инфекционный синдром.

Однако при различных клещевых инфекциях инфекционный (лихорадочно-интоксикационный) синдром имеет сходную картину, что значительно затрудняет предварительную диагностику заболевания в остром периоде. Дополнительную трудность в дифференциальной диагностике создает и поздняя сероконверсия. Поэтому на предварительных этапах установления диагноза клещевых инфекций важны именно клинические проявления заболевания и знание основных отличий между ними.

## 1. Клещевой энцефалит

По данным референс-центра по мониторингу за клещевым вирусным энцефалитом (КЭ) за 2019 г. лихорадочная форма этого заболевания превалирует (59,9%) в структуре клинических форм КЭ в различных регионах Российской Федерации [6].

Инкубационный период КЭ длится от 1 до 30 дней (в среднем 7–14 дней). Более короткий инкубационный период (4–6 дней) отмечается в случае алиментарного пути инфицирования. В 10–30% случаев в течение 2–7 дней могут наблюдаться продромальные явления в виде общей слабости, недомогания, повышенной утомляемости, тяжести в голове, чувства разбитости и ломоты в теле, снижения аппетита, озноба [7, 8].

Заболевание начинается остро (нередко больные указывают даже час развития болезни). Лихорадочный период длится от нескольких часов до 5–7 дней. Лихорадка носит фебрильный характер (до 38–40 °С). Иногда наблюдают двух- и даже трехволновую лихорадку. При двухволновом течении лихорадочной формы КЭ первая волна также продолжается в среднем 5–7 дней, период апиреksии составляет 4–6 дней. У 60% больных заболевание протекает в легкой форме. Тяжесть течения определяется выраженностью синдрома интоксикации, уровнем пирексии [9, 10].

Синдром интоксикации проявляется общей слабостью, головной болью различной интенсивности, локализующейся в лобно-височных областях, снижением аппетита. Больных беспокоят недомогание, нарушение сна,

головокружение, светобоязнь, миалгии преимущественно в мышцах шеи и надплечий, реже по ходу длинных мышц спины и конечностей, артралгии в крупных суставах конечностей. Тошнота, возможны эпизоды рвоты.

Характерны вегетативные расстройства в виде разлитой гиперемии лица, шеи и верхней половины туловища, инъекции сосудов склер и конъюнктив, выраженная гиперемия слизистых оболочек ротоглотки. Брадикардия и тахикардия, потливость, колебания артериального давления со склонностью к гипотензии. Изменения в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при лихорадочной форме отсутствуют [9].

В общем анализе крови умеренный лимфоцитарный лейкоцитоз, иногда сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. При двухволновом течении заболевания на первой волне у большинства больных наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом. Во время второй волны — лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и повышение СОЭ. В общем анализе мочи возможны признаки токсического нефрита с появлением в моче белка, реже — лейкоцитов и цилиндров, микрогематурия [11].

## 2. Болезнь Лайма (иксодовый клещевой боррелиоз, системный клещевой боррелиоз, лайм-боррелиоз)

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) протекает стадийно: выделяются стадия локальной инфекции, диссеминация и стадия органнх поражений.

Клинически выраженное заболевание развивается приблизительно в 20–25% случаев после присасывания инфицированных боррелиями клещей. В результате попадания боррелий в кожу у 50–80% больных отмечается местное кожное воспаление — клещевая мигрирующая эритема (КМЭ). В 20–50% случаев заболевания КМЭ отсутствует в начале заболевания и таким образом сразу развивается диссеминированная стадия ИКБ, которая носит название безэритемной формы. В случае гематогенного распространения боррелии поражают внутренние органы, что сопровождается развитием общеинфекционного синдрома и клиническими проявлениями со стороны висцеральных органов (печени, селезенки, почек) [12].

Инкубационный период при ИКБ колеблется от 1 до 30 дней (в среднем 7–14). Начало заболевания острое или подострое. В острый период болезни температура тела повышается до 37–38 °С. При двухволновом варианте течения, первая волна составляет 4–5, вторая — 5–6 дней; период апиреksии длится 6–9 дней. Заболевание может начинаться с появления мигрирующей эритемы или симптомов общей инфекционной интоксикации.

Синдром общей интоксикации у больных ИКБ в России наблюдается в 60–70% случаев. Он проявляется головной болью, ознобами, тошнотой, мигрирующими болями в костях и мышцах, артралгиями, общей слабостью, быстрой утомляемостью, лихорадкой от субфебрильной до 40 °С. Нередко на фоне интоксикации возникают катаральные явления (першение в горле, сухой кашель и др.), являющиеся причиной диагностических ошибок [13, 14].

При эритемной форме пятно постепенно увеличивается по периферии, достигая размеров 5–15 см, иногда 50 см и более. Форма пятна округлая или овальная, реже неправильная. Наружный край воспаленной кожи более интенсивно красный, несколько возвышается над уровнем кожи. Со временем центральная часть пятна бледнеет или приобретает синюшный оттенок, создается форма кольца. В месте укуса клеща, в центре пятна, определяется корочка, затем рубец. Пятно без лечения сохраняется 2–3 нед., затем исчезает.

Эритема привлекает внимание больного либо субъективными ощущениями (зуд, боль, жжение), либо в результате увеличения ее размеров по периферии (миграция). В ряде случаев (10–15%) появление эритемы не сопровождается субъективными ощущениями [15, 16].

У 20–40% больных эритема отсутствует, тогда в клинической картине наблюдаются только лихорадка и неспецифические проявления болезни («гриппоподобный синдром»), в связи с чем приходится дифференцировать с другими острыми лихорадочными состояниями [5].

В остром периоде болезни для общего анализа крови характерны повышение СОЭ, лейкоцитоз [17]. В общем анализе мочи в первые 4 сут возможна микрогематурия [9].

### 3. Бабезиоз (пироплазмоз) человека

Инкубационный период продолжается от 3 сут до 3 нед. (в среднем 1–2 нед.). Болезнь всегда начинается остро с озноба и повышения температуры тела до 38–40 °С. Лихорадка сопровождается резкой слабостью, адинамией, головной болью, болями в эпигастрии, тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения. Температурная кривая постоянного или неправильного типа. Высокая лихорадка продолжается обычно 8–10 сут с критическим падением до нормального или субнормального уровня в терминальной стадии заболевания.

С 3–4-го дня болезни на фоне нарастания интоксикации наблюдают профузные поты, бледность кожных покровов и нарушения пигментного обмена. Увеличивается печень, нарастает желтуха, и с 6–7-го дня развиваются гемоглобинурия, олигоанурия. В последующем в клинической картине заболевания на первый план выступают симптомы острой почечной недостаточности [1, 18–20].

Клиническая диагностика трудна из-за редкости заболевания. Длительная лихорадка на фоне анемии, гепатомегалии, почечной патологии, отсутствие эффекта от приема антибиотиков заставляют проводить лабораторные исследования на бабезиоз.

### 4. Эрлихиозы человека

Инкубационный период продолжается от 1 до 29 дней (в среднем 13 дней). Эрлихиозы не имеют манифестно выраженных диагностических особенностей, заболевание может быть бессимптомным или с субклиническими проявлениями, а может протекать как тяжелая инфекция. «Даже эрудированные врачи, осведомленные о существовании этих заболеваний, находят эрлихиоз невозможным для диагноза на основании клинических

симптомов и признаков» (Walker D., Dumler, 1996). Поэтому диагностика эрлихиозов основывается на данных клинико-эпидемиологического обследования и подкрепляется результатами лабораторных исследований [9].

#### 4.1. Моноцитарный эрлихиоз человека

Моноцитарный эрлихиоз человека характеризуется развитием выраженного общеинфекционного синдрома при отсутствии патогномичных признаков заболевания, которое начинается остро с повышения температуры до 38–40 °С, сопровождающегося ознобом. Длительность лихорадочной реакции составляет 1–6 дней, реже — 10–12 дней. Общеинфекционный синдром проявляется слабостью, чувством общего недомогания, головной болью. У 2/3 больных наблюдаются катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (непродуктивный кашель, першение в горле), боли в мышцах. Характерны гиперемия лица, инъекция сосудов склер и конъюнктив, гиперемия слизистых оболочек ротоглотки. Возможны такие симптомы, как тошнота, рвота, парестезии, гиперестезии. У трети пациентов наблюдается двухволновое течение заболевания. Вторая волна имеет более тяжелое течение [21, 22].

При лабораторной диагностике у подавляющего большинства больных на фоне лейкопении, тромбоцитопении и анемии имеется повышение печеночных трансаминаз. Среди обследованных рентгенографически у 50% выявляются инфильтраты в легких [23].

#### 4.2. Гранулоцитарный анаплазмоз человека

Инкубационный период длится от 3 до 23 дней (в среднем 13 дней). Большинство пациентов указывают на укус клеща перед возникновением заболевания. Течение гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) имеет широкий спектр проявлений — от бессимптомной (субклинической) до тяжелой формы, приводящей к летальному исходу.

Клинические симптомы (ГАЧ) неспецифичны. Основным в картине заболевания является общеинфекционный синдром [24]. Обычно заболевание начинается с острой неспецифической лихорадки (> 38,5 °С), озноба, сильной головной и мышечной боли, боли в животе, слабости, тошноты, рвоты, диареи, кашля, миалгий (артралгий). Могут быть потеря аппетита, явления катарального фарингита, лимфоаденопатия. У большинства пациентов артериальное давление снижено. [25]. У ряда больных выявляются изменения со стороны нервной системы: на фоне головной боли гиперестезии, головокружение, менингеальные тонические знаки при отсутствии воспалительных изменений в ЦСЖ [24].

В острой фазе заболевания имеются изменения в крови: лейкопения, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения, повышенный уровень трансаминаз, которые указывают на высокую вероятность анаплазмоза, но не являются патогномичными. При рентгенологическом исследовании у 50% больных выявляются инфильтративные уплотнения легочной ткани [23].

Диагностика ГАЧ по клиническим данным весьма затруднительна, поскольку однозначных симптомов нет, а у части пациентов нет никаких клинических проявлений.

## 5. Клещевые риккетсиозы

### 5.1. Ку-лихорадка

Заболевание характеризуется выраженной интоксикацией, лихорадкой, специфической интерстициальной пневмонией и полиорганными поражениями. В некоторых случаях болезнь проходит через 3–6 дней, за что получила название «летний грипп». Однако чаще заболевание прогрессирует и достигает стадии разгара [26].

Инкубационный период болезни составляет от 3 до 32 дней. Во время эпидемических вспышек инкубация в пределах 12–19 дней. Болезнь начинается остро, часто внезапно, с озноба и повышения температуры. Некоторые отмечают появление жара, сильной головной боли, разбитости и слабости, потливости, порой до профузного пота, боли в мышцах, пояснице, иногда — в суставах. Болезнь может начинаться с боли в глазницах и глазных яблоках, ретробульбарой боли и носового кровотечения [26]. Наиболее типична гипертермия 39–40 °С в течение 7–9 дней (3–14–20). Лихорадка может быть постоянного типа, ремиттирующей, неправильной, волнообразной. Характерное проявление болезни — поражение органов дыхания от катаральных явлений до развития пневмонии. Больные жалуются на кашель, нередко уже в начальном периоде болезни. Возможно поражение ЦНС вплоть до серозного менингита, печени с развитием гепатита [27, 28].

Изменения кожи сводятся в основном к гиперемии лица и шеи. Первичного аффекта при лихорадке Ку не бывает, как и геморрагических элементов; резистентность сосудистой стенки остается нормальной [15]. В отдельных случаях на 5-й день болезни появляется сыпь на туловище и конечностях, имеющая полиморфный характер (пятнисто-папулезный, розеолезно-папулезный), сохраняющаяся до 7 дней [28].

В общем анализе крови у пациентов с Ку-лихорадкой наблюдается лейкопения, нейтропения, эозинопения, относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

### 5.2. Клещевой сыпной тиф (сибирский риккетсиоз)

Инкубационный период составляет 4–6 дней. Характерна гипертермия 38–39 °С в течение 5–15 дней, в среднем — 8 дней. Наблюдаются периоды апирексии в течение 2–5 дней и повторные волны лихорадки. Могут отмечаться головная боль, небольшая слабость, озноб, боль в суставах и мышцах, снижение аппетита. В месте присасывания клеща развиваются болезненность, гиперемия и небольшой инфильтрат (не более 3–4 см) с некротической корочкой в центре, характерно увеличение регионарных лимфатических узлов.

Макулопапулезная красная сыпь появляется на 2–4-й день болезни, изначально на туловище, затем распространяется на конечности, чаще на разгибательных поверхностях. Сыпь является характерным признаком клещевого риккетсиоза, ее появление облегчает клини-

ческую диагностику. Впоследствии наблюдается медленное угасание сыпи с пигментацией на месте ее исчезновения. На лице больных можно видеть гиперемию, а на видимых слизистых — мелкие кровоизлияния [1, 15, 29].

Во время лихорадочного периода наблюдается снижение гемоглобина на 15%, уменьшение количества эритроцитов и тромбоцитов. Выявляются также лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфоцитоз, моноцитоз [11].

### 5.3. Пятнистая лихорадка Скалистых гор

В отличие от других клещевых риккетсиозов в данном случае первичный аффект на месте укуса клеща не образуется. Инкубационный период длится от 3 до 14 дней (при легких формах он более продолжительный, при тяжелых сокращается до 3–4 сут). Характерно острое начало заболевания с быстрым повышением температуры до 40 °С и выше, головной болью, артралгией и миалгией. Лихорадка ремиттирующего характера; длится обычно 2–3 нед., заканчивается часто литически. Изменений в гемограмме не выявляется.

У 90% больных присутствует сыпь на коже и слизистой ротовой полости. Сыпь чаще всего пятнисто-папулезная, покрывает все тело, в некоторых случаях развивается экзантема, сопровождаемая менингеальным синдромом [15].

Первые элементы сыпи появляются на локтях и запястьях, затем распространяются на конечности и все тело. На 8–10-й день высыпания сливаются, приобретают геморрагический характер. Экзантема исчезает после нормализации температуры тела.

### 5.4. Марсельская (средиземноморская) лихорадка

Инкубационный период 3–7 дней. Выделяют начальный период (от первичного аффекта до появления сыпи), период разгара и период реконвалесценции. Патогномичным является первичный аффект в месте укуса клеща. В некоторых случаях инфицирование происходит через конъюнктиву глаза, в связи с чем у больных наблюдается выраженный конъюнктивит при отсутствии первичного аффекта на коже.

Первичный аффект отмечается у 50–90% больных. К началу болезни он представляет собой участок воспаления кожи диаметром около 10 мм, в центре которого локализуется некротический очаг диаметром около 3 мм. У 1/3 больных появляется регионарный лимфаденит в виде увеличения и болезненности лимфатических узлов, близлежащих к месту укуса.

Переход болезни в стадию разгара характеризуют озноб, внезапное повышение температуры до 39–40 °С; в дальнейшем температурная кривая становится постоянного или ремиттирующего типа. Лихорадочный период сохраняется в течение 3–10 дней. Больных беспокоят сильная головная боль, общая слабость, выраженные миалгии, артралгии, бессонница, могут быть тошнота и рвота. В редких случаях возможно развитие менингеального симптомокомплекса. При осмотре больного отмечаются гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов склер и слизистых оболочек зева. Со стороны органов крово-

обращения определяются брадикардия и гипотония, у части больных выявляется увеличение печени и селезенки.

Экзантема наблюдается у 100% больных. Элементы сыпи появляются на 2–4-й день болезни сначала на груди и животе, затем сыпь распространяется на шею, лицо, конечности. Почти у всех больных элементы сыпи обнаруживаются также на ладонях и подошвах, но не захватывают лицо. Сыпь обильная, розеолезная или пятнисто-папулезная, сохраняется до конца лихорадочного периода, оставляя после себя пигментацию кожи [1, 15].

Изменения общего анализа крови носят непостоянный характер. Возможна лейкопения, реже — умеренный лейкоцитоз и небольшое повышение СОЭ.

### **5.5. Везикулезный (гамазовый) риккетсиоз**

Заболеванию свойственна цикличность течения. Продолжительность инкубационного периода составляет около 7–10 дней. Первое проявление болезни — первичный аффект, который можно обнаружить за 7–10 дней до возникновения лихорадки. Это отличает везикулезный риккетсиоз от других заболеваний риккетсиозной этиологии, при которых появление первичного аффекта, как правило, совпадает с повышением температуры.

Через 5–7 дней после возникновения первичного аффекта у больных развивается интоксикационный синдром, отмечаются высокая лихорадка (39–40 °С), озноб, головные боли, бессонница, боли в мышцах и спине, слабость, недомогание, головокружение.

Лихорадка носит ремиттирующий характер, сохраняется в течение 6–7 дней. Со 2–3-го дня лихорадочного периода появляется макулезно-папулезная сыпь. Сыпь полиморфная, обильная, локализуется на лице, волосистой части головы, туловище, конечностях, редко — на ладонях и подошвах. Сыпь вначале состоит из макул и папул, затем на месте папул образуются везикулы, что очень напоминает экзантему при ветряной оспе. Иногда везикулы нагнаиваются и эволюционируют в пустулы. Сыпь сохраняется в течение 5–10 дней, ее элементы нередко можно обнаружить и после окончания лихорадки. Лихорадочный период сопровождается относительной тахикардией. Часто снижается артериальное давление, тоны сердца приглушены, проявляется ломкость капилляров. Со стороны органов брюшной полости возможно увеличение печени и селезенки.

В гемограмме можно выявить незначительную лейкопению, нейтропению со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопению, отсутствие или снижение количества эозинофилов. СОЭ умеренно повышена [15, 30].

## **6. Геморрагические лихорадки**

### **6.1. Конго-крымская геморрагическая лихорадка**

Конго-крымская геморрагическая лихорадка (ККГЛ) — острая вирусная природно-очаговая инфекция, передаваемая иксодовыми клещами, характеризуется обширным нозоареалом и развитием у человека заболевания с геморрагическим синдромом и высокой летальностью до 40% [15].

Инкубационный период от 3 до 12 дней, в среднем 3–7 дней. Заболевание отличается выраженной цикличностью клинических проявлений. Начальный период продолжается 3–4 дня. Продромальный период отсутствует. Болезнь развивается остро. Температура повышается до 39–40 °С, появляются головная боль, озноб, миалгии, боли в животе, пояснице. Могут отмечаться умеренно выраженные катаральные симптомы. Наблюдаются гиперемия лица, шеи, груди, склерит, конъюнктивит. В тяжелых случаях на фоне общей интоксикации возникают тошнота, рвота, головокружение и нарушение сознания вплоть до комы. У половины больных обнаруживается первичный аффект, зачастую с регионарным лимфаденитом [31].

Период разгара совпадает с началом развития геморрагического синдрома различной степени выраженности. Длительность периода разгара болезни — 2–4 дня. Неблагоприятный симптом — нормализация температуры на фоне усиления геморрагического синдрома. Состояние больного резко ухудшается. Отмечаются петехиальная сыпь на боковых поверхностях груди, животе, кровоизлияния на коже и слизистых оболочках. Наблюдается повышенная кровоточивость десен, мест инъекций. Общая интоксикация проявляется приглушенностью тонов сердца, гипотонией, брадикардией. В тяжелых случаях может развиваться инфекционно-токсический или геморрагический шок [31]. Со стороны ЦНС наблюдаются вялость, адинамия, спутанное сознание. Могут быть двигательное возбуждение, галлюциноз. Часто положительны менингеальные симптомы. Возможно развитие диареи, поражение печени и почек [1, 31, 32]. Период реконвалесценции длительный и нередко растягивается на несколько месяцев.

В гемограмме — лейкопения, тромбоцитопения, сдвиг влево до юных и промиелоцитов. В крови снижен уровень протромбина, гемоглобина; в моче — свежие эритроциты, белок [15, 23, 33].

### **6.2. Омская геморрагическая лихорадка**

Омская геморрагическая лихорадка — острое инфекционное заболевание с поражением сердечно-сосудистой, нервной, вегетативной систем, с геморрагическими явлениями. Распространено в некоторых областях Западной Сибири и Северного Казахстана [15].

Инкубационный период варьирует от 3 до 5 дней. Продромальные явления нехарактерны. Начало заболевания острое. Внезапно повышается температура тела до 39–40 °С, появляются общая слабость, разбитость, интенсивная головная боль, боли в мышцах всего тела. У части больных может развиваться менингит или менингоэнцефалит. Температура тела держится на высоком уровне 3–4 дня, затем медленно литически снижается к 7–10-му дню болезни. Лихорадочный период длится 5–10 дней. У половины больных наблюдаются повторные волны лихорадки, чаще на 2–3-ю неделю от начала болезни. Общая длительность болезни от 2 нед. до 1 мес.

При осмотре уже с 1–2-го дня болезни у большей части больных появляется экзантема в виде розеолезных или геморрагических элементов. Реже наблюдаются легочные, кишечные, маточные кровотечения, кровоте-

ния из носоглотки. Кожа лица, шеи и груди гиперемирована, лицо одутловатое. Сосуды склер инъецированы, нередко субсклеральные кровоизлияния. Отмечаются снижение артериального давления, глухость тонов, возможны брадикардия, дикротия пульса и отдельные экстрасистолы. Примерно у 30% больных развиваются атипичные вирусные мелкоочаговые пневмонии и бронхиты.

В гемограмме при первой волне лихорадки показатели идентичны показателям при крымской лихорадке; во время второй волны типичен лейкоцитоз. В моче — эритроциты, белок [7, 15].

### **6.3. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом встречается на территории стран Азии и Европы. Заболевание передается через экскременты зараженных грызунов, возможно участие в распространении гамазовых клещей. Летальность может достигать 10%.

Инкубационный период длится от 4 до 49 дней, чаще 14–21 день. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 38,5–40 °С, появления мучительных головной и мышечных болей, жажды, сухости во рту. После снижения температуры через несколько дней она вновь повышается до субфебрильных цифр — «двугорбая» температурная кривая. При осмотре отмечают одутловатость и гиперемию лица, инъекцию сосудов склер и конъюнктив, гиперемию зева.

Со 2–3-го дня болезни на слизистой оболочке мягкого нёба появляется геморрагическая энантема, а с 3–4-го дня — петехиальная сыпь в подмышечных впадинах, на груди, иногда на шее и лице. Сыпь может быть в виде полос, напоминающих удар хлыста. Наряду с этим появляются крупные кровоизлияния в кожу, склеры, в места инъекций. Затем возможны носовые, маточные, желудочные кровотечения, которые могут быть причиной летального исхода [25].

Особенность клиники заключается в присоединении на 6–9-й день болезни симптомов патологии почек. Характерны боли в пояснице, положительный симптом Пастернацкого. Возможно развитие шока, олигоурии (олигурический период) или анурии, азотемической уремии. С 9–13-го до 20–24-го дня болезни суточный диурез возрастает до 3–8 л, отмечается длительная изогипостенурия.

В гемограмме обнаруживается лейкопения, а с 5-го дня (олигурический период) — лейкоцитоз и нейтрофильный сдвиг влево до миелоцитов; выявляются клетки Тюрка. Повышена активность аминотрансфераз. В моче — гиперпротеинурия до 33–85 г/л, эритроциты, цилиндрурия, слизь [23].

### **6.4. Лихорадка Кемерово–Липовник**

Чаще заболевают мужчины в возрасте 20–50 лет, профессионально связанные с лесом.

Инкубационный период 4–5 дней. Для клинической картины характерны двухволновая лихорадка с подъемом температуры до 39–40 °С. При осмотре — инъекция склер и конъюнктивы, полиморфная сыпь на теле.

Заболевание может осложняться геморрагическим синдромом, менингоэнцефалитом, миокардитом. Возможен вариант бессимптомного течения заболевания. После перенесенного заболевания остается иммунитет. Повторные заболевания редки [9].

### **6.5. Лихорадка Западного Нила**

Инкубационный период колеблется от нескольких дней до 2–3 нед. (чаще — 3–6 дней). Заболевание начинается остро с быстрого повышения температуры тела до 38–40 °С, сопровождающегося ознобом. У некоторых больных повышению температуры тела предшествуют кратковременные явления в виде общей слабости, понижения аппетита, усталости, чувства напряжения в мышцах, особенно в икроножных, потливости, головных болей. Лихорадочный период продолжается в среднем 5–7 дней, хотя может быть и очень коротким — 1–2 дня. Температурная кривая в типичных случаях носит ремиттирующий характер с периодическими ознобами и повышенной потливостью, не приносящей больным улучшения самочувствия.

Кожа, как правило, гиперемирована, иногда может наблюдаться макулопапулезная сыпь (5% случаев). Редко, обычно при длительной и волнообразной лихорадке, сыпь может приобретать геморрагический характер. Практически у всех больных выявляются выраженная гиперемия конъюнктив век и равномерная инъекция сосудов конъюнктив глазных яблок. Отмечаются менингеальные симптомы, лимфаденит. Достаточно часто встречается бессимптомное течение. Заболевание доброкачественное; формируется стойкий иммунитет.

В крови отклонения незначительны. При наличии менингеальных проявлений характерны изменения в спинномозговой жидкости в виде лимфоцитарного плеоцитоза до 100–200 клеток в 1 мкл при 70–90% лимфоцитов [25]. В редких случаях плеоцитоз может достигать 1000 клеток в мкл, а при наличии неблагоприятного преморбидного фона у пожилых лиц может наблюдаться развитие крайне тяжелого менингоэнцефалита с летальным исходом [34].

## **7. Туляремия**

Инкубационный период при туляремии варьирует от 1 до 14 дней, может укорачиваться до нескольких часов, но чаще в среднем составляет 3–6 дней.

Туляремия начинается остро, внезапно. Вначале симптомы неспецифичны. Характерны озноб, миалгия, артралгия, боли в грудной клетке, першение в горле, рвота, эйфория на фоне лихорадки. Возможны бред и спутанное сознание (генерализованная форма). Температура в первые дни достигает 38–40 °С, сопровождается брадикардией и гипотонией. Затем она принимает ремиттирующий или интермиттирующий характер. Длительность лихорадочного периода при туляремии от 5–7 до 30 дней, реже от 2 до 70 дней [25, 35]. Общая продолжительность заболевания в большинстве случаев 16–18 сут.

При объективном осмотре отмечают гиперемия и пастозность лица, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, точечные кровоизлияния на слизистой

оболочке рта, обложенность языка. Кожа влажная [15]. При генерализованной форме встречается сыпь — розеолезная, эритематозная, макулопапулезная, петехиальная.

При бубонной форме туляремии через 2–3 дня от начала болезни характерно увеличение лимфатических узлов от мелкой горошины до грецкого ореха (от 2 до 10 см), что является патогномоничным признаком туляремии. Наиболее часто поражаются подмышечные, паховые и бедренные лимфатические узлы. Характерна гипертермия 38–40 °С.

При язвенно-бубонной форме туляремии, помимо регионарного лимфаденита, на месте внедрения возбудителя развивается первичный аффект. В течение недели с момента заражения последовательно появляются пятно, папула, везикула, пустула, кратерообразная малоблезненная язва с приподнятыми краями. Затем язва покрывается темной корочкой со светлым шелушащимся ободком («кокардой») [15].

При абдоминальной форме туляремии возможны боль в животе за счет увеличения мезентериальных лимфоузлов, а также гепато- и спленомегалия. При глазу-бубонной форме характерно поражение глаз по типу конъюнктивита и эрозивно-язвенные изменения на слизистой глаза. При ангинозно-бубонной форме миндалины увеличены, покрыты некротическим налетом (как правило, поражается одна миндалина); появляются шейные и околоушные бубоны. При легочной форме характерно поражение дыхательных путей в виде бронхитических и пневмонических вариантов (интоксикация, гипертермия выше 40 °С, загридинные боли, сухой кашель).

## 8. Бартонеллезы

Как возбудители трансмиссивных инфекций, переносимых клещами, преобладающее значение имеют *Bartonella henselae* (вызывают доброкачественный лимфоретикулез — болезнь от кошачьих царапин, при иммунодефицитах — бациллярный ангиоматоз и его вариант — пурпурный гепатит, рецидивирующую лихорадку, эндокардит) и *Bartonella quintana* (хронические болезни — бациллярный ангиоматоз, пурпурный гепатит, эндокардиты).

При инфицировании людей патогенными видами бартонелл наблюдаются хроническая бактериемия, лихорадка, кожные нарывы, эндокардиты, развивается доброкачественная лимфоаденопатия. Реже проявляются нарушения в центральной нервной системе, печени, глазах и костной ткани.

Ослабление иммунитета вследствие заражения эндотелиальных клеток, нарушения кровообращения и гипоксия органов и тканей обуславливают появление и нарастание общетоксических симптомов (лихорадка, озноб, гипотензия, тошнота, рвота, ослабление сердечной деятельности).

### 8.1. Доброкачественный лимфоретикулез (болезнь от кошачьих царапин), фелиноз

Инкубационный период 3–20 дней (в среднем 7–14 дней). Характерны симптомы интоксикации, лихо-

радка длительностью 5–12 дней [15]. Но чаще больных беспокоит увеличение и болезненность лимфоузлов (шейные и аксиллярные). При этом появляются гиперемия кожи, флюктуация, а затем в области первичного лимфаденита образуется свищ, из которого выделяется гной. Общая реакция проявляется субфебрилитетом. Возможно развитие полиаденита. Вторичные лимфадениты не нагнаиваются [18, 36].

### 8.2. Бациллярный ангиоматоз

Бациллярный ангиоматоз рассматривают как форму доброкачественного лимфоретикулеза у иммунодефицитных лиц. Для заболевания характерно появление единичных или множественных безболезненных папул пурпурного или красного цвета, которые в дальнейшем увеличиваются до 1–2 см, возвышаются над поверхностью кожи, принимая грибообразную форму, они могут кровоточить, нагнаиваться и изъязвляться.

Подкожные узлы могут достигать диаметра 2–3 см, количество, расположение и их размеры могут быть различными. Возможно поражение сосудов внутренних органов и костей, приводящее к остеолиту. Для бациллярного ангиоматоза характерны выраженная интоксикация, лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ [15].

Как самостоятельный вариант бациллярного ангиоматоза описывают пурпурный (пелиозный) гепатит. Для него характерны интоксикация, озноб, лихорадка, вздутие живота, тошнота и рвота, увеличение печени и селезенки. Развиваются анемия, тромбоцитопения, повышается активность трансфераз и других ферментов [18].

## 9. Смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция

Инкубационный период смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции (СКЭБИ) в среднем составляет 12–15 сут, в большинстве случаев не превышает 3 нед. [37]. Чаще характерно острое начало заболевания.

Отличительной от клещевого боррелиоза чертой в периоде разгара является наличие у большинства пациентов выраженного синдрома общей интоксикации с появлением лихорадки (до 90% случаев), озноба (до 50%), головной боли (до 70%), общей слабости (до 80%), артралгий и миалгий (до 40%) с частой их локализацией близко к месту присасывания клеща (местные миалгии) [29, 38, 39].

Умеренная и высокая лихорадка регистрируется в 40–70% наблюдений, двухволновая лихорадка наблюдается примерно в 20% случаев. Инфекционный токсикоз при СКЭБИ протекает легче, чем при изолированном клещевом энцефалите, но тяжелее, чем при изолированном клещевом боррелиозе.

Что касается кожных проявлений, они обусловлены боррелиозной инфекцией и проявляются в виде мигрирующей эритемы примерно в половине случаев, причем эритема является одним из первых клинических проявлений заболевания.

В большинстве случаев СКЭБИ протекает в виде лихорадочной формы заболевания без вовлечения нервной системы (около 60%). Поражение ЦНС обусловлено действием вируса клещевого энцефалита, а периферической нервной системы — клещевым боррелиозом.

Выделить специфические клинические проявления, характерные исключительно для СКЭБИ, затруднительно [8]. При СКЭБИ возможно обнаружение как симптомов, характерных только для одного заболевания (КЭ или клещевой боррелиоз), так и сочетания клинических признаков обеих инфекций [39, 40].

### Заключение

Ранняя диагностика в остром периоде болезни практически всех клещевых инфекций исключительно на основе лихорадочного синдрома затруднительна. Можно выделить основные температурные границы гипертермии, характерные для того или иного вида лихорадки, однако такое выделение будет условным.

Итак, при клещевом боррелиозе, доброкачественном лимфоретикулезе (болезнь кошачьих царапин) регистрируется субфебрилитет. Температура 38–40 °С чаще встречается при клещевом энцефалите, бабезиозе, эрлихиозах человека, лихорадке Ку, клещевом сыпном тифе, лихорадке Западного Нила, геморрагической омской лихорадке, пятнистой лихорадке, везикулезном риккетсиозе, лихорадке Кемерово, бубонной форме туляремии. Гипертермия выше 40 °С характерна больше для геморрагической крымской лихорадки, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, легочной формы туляремии.

Инкубационный период от 1 до 30 дней (в среднем 7–14) наблюдается при клещевом энцефалите, клещевом боррелиозе, болезни кошачьих царапин, бабезиозе человека (от 3 сут); при лихорадке Ку чаще составляет 18–20 дней; при клещевом сыпном тифе — 4–6 дней; при пятнистой лихорадке — 6–7 дней, однако может составлять и 2 дня при тяжелой форме или растягиваться на 14 дней при легком течении. Инкубационный период при эрлихиозах человека в среднем составляет 13 дней (при моноцитарном — 1–30 дней; при гранулоцитарном — 3–23 дня); при марсельской лихорадке составляет 3–7 дней; а при везикулезном риккетсиозе может достигать 10 дней. При туляремии инкубационный период обычно составляет 3–6 дней, но в редких случаях может укорачиваться до нескольких часов.

Строго специфичных изменений в гемограмме при клещевых риккетсиозах не наблюдается. Для бабезиоза характерна тяжелая гемолитическая анемия.

Особое значение в дифференциальной диагностике клещевых лихорадок имеют кожные проявления. Так, для клещевого энцефалита, эрлихиозов человека, бабезиоза, лихорадки Ку, пятнистой лихорадки не характерно образование первичного аффекта на месте укуса клеща. При болезни Лайма в результате попадания боррелий в кожу у 50–80% больных отмечается местное кожное воспаление — КМЭ, диаметр которой, как правило, превышает 5 см. Позднее могут наблюдаться вторичные кольцевидные элементы (не связанные с первичным аф-

фектом), ладонная сыпь (капиллярит), диффузная эритема, уртикарии, доброкачественная лимфоцитомы кожи. В 20–50% случаев заболевания КМЭ отсутствует в начале заболевания, и таким образом сразу развивается диссеминированная стадия ИКБ, которая носит название безэритемной формы. При болезни Лайма нередко кожные проявления сопровождаются ознобом, анорексией, тошнотой, сонливостью, миалгией, артралгией и лимфаденопатией. При гранулоцитарном анаплазмозе человека у 20% больных возможна сыпь, локализуемая на всем теле, исключая ладони и подошвы.

Также первичный аффект возникает в 90% случаев при клещевом сыпном тифе (может достигать 3–4 см) и марсельской лихорадке (как правило, до 1 см в диаметре). При этом появление первичного аффекта совпадает с повышением температуры. При везикулезном риккетсиозе первичный аффект возникает за 7 дней до лихорадки, что выделяет его на фоне других клещевых риккетсиозов в плане дифференциальной диагностики.

При диагностике туляремии важно помнить о разных формах клинического течения и их отдельных особенностях. При укусах насекомых чаще возникает язвенно-бубонная форма, для которой характерно появление первичного аффекта и поражение регионарных лимфатических узлов.

Бабезиоз человека можно заподозрить при длительной лихорадке постоянного или неправильного типа на фоне анемии, гепатомегалии, почечной патологии, отсутствии эффекта от приема антибиотиков.

Моноцитарный эрлихиоз человека не имеет манифестно выраженных диагностических особенностей, у одних он протекает в виде субклинической формы, а у других в виде молниеносной летальной инфекции. Даже в эндемичных районах МЭЧ подозревают только в 20% случаев (из-за клиники чаще ставят диагноз холангита, острого аппендицита, вирусного гепатита, пневмонии).

Группу геморрагических лихорадок отличает проявление геморрагического синдрома и вследствие этого высокий процент летальности. В гемограмме выявляется тромбоцитопения, иногда обнаруживают миелоциты и промиелоциты. Среди особых клинических различий можно выделить наличие симптомов нефропатологии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Инкубационный период при геморрагических лихорадках чаще составляет 3–7 дней, однако для ГЛПС он является самым продолжительным и может длиться до 49 дней (чаще 14–21).

Отличительными особенностями различных видов бартонеллеза (помимо лихорадки и общеинтоксикационного синдрома) являются хроническая бактериемия, кожные нарывы, доброкачественная лимфоаденопатия.

Лихорадка при большинстве заболеваний сопровождается общими интоксикационными проявлениями, начинается остро, часто носит ремиттирующий характер, может иметь волновое течение с коротким периодом апирексии. Длительность лихорадки при клещевых риккетсиозах и геморрагических лихорадках обычно составляет до 10 дней.

Таким образом, дифференциальная диагностика различных клещевых нейроинфекций на раннем этапе на основе одного только лихорадочного синдрома затруднительна [41]. Поэтому необходимо учитывать длительность инкубационного периода, особенности лихорадки, кожные проявления, жалобы пациента, анамнез заболевания и эпидемиологическую обстановку конкретной местности [42].

С учетом коморбидности многих заболеваний лихорадочные состояния являются нередко единственными проявлениями инфекционных заболеваний, вызываемых укусом клещей [43]. Несмотря на наличие других проявлений (экзантемы, соматические расстройства), ведущее значение в диагностике имеет иммунологическая и генетическая идентификация возбудителя.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Проворова В.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И. и др. Старые и новые клещевые инфекции в России. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):102–112. [Provorova V.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I. et al. Old and new tick-borne infections in Russia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2019; 8(2):102–112. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12013
2. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Пенъевская Н.А. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевым риккетсиозам в Российской Федерации в 2010–2019 гг. и прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;1:61–68. [Rudakov N.V., Shpyunov S.N., Pen'evskaya N.A. et al. Epidemiological situation on tick-borne Rickettsioses in the Russian Federation in 2010–2019 and Prognosis for 2020. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2020;1:61–68. (in Russian)]. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-61-68
3. Злобин В.И. Расширенный пленум Проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2004;1(14):32–34. [Zlobin V.I. Expanded plenum of the Problem Commission «Tick-borne and other viral encephalitis» of the Russian Academy of Medical Sciences. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2004;1(14):32–34. (in Russian)]
4. Тарасевич И.В., Сайфуллин М.А., Лучшев А.В. и др. Завозные риккетсиозы, выявленные в Москве у туристов из эндемических очагов. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015;3:55–61. [Tarasevich I.V., Saifullin M.A., Luchshev A.V. Imported rickettsial diseases detected in Moscow among tourists from endemic foci. *Epidemiology and infectious diseases. Current issue*. 2015;3:55–61. (in Russian)]
5. Лобзин Ю. В., Финогеев Ю.П., Винактен Ю.А. и др. Маски инфекционных болезней : руководство. СПб., Фолиант, 2003:200. [Lobzin Ju. V., Finogeev Ju.P., Vinakten Ju. A. Masks of infectious diseases: manual. 2003:200. (in Russian)]. ISBN: 5-93929-037-X
6. Отчет о работе Референс-центра по мониторингу за клещевым вирусным энцефалитом ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора в РФ за 2019 г. 2020:36. [Report on the work of the Reference-center for monitoring tick-borne viral encephalitis of the Irkutsk research antiplague Institute of Rosпотребнадзор in the Russian Federation for 2019. 2020:36. (in Russian)]. [Electronic resource] URL: <https://irknichi.ru/referens-center-otchet2019.pdf>
7. Инфекционные болезни: национальное руководство. Ред. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009:1056. [Infectious diseases: national guidelines. Eds. Yushchuk N.D., Vengerov Yu. Ya. 2009:1056. (in Russian)]. ISBN: 978-5-9704-1000-4
8. Бондаренко А.Л., Попонин Н.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Кировской области на современном этапе. *Инфекционные болезни*. 2019;17(1):124–130. [Bondarenko A.L., Poponin N.M. A clinical-epidemiological characteristic of tick-borne encephalitis In the Kirov region. *Infectious Diseases*. 2019;17(1):124–130. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-124-130
9. Вестник «Лаборатории ДНК-Диагностики». 2012;1(14):36. [Vestnik «Laboratorii DNK-Diagnostiki». 2012;1(14):36. (in Russian)]
10. Хохлова З.А., Гилева Р.А., Захарова Е.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита на Юге Кузбасса. *Инфекционные болезни*. 2012;10(3):38–43. [Khokhlova Z.A., Gileva R.A., Zakharova E.V. et al. Clinico-epidemiological specificities of tick-borne encephalitis in the South of the Kuznetsk basin. *Infectious Diseases*. 2012;10(3):38–43. (in Russian)]
11. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней: практическое руководство. Ред. Онищенко Г.Г. М.: ЗАО «Шико», 2013:560. [Laboratory diagnostics of dangerous infectious diseases: a practical guide. Ed. Onishchenko G.G. 2009:472. (in Russian)]. ISBN: 978-5-900758-68-8
12. Лобзин Ю.В., Усков А.Р., Ющук Н.Д. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): методические рекомендации для врачей. М.: ФГОУ ВУНМИЦ РосЗДРАВ, 2007:51. [Lobzin Yu.V., Uskov A.R., Yushchuk N.D. Ixodic tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention): methodological recommendations for doctors. 2007:51. (in Russian)]
13. Бадалян Л.О., Кравчук Л.Н., Беляева И.А. Особенности клиники начального периода микст инфекции клещевого энцефалита и болезни Лайма. *Проблемы клещевых боррелиозов: сборник трудов*. М., 1993:86–92. [Badalyan L.O., Kravchuk L.N., Belyaeva I.A. Features of the clinic of the initial period of mixed tick-borne encephalitis infection and Lyme disease. *Problems of tick-borne borreliosis: collection of works*. 1993:86–92. (in Russian)]
14. Янковская Я.Д., Чернобровкина Т.Я., Кошкин М.И. Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов. *Архив внутренней медицины*. 2015;6(26):21–27. [Yankovskaya Ya.D., Chernobrovkina T.Y., Koshkin M.I. Status update on the problem of ixodic lyme disease. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2015;6(26):21–27. (in Russian)]
15. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск, Наука, 2015:224. [Zlobin V.I., Rudakov N.V., Malov I.V. Tick-borne vector-borne infections. 2015:224. (in Russian)]
16. Корсунская И.М., Гусева С.Д., Невозинская З.А. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза в практике врача-дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(4):80–87. [Korsunskaya I.M., Guseva S.D., Nevozinskaya Z.A. Differential diagnosis of lyme borreliosis In dermatological practice. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2016;15(4):80–87. (in Russian)]. DOI: 10.17116/klinderma201615480-86
17. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Анализ клинико-эпидемиологических, лабораторных показателей и цитокинового статуса у пациентов с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза. *Инфекционные болезни*. 2018;16(2):34–42. [Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V. Analysis of clinical-epidemiological, laboratory parameters and cytokine status in patients with erythematous and non-erythematous forms of ixodes tick borreliosis. *Infectious Diseases*. 2018;16(2):34–42. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-34-42
18. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. Т. 2. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016:592. [Yushchuk N.D., Vengerov Yu. Ya. Lectures on infectious diseases. Vol. 2. 2016:592. (in Russian)]. ISBN: 978-5-9704-3700-1
19. Токмалаев А.К., Ченцов В.Б., Малов В.А. и др. Бабезиозы человека: клинические случаи в европейской части Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2019;11:60–65. [Tokmalaev A.K., Chentsov V.B., Malov V.A. et al. Human babesiosis: clinical cases In the european part of the Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2019;91(11):60–65. (in Russian)] DOI: 10.26442/00403660.2019.1.000405
20. Hildebrandt A., Gray J. S., Hunfeld K. P. Human babesiosis In Europe: what clinicians need to know. *Infection*. 2013;41(6):1057–1072. DOI: 10.1007/s15010-013-0526-8
21. Воробьева Н.Н., Григорян Е.В., Коренберг Э.И. Эрлихиоз в России. *Вестник инфектологии и паразитологии*. 2000;12:21–25. [Vorob'eva N.N., Grigoryan E.V., Korenberg E.I. Ehrlichiosis In Russia. *Vestnik infektologii i parazitologii*. 2000;12:21–25. (in Russian)]

22. Бовт О.Н., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Неврологические проявления моноцитарного эрлихиоза человека на примере одного клинического случая. *Неврологический журнал*. 2016;6:353–356. [Bovt O.N., Kicherova O.A., Reichert L.I. Neurological symptoms of human monocytic ehrlichiosis as illustrated in the following case report. *Neurologicheskiy Zhurnal*. 2016;6:353–356. (in Russian)]. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-353-356
23. Семенов В.А. Клещевые нейроинфекции. М., Медицина, 2004:104. [Semenov V.A. Tick-borne neuroinfections. 2004:104. (in Russian)]
24. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В. и др. Гранулоцитарный анаплазмоз человека и микст-инфекция с иксодовым клещевым боррелиозом. *Инфекционные болезни*. 2012;10(1):21–27. [Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V. et al. Human granulocytic anaplasmosis and mixed infection with ixodes tick borreliosis. *Infectious Diseases*. 2012;10(1):21–27. (in Russian)]
25. Семенов В.А. Природно-очаговые инфекции, передающиеся клещами в Западной Сибири. Кемерово, 2010:265. [Semenov V.A. Natural focal infections transmitted by ticks in Western Siberia. 2010:265. (in Russian)]
26. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика: руководство. М.: Ньюдиамед, 2007:653. [Bogomolov B.P. Infectious diseases: urgent diagnosis, treatment, prevention: guidelines. 2007:653. (in Russian)]
27. Рудаков Н.В., Зеликман С.Ю., Шпынов С.Н. Лихорадка Ку: эколого-эпидемиологические аспекты: информационное письмо ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. Омск: Издательский центр КАН, 2021:28. [Rudakov N.V., Zelikman S.Yu., Shpynov S.N. Ku fever: ecological and epidemiological aspects: an information letter from the Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rospotrebnadzor. 2021:28. (in Russian)]
28. Малеев В.В., Василькова В.В., Галимзянов Х.М., и др. Особенности течения коксиеллеза в Астраханской области. *Инфекционные болезни*. 2004;2(1):92–96. [Maleev V.V., Vasil'kova V.V., Galimzyanov Kh.M. et al. Features of the course of coxiellosis in the Astrakhan region. *Infectious Diseases*. 2004;2(1):92–96. (in Russian)]
29. Бесхлебцова О.В., Гранитов В.М., Шпынов С.Н. и др. Риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Алтайском крае. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;2:73–78. [Beskhlebtsova O.V., Granitov V.M., Shpynov S.N. et al. Rickettsioses of spotted fever group in the Altai region. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(2):73–78. (in Russian)]
30. Домашенко О.Н., Паниева Д.С., Гридасов В.А. Везикулярный риккетсиоз: практические аспекты диагностики и лечения. *Журнал инфектологии*. 2020;12(2):38–42. [Domashenko O.N., Panieva D.S., Gridasov V.A. Rickettsialpox: practical aspects of diagnosis and treatment. *Journal Infectology*. 2020;12(2):38–42. (in Russian)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-38-42
31. Черенов И.В., Малеев В.В., Галимзянов Х.М. и др. Современные аспекты клинических проявлений крымской геморрагической лихорадки. *Инфекционные болезни*. 2005;3(2):86–90. [Cherenov I.V., Maleev V.V., Galimzyanov Kh.M. et al. Modern aspects of clinical manifestations of Crimean hemorrhagic fever. *Infectious diseases*. 2005;3(2):86–90. (in Russian)]
32. Буаро М.И., Трофимов Н.М., Счесленок Е.П. и др. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка. *Медицинские новости*. 2012;12:15–19. [Buaro M.I., Trofimov N.M., Scheslenok E.P. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Meditsinskie novosti*. 2012;12:15–19. (in Russian)]
33. Черенова Л.П., Галимзянов Х.М., Василькова В.В., Черенов И.В. Дифференциальная диагностика геморрагической лихорадки Крым-Конго на современном этапе. *Казанский медицинский журнал*. 2014;XCV(5):748–751. [Cherenova L.P., Galimzyanov Kh.M., Vasil'kova V.V., Cherenov I.V. Differential diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever at the present stage. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;XCV(5):748–751. (in Russian)]
34. Смелянский В.П., Алексеев В.В., Липницкий А.В. и др. Особенности клиники и эпидемиологии лихорадки Западного Нила в сезон 2010 г. в Волгоградской области. *Инфекционные болезни*. 2011;9(4):75–78. [Smelyanskiy V.P., Alekseev V.V., Lipnitskiy A.V. et al. Features of the clinic and epidemiology of West Nile fever in the 2010 season in the Volgograd region. *Infectious diseases*. 2011;9(4):75–78. (in Russian)]
35. Титова Л.В., Самодова О.В., Кригер Е.А., и др. Туляремия в Архангельской области: клинико-эпидемиологическая характеристика. *Журнал инфектологии*. 2016;8(2):78–84. [Titova L.V., Samodova O.V., Krieger E.A. et al. Tularemia in Arkhangelsk region: clinical and epidemiological aspects. *Zhurnal infektologii*. 2016;8(2):78–84. (in Russian)]
36. Бронштейн А.М. Тропические болезни и медицина болезней путешественников. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014:528. [Bronshsteyn A.M. Tropical diseases and medicine of travelers' diseases. 2014:528. (in Russian)]
37. Мазанкова Л.Н., Харламова Ф.С., Османов И.М. и др. Bartonellosis (cat-scratch disease) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):112–117. [Mazankova L.N., Kharlamova F.S., Osmanov I.M. et al. Bartonellosis (cat-scratch disease)]. in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63(3):112–117. (in Russian)]
38. Амосов М.Л. Клинико-эпидемиологическая и серологическая характеристика острого периода микст-инфекции болезни Лайма и клещевого энцефалита в эндемичном регионе Среднего Урала. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2000. [Amosov M.L. Clinical, epidemiological and serological characteristics of the acute period of Lyme disease mixed infection and tick-borne encephalitis in the endemic region of the Middle Urals. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Perm, 2000. (in Russian)]
39. Субботин А.В., Семенов В.А., Этенко Д.А. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Архив внутренней медицины*. 2012;2(4):35–39. [Subbotin A.V., Semenov V.A., Etenko D.A. The problem of modern mixed neuroinfections transmitted by ixodid ticks. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2012;2(4):35–39. (in Russian)]
40. Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Бургасова О.А. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, babesiosis и другие актуальные клещевые инфекции в России. *Инфекционные болезни*. 2010;8(2):83–88. [Uskov A.N., Lobzin Yu.V., Burgasova O.A. Tick-borne encephalitis, ehrlichiosis, babesiosis and other topical tick-borne infections in Russia. *Infectious diseases*. 2010;8(2):83–88. (in Russian)]
41. Коренберг Э.И. Изучение и профилактики микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2001;11:41–45. [Korenberg E.I. Study and prevention of mixed infections transmitted by ixodid ticks. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2001;11:41–45. (in Russian)]
42. Казанцев А.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. М.: МИА, 1999:482. [Kazantsev A.P. Differential diagnosis of infectious diseases. 1999:482. (in Russian)]
43. Семенов В.А., Хохлова З.А., Этенко Д.А. и др. Неверифицированные клещевые инфекции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):103–109. [Semenov V.A., Khokhlova Z.A., Etenko D.A. et al. Non-verified tick-borne infections. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(4):103–109. (in Russian)]. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-103-109
44. Этенко Д.А., Гамов О.Г., Субботин А.В. и др. Клинические аспекты транснозологической коморбидности клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, боррелиоз). *Архив внутренней медицины*. 2013;2(10):41–45. [Etenko D.A., Gamov O.G., Subbotin A.V. et al. Clinical aspects of the transnosological comorbidity of tick-borne neuroinfections (tick-borne encephalitis, borreliosis)]. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2013;2(10):41–45. (in Russian)]

Поступила 02.08.2021

**Информация об авторах**

Бондаренко Татьяна Евгеньевна (Bondarenko T.E.) — главный областной специалист по инфекционным болезням у детей, заместитель главного врача ГАУЗ «ККИБ», <https://orcid.org/0000-0001-5274-1407>  
 Хохлова Зинаида Александровна (Khokhlova Z.A.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней НИИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7306-1849>  
 Кудашева Светлана Владимировна (Kudasheva S.E.) — главный врач ГАУЗ «ККИБ»

Этенко Данил Андреевич (Etenko D.A.) — канд. мед. наук, врач-невролог ГБУЗ КО Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница, <https://orcid.org/0000-0002-8470-6398>

Семенов Владимир Александрович (Semyonov V.A.) — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КемМГУ, <https://orcid.org/0000-0003-2733-250X>

## Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Левин В.И.<sup>1</sup>, Овчинников Ю.В.<sup>1</sup>, Нугаева Н.Р.<sup>1</sup>, Толстикова А.А.<sup>2</sup>

### АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

*В 2020 г. опубликованы клинические рекомендации Российского кардиологического общества по диагностике острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, где в диагнозе используются электрокардиографические термины и обозначения. В настоящее время у врача — специалиста функциональной диагностики возникают вопросы при формулировке электрокардиографического диагноза. Принятые в отечественной методологии формулировки для описания ЭКГ при нарушении коронарного кровотока («очаговые изменения миокарда») и неспецифических нарушениях реполяризации («диффузные изменения миокарда») [1] не всегда связаны с коронарной патологией. В статье сделан обзор современных ЭКГ-критериев в диагностике инфаркта миокарда для применения врачом на автоматизированном рабочем месте отделения функциональной диагностики. Для заключения ЭКГ предлагается использование формулировок ЭКГ-диагноза при остром коронарном синдроме и, в частности, при инфаркте миокарда в зависимости от наличия зон ишемии, повреждения и некроза миокарда [5].*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда; ЭКГ-критерии; автоматизированный анализ.

**Для цитирования:** Левин В.И., Овчинников Ю.В., Нугаева Н.Р., Толстикова А.А. Автоматизированный электрокардиографический диагноз при инфаркте миокарда. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):531–539.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-531-539>

**Для корреспонденции:** Левин Владимир Иванович — врач высшей категории, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний; e-mail: [vladimir.levin.53@mail.ru](mailto:vladimir.levin.53@mail.ru)

Levin V.I.<sup>1</sup>, Ovchinnikov Yu.V.<sup>1</sup>, Nugaeva N.R.<sup>1</sup>, Tolstikhina A.A.<sup>2</sup>

### AUTOMATED ELECTROCARDIOGRAPHIC DIAGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

*In 2020, the Russian Society of Cardiology published the clinical guidelines for the diagnosis of acute coronary syndrome and acute myocardial infarction with the use of electrocardiography terms and symbols. Currently, a specialist in functional diagnostics often has questions when formulating an ECG diagnosis. The formulations accepted for describing ECG for coronary circulation disorders («focal myocardial changes»), and non-specific repolarization abnormalities stated («diffuse myocardial changes») in the Russian methodology [1] are not always related to a coronary disease. The article presents an overview of currently existing ECG criteria of myocardial infarction to be used by a specialist in functional diagnostics in an automated workplace. It is suggested to prepare an ECG report for patients with acute coronary syndrome (particularly those with myocardial infarction) based on the presence of areas of myocardial ischemia, damage and necrosis.*

**Key words:** myocardial infarction; automated electrocardiographic diagnosis.

**For citation:** Levin V.I., Ovchinnikov Yu.V., Nugaeva N.R., Tolstikhina A.A. Automated electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):531–539. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-531-539>

**For correspondence:** Vladimir I. Levin — lecturer of the department of emergency therapy; e-mail: [vladimir.levin.53@mail.ru](mailto:vladimir.levin.53@mail.ru)

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 27.07.2021

В Национальном руководстве «Функциональная диагностика» 2019 г. изменения при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда указаны в разделе «Изменения на электрокардиограмме при очаговом поражении миокарда» [1]. Современные рекомендации российских кардиологов (РКО) 2020 г. и Европейского общества

кардиологов (ESC) 2017 г. предлагают выделять два типа острого коронарного синдрома (ОКС).

1. ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом ST, который определяется при наличии выраженного подъема сегмента ST на ЭКГ более 2 мм над изолинией. Если у пациента с такими изменениями ЭКГ развивается

инфаркт миокарда, подтвержденный повышенным уровнем тропонина в крови, то это состояние расценивается как STEMI (*ST elevation myocardial infarction*) — инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*.

2. ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*. Пациенты, у которых при положительных лабораторных тестах на некроз кардиомиоцитов отсутствуют критерии STEMI, относятся к пациентам NSTEMI (*non-ST elevation myocardial infarction*) — инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*. В ЭКГ-заключении специалисту функциональной диагностики необходимо отразить наличие зон ишемии, о которых свидетельствует «коронарный» зубец *T*, зон повреждения миокарда, появляющихся в виде элевации или депрессии сегмента *ST* относительно изолинии, и некроза миокарда при появлении патологического зубца *Q*.

**Цель работы.** Предложить использовать на автоматизированном рабочем месте врача функциональной диагностики единые термины в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества 2020 г. для стандартизации ЭКГ-заключения при ИМпST (STEMI) — инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* и пациентам с ИМбпST (NSTEMI) — инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* с указанием зон ишемии, повреждения и некроза миокарда при формировании ЭКГ-диагноза. В программном обеспечении автоматизированного рабочего места врача функциональной диагностики применить современные критерии стандартизации ЭКГ-заключения при инфаркте миокарда.

1.1. Острый коронарный синдром (ОКС) — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Термин используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного решения о наличии или отсутствии зон некроза в миокарде, и, следовательно, представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины «ИМ» и «НС» используются при формулировании окончательного диагноза.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) — острое повреждение (некроз) миокарда вследствие ишемии. Для диагностики ОИМ, не связанного с чрескожной ангиопластикой коронарных сосудов или операцией коронарного шунтирования, следует документировать повышение и/или снижение содержания в крови биомаркеров некроза миокарда (обязательно — сердечного тропонина), которое как минимум однократно должно превышать 99-й перцентиль значений у здоровых лиц.

Критерии острой ишемии миокарда для диагностики ОИМ:

- симптомы ишемии миокарда;
- остро возникшие ишемические изменения ЭКГ;
- появление патологических зубцов *Q* на ЭКГ.

Изменения на ЭКГ, характерные для ишемии и повреждения миокарда:

- остро возникшие подъемы сегмента *ST* на уровне точки  $J \geq 0,1$  мВ как минимум в двух любых смеж-

ных отведениях ЭКГ, за исключением отведений V2–V3, где элевация сегмента *ST* должна составлять  $\geq 0,2$  мВ у мужчин в возрасте 40 лет и старше,  $\geq 0,25$  мВ у мужчин моложе 40 лет или  $\geq 0,15$  мВ у женщин (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или блокады левой ветви пучка Гиса (БЛВПГ));

- остро возникшие подъемы сегмента *ST* на уровне точки  $J \geq 0,1$  мВ в отведениях V2–V3 в сравнении с ранее зарегистрированной ЭКГ (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или БЛВПГ);
- остро возникшие горизонтальные или косонисходящие снижения сегмента *ST*  $\geq 0,05$  мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ и/или инверсии зубца *T*  $> 0,1$  мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ с доминирующим зубцом *R* или соотношением амплитуды зубцов  $R/S > 1$ .

Дополнительно патологической считается элевация *ST* в двух и более смежных отведениях:

- $\geq 0,5$  мм в V7–V9;
- $\geq 0,5$  мм в V3R–V4R.

Если у пациента регистрируется БЛВПГ или установлен кардиостимулятор, используются модифицированные критерии Сгарбосса (*Sgarbossa criteria*) (рис. 1).

1.2. Инфаркт миокарда со стойкими подъемами сегмента *ST* на ЭКГ (ИМпST) — инфаркт миокарда, при котором в ранние сроки заболевания имеются стойкие (длительностью более 20 мин) подъемы сегмента *ST* как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ. К этой категории также относят пациентов с остро возникшей БЛВПГ.

1.3. Инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST* — диагностика.

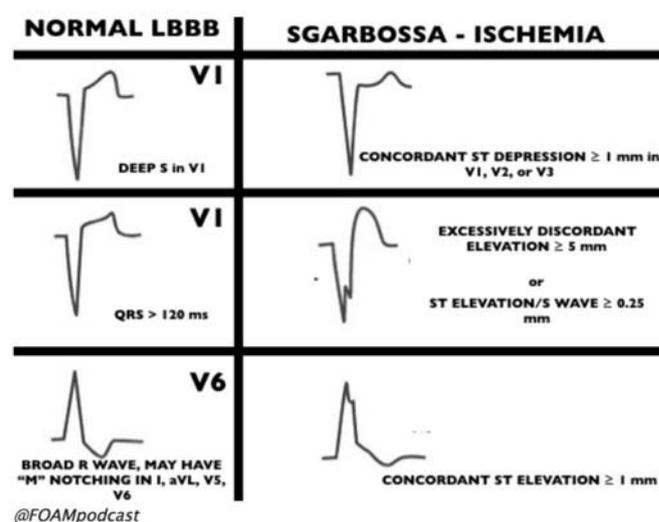


Рис. 1. Критерии И. Сгарбосса (1996 г.). Балльная оценка специфических нарушений реполяризации при инфаркте миокарда в сочетании с блокадой левой ветви пучка Гиса: элевация *ST*  $> 1$  мм в отведениях с положительным комплексом *QRS* — 5 баллов; конкордантная с комплексом *QRS* депрессия сегмента *ST* в отведениях V1–V3 — 3 балла; дискордантная элевация сегмента *ST*  $> 5$  мм в отведениях с отрицательным комплексом *QRS* — 2 балла

- Депрессия сегмента *ST*, преходящие подъемы сегмента *ST* и/или изменение амплитуды и полярности зубцов *T*.
- Более чем у трети пациентов ЭКГ может быть нормальной или не иметь остро возникших изменений.
- О наличии ишемии миокарда свидетельствуют преходящие подъемы сегмента *ST*, а также преходящие или стойкие депрессии сегмента *ST* (особенно горизонтальные или косонисходящие) как минимум более 0,05 мВ.

Выраженные ( $\geq 0,2$  мВ) симметричные отрицательные зубцы *T* в прекардиальных отведениях также предполагают наличие острой ишемии миокарда [3].

1.3.1. Неспецифические нарушения реполяризации — это смещения сегмента *ST*  $< 0,5$  мм и инверсия зубца *T*  $< 2$  мм. Появление отрицательных, уплощенных, двухфазных зубцов *T*, их укорочение или расширение (рис. 2).

#### 1.4. Классификации ОКС и острого ИМ.

##### 1.4.1. Предварительный диагноз:

- ОКС с подъемом сегмента *ST* — ИМ с подъемом сегмента *ST* (к этой группе относят также остро возникшую БЛВПГ);
- ОКС без подъема сегмента *ST*.

1.4.2. Клинический диагноз после подтверждения/исключения ИМ:

- ИМ с подъемом сегмента *ST* (к этой группе относят также остро возникшую БЛВПГ);
- ИМ без подъема сегмента *ST*;
- нестабильная стенокардия.

1.4.3. Классификация ИМ на основании последующих изменений на ЭКГ (не обязательна к применению):

- ИМ с формированием патологических зубцов *Q*;
- ИМ без формирования патологических зубцов *Q*.

1.4.4. Классификация ИМ на основании глубины поражения мышечного слоя сердца:

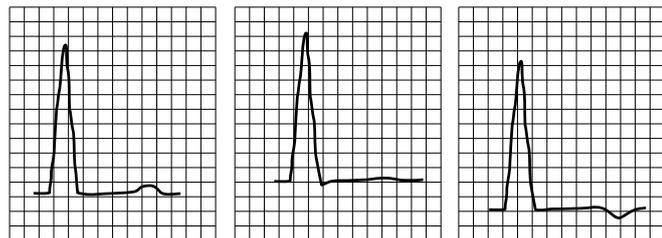


Рис. 2. Неспецифические нарушения реполяризации в виде формирования плоского или неглубокого отрицательного зубца *T* и депрессии сегмента *ST* до 0,5 мм [1]

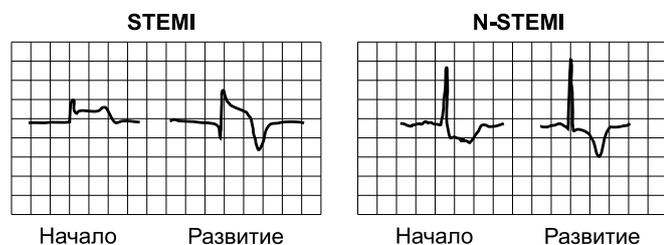


Рис. 3. Начало и развитие нарушений реполяризации при инфаркте миокарда с подъемом *ST* (слева) и без подъема *ST* (справа) [6]

- субэндокардиальный ИМ;
- трансмуральный ИМ.

1.4.5. Классификация ИМ на основании локализации некроза:

- ИМ передней стенки левого желудочка (передний ИМ);
- ИМ боковой стенки левого желудочка (боковой ИМ);
- ИМ верхушки сердца;
- ИМ нижней стенки левого желудочка (нижний ИМ);
- ИМ задней стенки ЛЖ (задний ИМ);
- ИМ межжелудочковой перегородки;
- ИМ правого желудочка;
- ИМ предсердий.

Возможны сочетанные локализации: задне-нижний, переднебоковой и др. [3]

1.4.6. Международные рекомендации выделяют инфаркт миокарда STEMI или NSTEMI (рис. 3):

- инфаркт миокарда с элевацией сегмента *ST* (STEMI) соответствует *Q*-образующему инфаркту миокарда);
- инфаркт миокарда без элевации сегмента *ST* (NSTEMI), соответствует не *Q*-образующему инфаркту миокарда).

2.1. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ (ИМп*ST*). Синонимы: острый инфаркт миокарда (ИМ), острый трансмуральный инфаркт, инфаркт миокарда с зубцом *Q*, STEMI.

2.1.1. Патогенез формирования зубцов и сегментов ЭКГ при инфаркте миокарда.

- Глубокий и широкий зубец *Q* (зона некроза). Вследствие некроза миокарда в зоне инфаркта электродвижущая сила (ЭДС) не возникает. Результирующий вектор ЭДС направлен от зоны некроза. Поэтому на ЭКГ регистрируется глубокий и расширенный зубец *Q* продолжительностью более 40 мс в отведениях, которые располагаются непосредственно над зоной ИМ.

- Подъем сегмента *ST*. Зона некроза миокарда окружена зоной повреждения. Поврежденная ткань по сравнению со здоровой в конце деполяризации желудочка имеет меньший отрицательный заряд и менее возбудима. Поэтому в зоне повреждения возникает вектор, соответствующий сегменту *ST* и направлен от электрически отрицательно заряженного миокарда к участку миокарда, который заряжен относительно положительно. В результате на ЭКГ в соответствующей зоне повреждения регистрируется подъем *ST*.

- Остроконечный отрицательный зубец *T*. ЭКГ зоны ишемии отражается в фазе реполяризации миокарда. Вектор реполяризации направлен от зоны ишемии к здоровому участку миокарда. При повреждении эпикардиальных слоев миокарда вектор ЭДС направлен снаружи внутрь. Поэтому в отведениях, в которых в норме регистрируются положительные зубцы *T*, появляются симметричные

остроконечные отрицательные зубцы  $T$  («коронарные» зубцы  $T$ ).

Первый ЭКГ-признак острого инфаркта миокарда (ОИМ) — подъем  $ST$  выше изолинии, который сливается со следующим за ним положительным зубцом  $T$  с формированием монофазной деформации сегмента  $ST$ . Такая деформация характерна для острой фазы ИМ. До появления монофазной деформации сегмента  $ST$  на ЭКГ появляются высокие остроконечные зубцы  $T$  (сверхострые  $T$ ), обусловленные острой субэндокардиальной ишемией. Острый и расширенный зубец  $Q$  может регистрироваться в острой стадии ИМ. В норме зубец  $Q$  равен 0,03 с и неглубокий, не превышает по высоте четвертой части зубца  $R$  в соответствующем отведении. Отрицательный зубец  $T$  в острой стадии может отсутствовать. После острой стадии ОИМ зубец  $T$  становится глубоким, остроконечным и отрицательным («коронарный» зубец  $T$ ), при этом отмечается депрессия сегмента  $ST$  и, чем больше отведений, в которых отмечаются изменения, тем обширнее зона ишемии и повреждения миокарда.

Патологический зубец  $Q$  и отрицательный зубец  $T$  с депрессией сегмента  $ST$  до 1 мм или без нее являются типичными признаками рубцовых изменений миокарда.

2.1.2. Особенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента  $ST$ :

- некроз миокарда, обусловленный окклюзией коронарной артерии;
- длительный приступ интенсивной сжимающей загрудинной боли;
- в острой стадии: подъем сегмента  $ST$  и положительный зубец  $T$ ;
- в рубцовой стадии: глубокий остроконечный отрицательный зубец  $T$  и расширенный зубец  $Q$ ;
- положительный результат анализа крови на тропонины.

2.1.3. Стадии инфаркта миокарда с подъемом сегмента  $ST$ .

ИМ проходит несколько стадий, которые заметно различаются на ЭКГ. Очень многое зависит от возраста и состояния пациента, поэтому у одних инфаркт развивается менее чем за сутки, у других — медленно прогрессирует в течение нескольких дней.

**Острейшая стадия.** Длится от 15 мин до 24 ч. В этой стадии происходит окклюзия ствола или крупной ветви коронарной артерии, миокард становится «оглушенным» и «гибернирующим».

Проявляется депрессией  $ST$ , которая быстро, в течение 15–30 мин переходит в элевацию  $ST$ , либо элевация  $ST$  развивается сразу, без депрессии. Чем выше элевация  $ST$ , тем массивней будет некроз миокарда.

Также формируются так называемые «коронарные» зубцы  $T$  (*de Winter T-waves*) — высокие, симметричные, часто превышающие зубец  $R$ , которые сливаются с приподнятым сегментом  $ST$  и образуют типичную «инфарктную» ЭКГ.

Иногда в острейшей стадии наступает спонтанное растворение тромба — тогда у больного проходит боль, сегмент  $ST$  возвращается к изолинии, а зубец  $T$  стано-

вится сначала двухфазным (синдром Велленса типа А), а затем — отрицательным (синдром Велленса типа Б). Обычно после этого тромб образуется снова, и на ЭКГ вновь проявляются признаки острейшей стадии ОИМ (STEMI) (рис. 4, 5).

**Острая стадия.** Продолжается от 30 мин до 2–3 сут (редко — до 2 нед.). В этой стадии участки миокарда в центре зоны ишемии начинают подвергаться некрозу. Периферическая зона еще некоторое время находится в оглушенном состоянии за счет минимального коллатерального кровотока, однако постепенно клетки, которые «голодают» от недостатка кислорода, также гибнут. Происходит расширение зоны некроза.

Началом острой стадии считается появление сначала неглубокого зубца  $Q$  (признак некроза), который увеличивается в зависимости от глубины поражения миокарда. При этом сегмент  $ST$  начинает постепенно возвращаться на изолинию.

Зубец  $T$  становится отрицательным в процессе снижения сегмента  $ST$  до изолинии.

**Подострая стадия.** Длится от нескольких суток до нескольких недель. В этой стадии стабилизируется зона некроза, происходит уменьшение зоны повреждения миокарда.

ЭКГ-критерием начала этой стадии считается возвращение  $ST$  на изолинию, эта фаза продолжается до окончательного формирования отрицательного зубца  $T$ .

Иногда сегмент  $ST$  не возвращается на изолинию, при этом комплекс  $QRS$  имеет форму  $QS$ , что говорит о трансмуральном поражении миокарда.

**Формирование рубца.** Продолжительность — от нескольких недель до года и более. В процессе формирования рубца кардиомиоциты в зоне некроза замещаются фиброзной тканью, окружающие рубец клетки гипертрофируются, рубцовый участок «стягивается», при этом может уменьшаться число ЭКГ-отведений, в которых регистрируются инфарктные изменения.

Зубец  $T$ , максимально глубокий после подострой стадии, начинает возвращаться к изолинии. У некоторых больных через многие месяцы он может стать положительным.

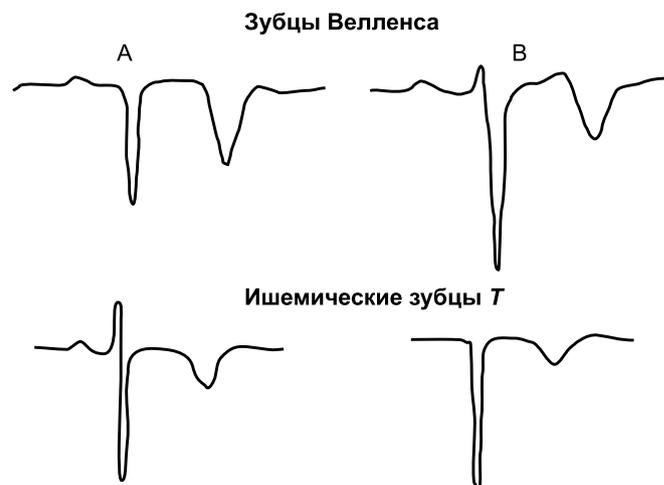


Рис. 4. Синдром Велленса, типы А и В

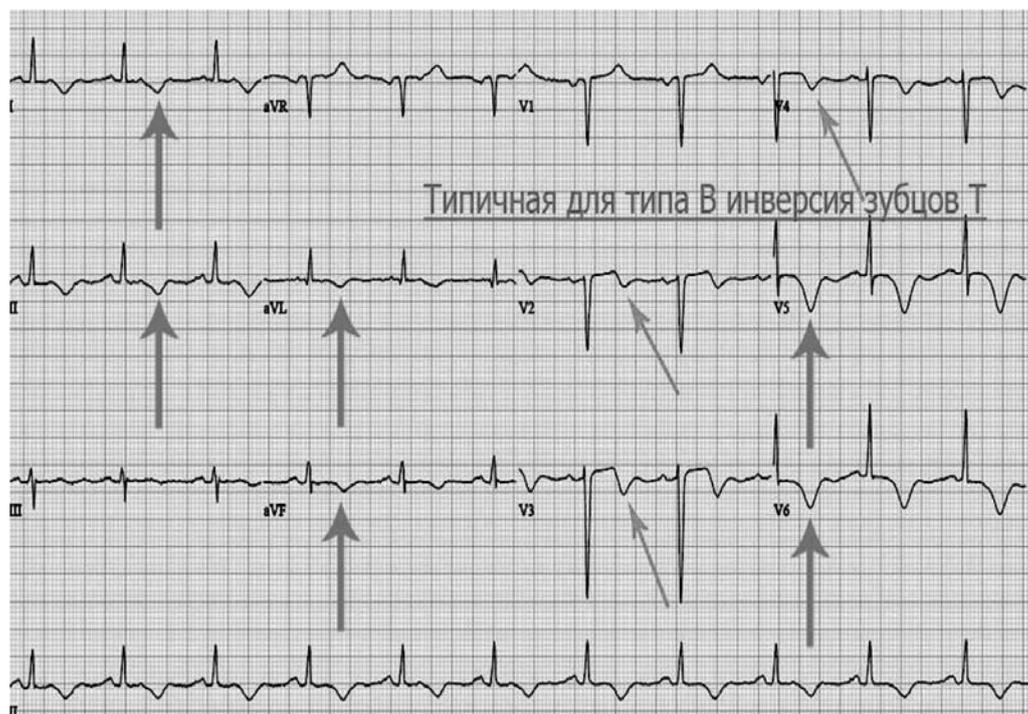


Рис. 5. Электрокардиограмма с синдромом Велленса, тип В

Зубец *Q* обычно сохраняется в течение всей жизни пациента, но может быть менее глубоким. Также может появляться исчезнувший при инфаркте зубец *R*, и комплекс приобретает форму *Qr*, а иногда — *rS* (рис. 6).

2.2. Инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST* на ЭКГ. Синонимы: инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*, нетрансмуральный инфаркт, инфаркт миокарда (ИМ) без зубца *Q*, NSTEMI.

Морфологически инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST* (ИМбп*ST*) — это частичный некроз стенки желудочка вследствие субтотального стеноза коронарной артерии в результате кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку с последующим тромбозом артерии.

- В острой стадии возможен незначительный подъем сегмента *ST* или незначительная его депрессия. Зубец *T* отрицательный и глубокий, зубец *Q* не определяется.
- В постинфарктном периоде сегмент *ST* находится на изолинии, отрицательный зубец *T* становится менее глубоким.
- При ИМбп*ST* возможно поражение как передней (отведения V2–V6), так и нижней стенок левого желудочка (отведения II, III, aVF).
- В диагностике ИМбп*ST* важную роль играют сывороточные маркеры некроза миокарда: появление тропонина в крови и повышение активности креатинкиназы и ее МВ-фракции.

Для ИМбп*ST* характерны отсутствие как подъема сегмента *ST* (монофазная деформация), так и зубца *Q*, вызванного некрозом миокарда. На ЭКГ регистрируется незначительная или выраженная депрессия сегмента *ST* и отрицательный зубец *T*. Подъем сегмента *ST* бывает незначительным до 1 мм и быстро исчезает. Глубокий

отрицательный зубец *T* без формирования зубца *Q* постепенно становится менее глубокими. Однако в обоих случаях характерный для ИМ зубец *Q* не выявляется. Таким образом, динамика изменений интервала *ST* отражает динамику процессов, происходящих в просвете коронарной артерии.

Особенности ИМбп*ST* (нетрансмурального инфаркта) (рис. 7):

- частичный некроз миокарда желудочковой стенки, обусловленный стенозом коронарной артерии;
- сильная сжимающая загрудинная боль;
- на ЭКГ: глубокий отрицательный зубец *T*, отсутствие зубца *Q*;
- положительный результат анализа крови на тропонина, а также креатинкиназу и ее МВ-фракцию [6].

Современные электрокардиографы позволяют использовать только цифровые данные и короткие шаблонные заключения, которых недостаточно для описания всех изменений и феноменов ЭКГ. Поэтому необходимо дополнительное программное обеспечение с базой стандартов ЭКГ-диагнозов.

В отделении функциональной диагностики ЦВКГ им. П.В. Мандрыка (ОФД) с помощью программного обеспечения формулируется протокол заключения ЭКГ на основе «Рекомендаций по стандартизации ЭКГ» заключений АНА/АСС 2009 г.» [5] и «Методических рекомендаций по стандартизации ЭКГ-заключения» В.Б. Симоненко и соавт. (2015) [3].

В госпитальной локальной вычислительной сети работает программа для создания протоколов ЭКГ-исследований, разработанная специалистами отдела автоматизации обработки информации для каждого рабочего места ОФД. В программном обеспечении создан

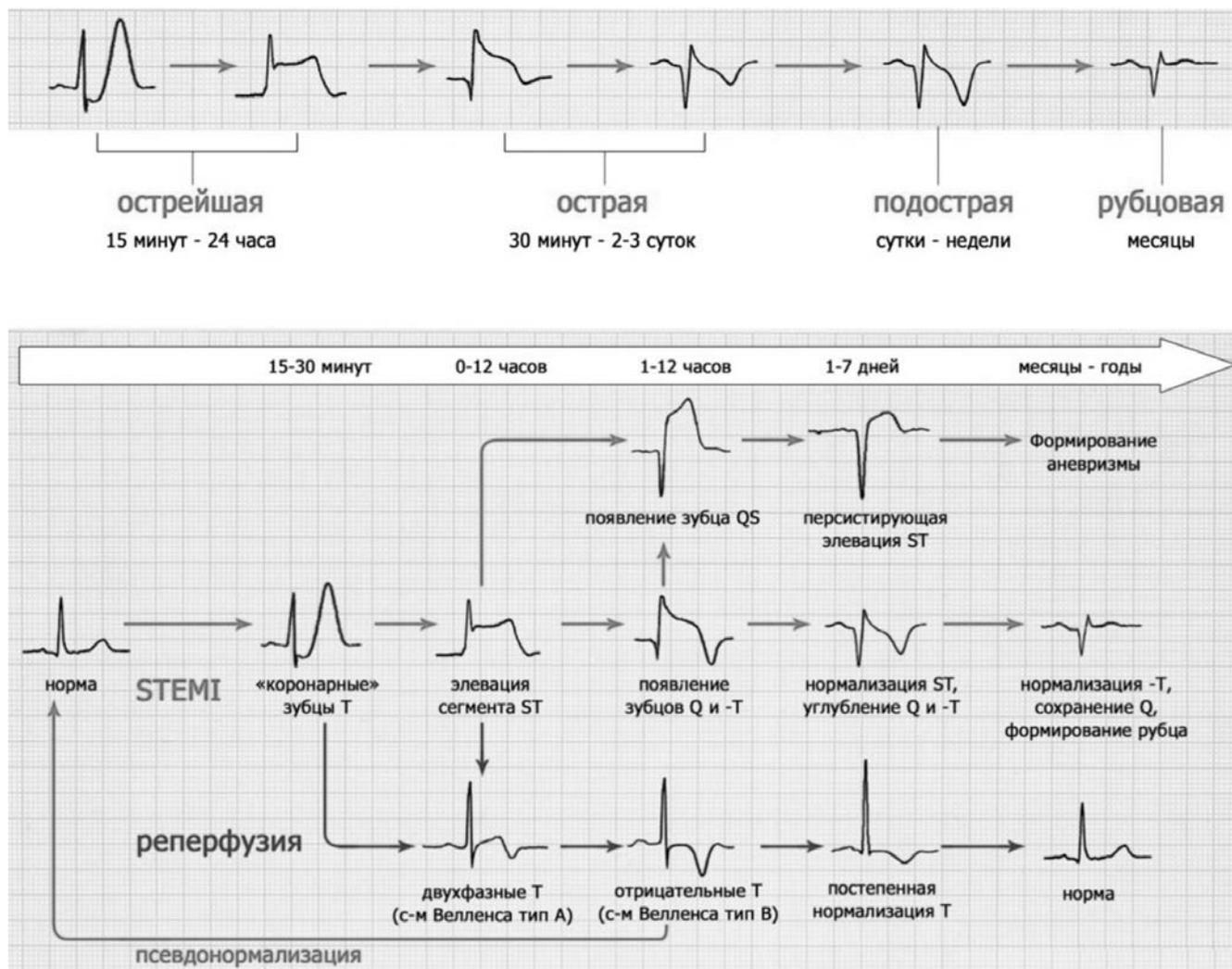


Рис. 6. Стадии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ до и после восстановления кровотока [7]

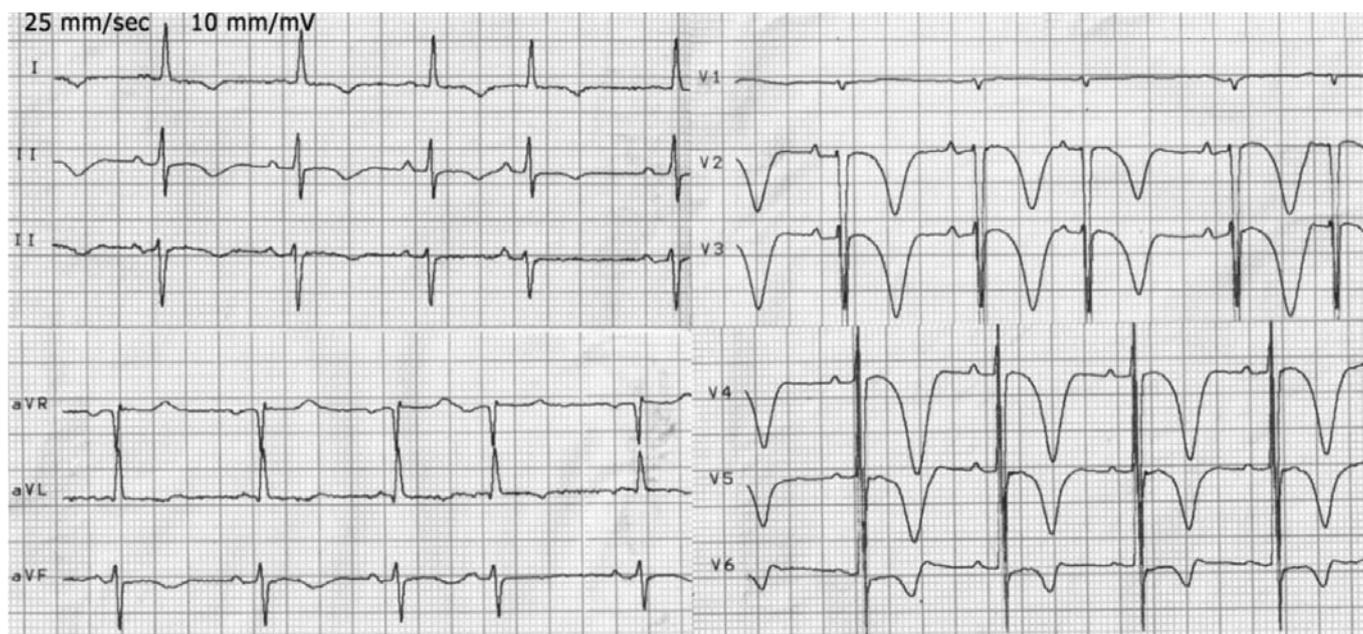


Рис. 7. Передний распространенный не Q-образующий инфаркт миокарда. «Коронарный» гигантский отрицательный зубец T в переднеперегородочной области и боковой стенке левого желудочка

Добавить

Дата 04.03.2019 Номер 3158 ФИО

QRS мс QTc мс PQ мс P мс ЧСС в мин. Угол Альфа ° R-R мс

Информация о пациенте

Пол Дата рождения Возраст Рост см Вес кг № ИБ

Контингент Отделение Поступил

Диагноз

Группа

- Общие определения
- Пейсмекер
- Синусовые ритмы и аритмии
- Суправентрикулярные аритмии
- Суправентрикулярные тахикардии
- Желудочковые аритмии
- Желудочковые тахикардии
- Оси
- Вольтаж
- Атриовентрикулярная проводимость
- Внутрижелудочковая и внутрипредсердная пр
- Сегмент ST, зубец T, зубец U
- Гипертрофия или расширение полостей

Заключение

- Нормальная ЭКГ
- Вариант нормальной ЭКГ
- Неинтерпретируемая ЭКГ
- Рекомендован ЭКГ - контроль

В сравнении с ЭКГ от

Врач Медсестра Сохранить Отменить

Рис. 8. Дружественный интерфейс для формирования ЭКГ-заключения

Редактировать

Дата 10.06.2021 14:08 Номер 4350 ФИО Иванов Иван Иванович

QRS 110 мс QTc 448 мс PQ 180 мс P 100 мс ЧСС 74 в мин. Угол Альфа 15 ° R-R мс

Информация о пациенте

Пол мужской Дата рождения 01.01.1951 Возраст 70 лет Рост 178 см Вес 95 кг № ИБ

Контингент Прочие Отделение Поступил

Диагноз

Группа

- Пейсмекер
- Синусовые ритмы и аритмии
- Суправентрикулярные аритмии
- Суправентрикулярные тахикардии
- Желудочковые аритмии
- Желудочковые тахикардии
- Оси
- Вольтаж
- Атриовентрикулярная проводимость
- Внутрижелудочковая и внутрипредсердная пр
- Сегмент ST, зубец T, зубец U
- Гипертрофия или расширение полостей
- Инфаркт миокарда

Заключение

- Q-образующий боковой инфаркт миокарда
- Q-образующий передне-перегородочный инфаркт миокарда
- Q-образующий распространённый передний инфаркт миокарда
- Q-образующий инфаркт миокарда с блокадой левой ветви п.Гиса
- Ишемия миокарда (коронарный э.Т) передней (нижней) стенки ЛЖ
- Повреждение миокарда (элевация сегмента ST) передней (нижней) стенки ЛЖ
- Рубцовые изменения передне-перегородочной области левого желудочка
- Рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка
- Рубцовые распространённые изменения передне-перегородочной области и боковой стенки левого желудочка
- Возможны рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка
- Инфракт миокарда передний с элевацией ST более 2мм.
- Инфаркт миокарда боковой стенки левого желудочка без элевации ST.
- Инфаркт миокарда правого желудочка

Ритм синусовый правильный. Нормальная ЭОС. Q-образующий передне-перегородочный инфаркт миокарда.

В сравнении с ЭКГ от

рек. закл. (выбор) рек. закл. (закл.) Сформировать Врач В. Левин Медсестра З. Караман Сохранить Отменить

Рис. 9. Дружественный интерфейс для выбора ЭКГ-диагноза: «Q-образующий инфаркт миокарда» различной локализации

дружественный интерфейс ЭКГ для автоматической обработки данных исследования (рис. 8, 9).

Средний медперсонал ОФД на своем рабочем месте, где выполняется ЭКГ, вводит в сеть данные автоматического или ручного расчета параметров ЭКГ пациента, при этом программа предлагает заключение по ритму, положению электрической оси сердца, нарушениям проводимости. Более сложные изменения ЭКГ оценивает врач и на своем рабочем месте формирует окончательный диагноз после анализа ЭКГ-картины [4].

3.1. Другие причины элевации сегмента *ST*. В дифференциальной диагностике нарушений реполяризации существует множество состояний, которые также характеризуются подъемом *ST*: мужской/женский пол (нормальная высота сегмента *ST*); синдром ранней реполяризации желудочков; гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ); блокада левой ветви пучка Гиса (БЛВПГ); острый перикардит; гиперкалиемия; синдром Бругада; тромбоемболия ветвей легочной артерии; расслоение стенок аорты; аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия; синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта; электрическая кардиоверсия; кардиомиопатия Такоцубо; стенокардия Принцметала; гипотермия; аневризма левого желудочка.

4.1. Правила составления заключения ЭКГ.

1. Оценка ритма сердца (источник и регулярность ритма).

2. Состояние автоматизма, возбудимости, проводимости.

3. Наличие гипертрофии отделов сердца.

4. Локализация ишемии, повреждения или некроза миокарда.

5. Локализация неспецифических нарушений реполяризации.

6. Синдромы короткого *PQ*, удлиненного *QT* и других патологических состояний.

Клинико-электрокардиографический диагноз формулируется врачом — специалистом функциональной диагностики с участием лечащего врача и с учетом клинико-лабораторных данных пациента. При описании ЭКГ с помощью дружественного интерфейса при наличии специфических нарушений электрокардиограммы врач-специалист формирует следующий диагноз:

- если регистрируется «коронарный» зубец *T* амплитудой более 10 мм (гигантский), то это «ишемия миокарда с указанием локализации»;
- если регистрируется патологическая элевация сегмента *ST* более 1 мм, то это «субэпикардальное повреждение (ишемия) миокарда с указанием локализации»;
- если регистрируется депрессия сегмента *ST* более 0,5 до 1 мм, то это «субэндокардиальное повреждение (ишемия) миокарда с указанием локализации»;
- если регистрируется патологическая элевация сегмента *ST* более 1 мм и появляется патологический зубец *Q*, то это *Q*-образующий инфаркт миокарда с указанием локализации (ИМп*ST*) (STEMI);
- если зарегистрированы депрессия *ST*, инверсия зубцов *T* (отрицательные зубцы *T*) и патологические

зубцы *Q*, то это *Q*-образующий инфаркт миокарда с элевацией *ST* (ИМп*ST*) (STEMI);

- если на ЭКГ нет элевации сегмента *ST* более 0,5 мм, но есть отрицательный «коронарный» зубец *T* с амплитудой до 10 мм (гигантский) при положительных лабораторных тестах, то это не *Q*-образующий инфаркт миокарда с указанием локализации (ИМбп*ST*) (NSTEMI);

- если на ЭКГ нет элевации сегмента *ST* более 1 мм, есть отрицательный «коронарный» зубец *T*, нет патологического зубца *Q* шириной более 0,03 мс при положительных лабораторных тестах, то это не *Q*-образующий инфаркт миокарда с указанием локализации (ИМбп*ST*) (NSTEMI);

- если на ЭКГ выявлены БЛВПГ или стимулированные комплексы электрокардиостимулятора, при этом регистрируется элевация *ST* > 1 мм в отведениях с положительным комплексом *QRS*, конкордантная с комплексом *QRS* депрессия сегмента *ST* в отведениях V1–V3; дискордантная элевация сегмента *ST* > 5 мм в отведениях с отрицательным комплексом *QRS* (критерии Сгарбосса), то это *Q*-образующий инфаркт миокарда и блокада левой ветви пучка Гиса или ритм ЭКС, желудочковая стимуляция. *Q*-образующий инфаркт миокарда.

Лечащий врач, учитывая клинику, ЭКГ-картину и лабораторные данные, формулирует заключительный клинический диагноз «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента *ST*» или «Острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*». При положительных лабораторных тестах, наличии патологического зубца *Q* и первичных специфических нарушениях реполяризации лечащий врач диагностирует «Инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*».

При этом врач функциональной диагностики формулирует ЭКГ-диагноз «*Q*-образующий инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*», а при отсутствии сформировавшегося патологического зубца *Q* — «не *Q*-образующий инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*» или «не *Q*-образующий инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*», если зарегистрирован отрицательный «коронарный» зубец *T*.

При положительных лабораторных тестах и отсутствии патологического зубца *Q* лечащим врачом диагностируется «Инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*». При нарушениях реполяризации миокарда в виде ишемии или повреждении миокарда, отрицательных лабораторных тестах ставится диагноз «Острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия».

Нарушения реполяризации первичного характера, не отвечающие критериям ишемии и повреждения миокарда, врач функциональной диагностики оценивает как неспецифические.

## Заключение

В современных условиях для полного взаимопонимания врачей клинической практики и специалистов функциональной диагностики необходимо пересмотреть

прежние представления об этиологии, патогенезе и диагностике такого грозного заболевания, как инфаркт миокарда. В работе предложены формулировки электрокардиографического диагноза для врачей — специалистов функциональной диагностики с учетом разработок клинических рекомендаций Российского кардиологического общества 2020 г.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федорова С.И. Национальное руководство. *Функциональная диагностика*. 2019;72–76. [Beresten N.F., Sandrikov V.A., Fedorova S.I. National leadership. *Functional diagnostics*. 2019;72–76. (in Russian)]
2. Афонасков О.В., Левин В.И., Нугаева Н.Р., Толстикова А.А. Цифровая медицина. Организация автоматизированного рабочего места врача функциональной диагностики в стационаре. *Медицинский алфавит*. 2018;2(23):29–32. [Afonaskov O.V., Levin V.I., Nugaeva N.R., Tolstikhina A.A. Digital medicine. Organization of an automated workplace of a functional diagnostics doctor in a hospital. *Medical alphabet*. 2018;2(23):29–32. (in Russian)]
3. Симоненко В.Б., Кицышин В.П., Куренкова И.Г., Левин В.И. и соавт. Методические рекомендации по стандартизации ЭКГ заключения. 2015. [Simonenko V.B., Kitsyshin V.P., Kurenkova I.G., Levin V.I. et al. Methodological recommendations for standardization of ECG conclusions. 2015. (in Russian)]
4. Симоненко В.Б., Левин В.И., Симоненко Ю.В. Техническое задание ИТ-специалисту для автоматизации электрокардиографического заключения. *Информационные и телекоммуникационные технологии*. 2019;42:23–31. [Simonenko V.B., Levin V.I., Simonenko Yu.V. Terms of reference for IT specialist for automation of electrocardiographic conclusion. *Information and telecommunication technologies*. 2019;42:23–31. (in Russian)]
5. Рекомендации по стандартизации ЭКГ заключений АНА/АСС. 2009 г. [Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram, 2009. (In Russian)]. [Electronic resource] URL: [https://studfile.net/images/logotype\\_hd.png](https://studfile.net/images/logotype_hd.png).
6. Рекомендации NSTEMI ESC 2015 г. *Российский кардиологический журнал*. 2016;3(131):9–63. [Recommendations of NSTEMI ESC 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;3(131):9–63. (in Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-9-63
7. Клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». МЗ РФ, 2020. [Clinical recommendations «Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram». Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (in Russian)]
8. Признаки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. *MedUniver*. [Signs of myocardial infarction with ST segment elevation on ECG. *MedUniver*. (In Russian)]. [Electronic resource] URL: [https://meduniver.com/Medical/Cardiologia/infarkt\\_miokarda\\_s\\_podiemoem\\_st\\_na\\_ekg.html](https://meduniver.com/Medical/Cardiologia/infarkt_miokarda_s_podiemoem_st_na_ekg.html). Дата доступа 21.01.21.

Поступила 27.07.2021

#### Информация об авторах

Левин Владимир Иванович (Livin V.I.) — врач высшей квалификационной категории, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва) МО России  
Нугаева Нелли Раилевна (Nugaeva N.R.) — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва) МО России  
Толстикова Александра Александровна (Tolstikhina A.A.) — канд. мед. наук, заведующая кабинетом исследований функции внешнего дыхания функциональной диагностики отделения функциональной диагностики ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО России

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Нагибина М.В., Сычева А.С., Кошелев И.А., Малявина М.А., Солодов А.А., Кебина А.Л., Григорьева Е.В., Семенякин И.В., Левченко О.В., Янушевич О.О.

## СПОНТАННЫЕ ГЕМАТОМЫ ПРИ COVID-19: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

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

**Цель исследования.** Определить частоту, факторы риска развития внутренних спонтанных кровотечений и клинические проявления у пациентов с COVID-19, находящихся на стационарном лечении. **Материал и методы.** Проведен анализ 28 случаев развития внутреннего спонтанного кровотечения у больных с подтвержденным COVID-19, осложненным двусторонней интерстициальной полисегментарной пневмонией, которые проходили лечение в период с октября 2020 по июнь 2021 г. в Клиническом центре COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова г. Москвы. Анализировались анамнез, возраст, пол, данные объективного обследования, сопутствующие заболевания, лабораторные показатели крови, результаты компьютерной томографии (КТ), ультразвукового исследования (УЗИ) мягких тканей, результаты проводимой терапии, характеристики гематом (объем, локализация) и исходы госпитализации. **Результаты.** Обобщение результатов собственных наблюдений показало низкое количество (не более 1%) геморрагических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией. У большей части больных спонтанные внутренние кровоизлияния выявлялись на 2–3-й неделе стационарного лечения, в среднем на  $17,4 \pm 2,7$  дня. Основными факторами риска развития внутренних спонтанных кровотечений с формированием гематом у пациентов с COVID-19 следует считать пожилой возраст, женский пол, наличие гипертонической болезни, сахарного диабета, проведение антикоагулянтной терапии. Кровотечение любой локализации и интенсивности, как изолированное, так и сочетанное, может развиться вне зависимости от степени тяжести поражения легких и дыхательной недостаточности. В случае снижения уровня гемоглобина в динамике лечения, фибриногена, гипотонии, появления болевого синдрома различной локализации на фоне снижения С-реактивного белка (СРБ) и повышения лейкоцитов в крови показана экстренная КТ для своевременной диагностики кровотечений и формирования гематом. Гемодинамически стабильным пациентам с гематомами мягких тканей большого объема (более 500 см<sup>3</sup>) с признаками нагноения по данным УЗИ или КТ показано хирургическое лечение. Назначение антикоагулянтов и антиагрегантов вне зависимости от дозировки может привести к геморрагическим осложнениям, что требует постоянного мониторинга показателей коагулограммы для коррекции дозы.

**Ключевые слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; вирусная пневмония; спонтанная гематома; эндотелиальная дисфункция; коморбидные заболевания; гипокоагуляция; антикоагулянты.

**Для цитирования:** Нагибина М.В., Сычева А.С., Кошелев И.А., Малявина М.А., Солодов А.А., Кебина А.Л., Григорьева Е.В., Семенякин И.В., Левченко О.В., Янушевич О.О. Спонтанные гематомы при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):540–547.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547>

**Для корреспонденции:** Сычева Александра Сергеевна — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи; e-mail: docsycheva@gmail.com

**Nagibina M.V., Sycheva A.S., Koshelev I.A., Malyavina M.A., Solodov A.A., Kebina A.L., Grigorieva E.V., Semeniakin I.V., Levchenko O.V., Yanushevich O.O.**

## SPONTANEOUS HEMATOMAS IN COVID-19: CAUSES, CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russia

**Purpose.** To determine the frequency and risk factors for the development of internal spontaneous internal hemorrhage and clinical manifestations in patients with COVID-19 undergoing inpatient treatment. **Material and methods.** In the period from 10.20 till 06.2021, 28 cases of spontaneous internal hemorrhage in patients with confirmed COVID-19 complicated by bilateral interstitial polysegmental pneumonia were analyzed at the COVID-19 Clinical Center of Moscow State Medical University named after Evdokimov. Anamnesis, age, gender, objective examination data, concomitant diseases, laboratory blood counts, CT results, soft tissue ultrasound, treatment regimens, characteristics of hematomas (volume, localization) and hospitalization outcomes were analyzed. **Results.** Summarizing the results of our own observations, a low number (no more than 1%) of hemorrhagic complications in patients with coronavirus infection were noted. In more than half of the patients, spontaneous internal hemorrhages were detected during the 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> weeks of treatment, for  $17.4 \pm 2.7$  days on average. The main risk factors for the development of internal spontaneous hemorrhage with the formation of hematomas in patients with COVID-19 should be considered old age, female sex, and the presence of hypertension, diabetes mellitus, and anticoagulant therapy. Hemorrhages of any localization and intensity, both isolated and combined, can develop regardless of the severity of lung damage and respiratory failure. In case of a decrease in the level of hemoglobin in the dynamics of treatment, fibrinogen, hypotension, the appearance of pain syndromes of various localization (against the background of a decrease in C-reactive protein (CRP), and an increase in leukocytes in the blood), emergency computed tomography (CT) is indicated for timely diagnosis of hemorrhage and the formation of hematomas. Surgical treatment is indicated for hemodynamically stable patients with large-volume soft tissue hematomas (more than 500 ml) with signs of suppuration according to ultrasound or CT. The prescription of anticoagulants and antiplatelet agents, regardless of the dosage, can lead to hemorrhagic complications, which requires constant monitoring of coagulogram parameters in order to correct the dose.

**Key words:** COVID-19; SARS-CoV-2; viral pneumonia; spontaneous hematoma; endothelial dysfunction; comorbid diseases; hypocoagulation; anticoagulants.

**For citation:** Nagibina M.V., Sycheva A.S., Koshelev I.A., Malyavina M.A., Solodov A.A., Kebina A.L., Grigorieva E.V., Semenkin I.V., Levchenko O.V., Yanushevich O.O. Spontaneous hematomas in COVID-19: causes, clinic, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):540–547. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547>

**For correspondence:** Sycheva Alexandra Sergeevna — Assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine; e-mail: [docsycheva@gmail.com](mailto:docsycheva@gmail.com)

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 23.07.2021

В Китае в конце 2019 г. был отмечен подъем заболеваемости ранее неизвестной коронавирусной инфекции (COVID-19), которая быстро распространилась по всему миру. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2, а в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила этой вспышке статус пандемии [1, 2].

Появление и широкомасштабное распространение COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачу быстрой диагностики и оказания квалифицированной медицинской помощи больным. Для разработки эффективных методов лечения и профилактики осложнений приоритетным направлением в исследовании является изучение патогенеза болезни.

Согласно имеющимся данным, тяжелое течение инфекции обусловлено SARS-CoV-2-индуцированным цитокиновым штормом. Активизированные цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, повреждение эндотелия и активацию процесса коагуляции [2, 3]. Повреждение эндотелиальных клеток, вызванное SARS-CoV-2, инициирует избыточное образование тромбина, вызывая гиперкоагуляцию и подавление фибринолиза [4–6]. Имеются данные о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) при тяжелом течении болезни как наиболее серьезной форме септической коагулопатии, что значительно повышает риск летального исхода [5–7]. Оценка эффективности лечения пациентов антикоагулянтами при повышенном уровне D-димера фибрина (D-дф) выявила, что в случаях, когда уровень D-дф превышал 3,0 мк/мл (в 6 раз выше верхней границы нормы), летальность больных COVID-19, получавших гепарин, была ниже, чем в группе не получающих препарат (32,8% и 52,4% соответственно;  $p = 0,017$ ) [8, 9]. Это, по мнению авторов, указывает на более тяжелое воспаление и больший риск развития гиперкоагуляции. Предполагается, что при COVID-19 в основе поражения многих органов вплоть до полиорганной недостаточности лежит тромбоз сосудов микроциркуляторного русла [4, 6, 8, 9]. Следовательно, проведение гепаринотерапии с целью профилактики тромботических осложнений обосновано при лечении больных COVID-19 с признаками коагулопатии, значительно повышенном уровне D-дф, поскольку позволяет понизить вероятность тромбозов, ассоциированных с гиперфибриногенемией, о чем свидетельствует снижение риска тромботических осложнений у этой категории пациентов [1, 10]. В медицинской литературе

имеется достаточно сообщений о клиническом течении COVID-19, в т.ч. поражении легких, однако внелегочные осложнения представлены единично, а изложенные данные носят описательный характер и часто противоречивы [4, 8, 10, 11]. Профилактика тромбозов на всех этапах терапии COVID-19 в свою очередь повышает риск развития спонтанных кровотечений, связанных с гипокоагуляцией. Имеются сообщения о возникновении спонтанных гематом мягких тканей у 1,4% больных с тяжелым течением COVID-19. Их появление объясняется гипофибриногенемией за счет печеночной дисфункции и коагулопатии потребления, что превышало риск развития геморрагических проявлений (отношение вероятности составило 9,913 95% ДИ (1,613–60,931)) на фоне применения антикоагулянтов при лечении COVID-ассоциированной коагулопатии [4, 5, 12]. Установлено, что снижение уровня фибриногена менее 2,0 г/л сопровождается 9-кратным возрастанием риска развития геморрагических осложнений и является одним из предикторов неблагоприятного исхода у больных COVID-19 [4, 13, 14]. Риск геморрагических осложнений, связанный с нарушением синтеза фибриногена при быстром регрессе системного воспалительного ответа и быстро развивающейся гипофибриногенемией, требует обязательной ранней диагностики, лабораторной оценки проводимой антикоагулянтной терапии с возможной коррекцией дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или же временной отменой препарата.

Спонтанная гематома может быть причиной острой боли в месте локализации, возникшей в результате повреждения артерии и самопроизвольного кровоизлияния в мышцу. При отсутствии травмы в анамнезе такое явление может наблюдаться у пожилых людей при некоторых инфекционных заболеваниях, гипертонической болезни и сахарном диабете, применении стероидных гормонов, гепаринотерапии [4, 15–17]. Рассматривается и комбинированное повреждение непосредственно эндотелия сосудов за счет сочетанного воздействия экзогенных и эндогенных факторов в качестве одного из центральных звеньев в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и развитии других тяжелых осложнений COVID-19 [18].

Клинические проявления спонтанных кровотечений при COVID-19 с формированием гематом практически не отражены в литературе, а причина их возникновения требует уточнения.

**Цель исследования:** определить частоту, факторы риска развития внутренних спонтанных кровотечений

и их клинические проявления у пациентов с COVID-19, находящихся на стационарном лечении.

### Материал и методы

В клиническом медицинском центре COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова с октября 2020 г. по июль 2021 г. было пролечено 11 988 больных COVID-19, осложненном двусторонней интерстициальной полисегментарной пневмонией, из них у 28 пациентов были диагностированы внутренние спонтанные кровотечения. Диагноз ставился на основании обнаружения SARS-CoV-2 в мазках из носо-/ротоглотки методом ПЦР и/или данных компьютерной томографии легких (КТ), где описывались характерные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» разной степени интенсивности.

Нами проведен анализ характеристик пациентов с геморрагическими осложнениями. Исследовали данные анамнеза (сроки заболевания, сопутствующие болезни), демографические показатели (возраст, пол), данные объективного обследования, результаты клинического анализа крови, уровня С-реактивного белка (СРБ), коагулограммы (протромбиновое время, МНО, АЧТВ, фибриноген, D-дф), результаты КТ легких при поступлении и в динамике, УЗИ мягких тканей, режимы проводимой противовоспалительной и антикоагулянтной терапии, характеристики гематом (объем, локализация), режимы кислородной поддержки, а также исход лечения. Лечение всем больным проводилось согласно клиническим рекомендациям [1].

Мультирезцовую компьютерную томографию (МСКТ, КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства выполняли на компьютерном томографе Somatom Definition AS, 128 срезов (Siemens). Задачи МСКТ при внутренних спонтанных кровотечениях: выявление участков патологической плотности, определение локализации, размера (объем) и характера поражения.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Excel (Microsoft) и StatTech v. 1.2.0.

### Результаты

Внутренние спонтанные гематомы не относятся к часто встречаемым осложнениям: по нашим данным, их

частота составляет 0,23% от общего числа госпитализированных больных COVID-19 за наблюдаемый период (28 из 11 988 больных).

В категорию обследованных вошли больные старшего поколения в возрасте от 65 до 86 лет ( $75,00 \pm 8,67$  года). Чаще внутренние спонтанные кровотечения наблюдались у женщин ( $n = 21$ ) — 77,8%, чем у мужчин ( $n = 7$ ) — 22,2%. У всех пациентов был отягощенный преморбидный фон. Среди коморбидной патологии преобладали гипертоническая болезнь (100%), ожирение (53,5%), сахарный диабет (43,8%), ишемическая болезнь сердца (39,3%).

Внутренние спонтанные кровотечения развивались в отдаленные сроки от начала лечения — на 7–26-е сутки с момента госпитализации (на 8–37-е сутки с момента заболевания). У большей части больных ( $n = 16$ ) спонтанные внутренние кровоизлияния были выявлены на 2–3-й неделе стационарного лечения, в среднем на  $17,4 \pm 2,7$  дня (на 21–37-е сутки с момента начала болезни).

Оценка влияния массы тела (степень ожирения) госпитализированных больных COVID-19, получающих терапию НМГ, на вероятность возникновения спонтанных внутренних кровотечений показала, что в большинстве случаев (96,4%) данное осложнение выявлялось при нормальном весе или ожирении до 2-й степени ( $n = 27$ ), а при ожирении 3-й и 4-й степени практически не встречалось (4%) (рис. 1).

Развитие спонтанного внутреннего кровотечения на фоне лечения COVID-19 не зависело от тяжести поражения легких (по данным КТ органов грудной клетки). У половины больных как при поступлении, так и на момент выявления спонтанной гематомы поражение легочной паренхимы было средней степени тяжести — 15 (53,5%) и 14 (50%) соответственно, тяжелое течение болезни с поражением легких более 50% (КТ-3 и КТ-4) было у 12 (42,8%) и 14 (50,0%) больных соответственно (табл. 1).

Внутренняя спонтанная гематома — ограниченное скопление крови в мышечной ткани, образующееся вследствие кровотечения, которое возникает из-за нарушения целостности сосудистой стенки по разным причинам, в том числе вследствие лечения гепаринами [15, 16, 19]. Клиническими проявлениями спонтанной

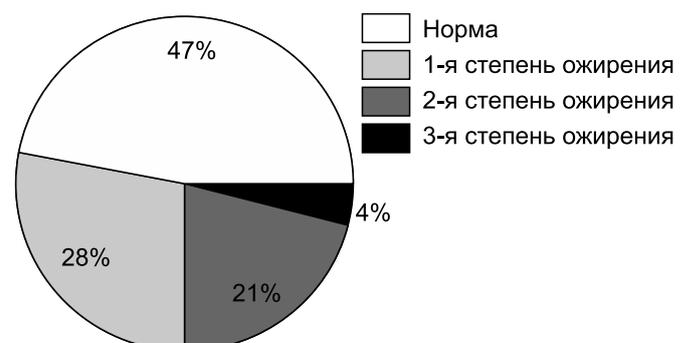


Рис. 1. Зависимость развития внутреннего спонтанного кровотечения у стационарных больных COVID-19 от массы тела (%)

Таблица 1

**Внутренние спонтанные кровотечения у стационарных больных COVID-19 в зависимости от объема поражения легких по данным КТ**

Степень поражения легких по данным КТ	Поражение легких при поступлении		Поражение легких при выявлении спонтанной гематомы	
	абс.	%	абс.	%
0	1	3,6	0	0
1	8	28,6	4	14,3
2	7	25,0	10	35,8
3	9	32,1	8	28,5
4	3	10,7	6	21,4
Итого	28	100	28	100

гематомы у больных была острая боль в области ее локализации и местный отек. При осмотре выявлялось ограниченное плотное выпухание в зоне того или иного сегмента мышцы, появление кровоподтека на коже в проекции гематомы. У 3 больных наблюдались симптомы геморрагического шока. Озноб, слабость, тахикардия, повышение температуры в пределах 37,3–37,8 °С были у 15 (53%) больных. При ультразвуковом исследовании мягких тканей выявляли неоднородное отграниченное изо-, гипозоногенное жидкостное скопление без признаков кровотока в режиме доплерографии, с признаками лимфостаза и расширением межтканевых пространств. У большинства больных (82%) спонтанная гематома диагностирована по данным КТ, минимальный объем гематомы составил 10 см<sup>3</sup>, максимальный — 2000 см<sup>3</sup> (табл. 2).

Отличием спонтанных гематом в нашем исследовании было преобладание внутримышечных кровоизли-

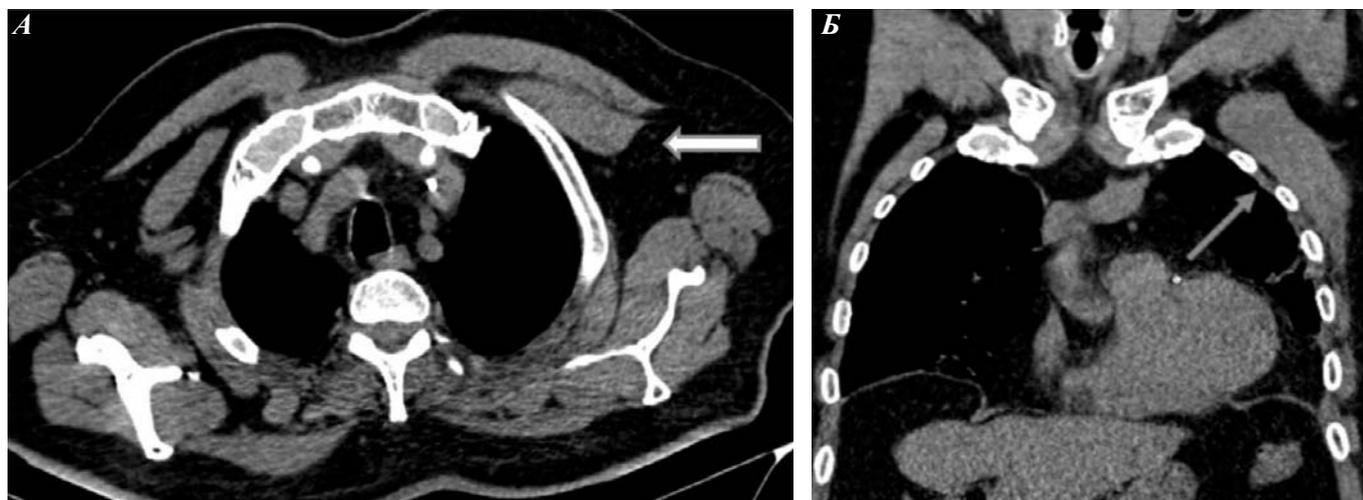
зний по типу пропитывания без выраженного перифокального отека. При прорыве гематомы в полость малого таза на нативных изображениях в первые 2 сут после кровоизлияния определяли отграниченное жидкостное скопление неоднородно повышенной плотности (до +80 HU), иногда с признаками седиментации, в зависимости от сроков образования гематомы и стадии эволюции гемоглобина. Вследствие распада гемоглобина в сроки от нескольких дней до 2 нед. плотность гематомы уменьшается (рис. 2).

В 57,14% спонтанная гематома выявлялась в области передней брюшной стенки как изолировано, так и в сочетании с другой локализацией. Гематома прямой мышцы живота у 11 больных (рис. 3), у 3 — в сочетании с гематомой малого таза и по 1 случаю — сочетание гематомы передней брюшной стенки с гематомой мышц спины и с гематомой задней поверхности бедра. Объем гематомы варьировал от 220 см<sup>3</sup> до 910 см<sup>3</sup>.

Таблица 2

**Объем выявленных гематом у стационарных больных COVID-19**

	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	n	min	max
Объем гематомы, см <sup>3</sup>	400,00	200,00–536,00	28	10,00	2000,00



**Рис. 2.** Спонтанная гематома малой грудной мышцы у пациентки П., 75 лет, COVID-19 (КТ-2). На нативной КТ в аксиальной проекции (А) определяется асимметричное увеличение в объеме малой грудной мышцы слева (стрелка). В 2D-реконструкции в коронарной плоскости (Б) контуры мышцы нечеткие, с минимальным геморрагическим пропитыванием окружающей клетчатки, структура мышцы неоднородна, «расслоена» (стрелка)



**Рис. 3.** Двусторонние гематомы пояснично-подвздошных мышц у пациентки К., 78 лет COVID-19 (КТ-3). На нативной КТ в аксиальной плоскости (А) и на 2D-реконструкции в коронарной плоскости (Б) определяется увеличение объема обеих пояснично-подвздошных мышц (стрелки) неоднородной структуры с признаками геморрагического пропитывания окружающей клетчатки и распространением изменений забрюшинной клетчатки через паховые каналы на бедро с обеих сторон

Таблица 3

**Локализация спонтанных гематом у стационарных больных COVID-19**

Локализация гематомы	Абс.	%
Передняя брюшная стенка	16	57,1
Забрюшинное пространство	2	7,1
Поясничная область	3	10,7
Передняя грудная стенка	5	17,8
Другая локализация	2	7,1
Итого	28	100

У 5 (17,8%) пациентов гематома мягких тканей образовалась в области передней грудной мышцы, объемом от 50 см<sup>3</sup> до 800 см<sup>3</sup>. В 7 (25%) случаях отмечено развитие спонтанной гематомы подвздошно-поясничной мышцы (как следствие кровоизлияния в поясничную мышцу и прорыв в забрюшинное пространство) с максимальным объемом более 2000 см<sup>3</sup>. У одного из пациентов этой группы развитие гематомы подвздошно-поясничной мышцы носило билатеральный характер (табл. 3).

Основным возможным негативным последствием гематомы мягких тканей является ее нагноение с образованием абсцесса. По данным КТ и УЗИ мягких тканей нагноение гематомы отмечалось только у 5 (17,8%) больных, геморрагическое пропитывание окружающих тканей — у 17 (60,7%) больных.

Лабораторные показатели крови у наблюдавшихся больных исследовались на момент поступления и при идентификации гематомы (табл. 4). При поступлении в общем анализе крови у 22 (78%) пациентов отмечалась лимфопения от 4,1% до 18,2% (в среднем 10,0 ± 5,6%) ( $n = 19-37\%$ ), средние показатели гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов укладывались в пределы референсных значений. Изменения показателей гемостаза проявлялись только в незначительном повышении уровней фибриногена и Д-дф. СРБ у всех пациентов был повышен более чем в 10 раз.

Как видно из табл. 4, некоторые лабораторные показатели на момент выявления спонтанной гематомы достоверно отличались от показателей при поступлении. В динамике мы можем отметить снижение гемоглобина с 128,9 ± 15,0 г/л до 90,16 ± 12,89 г/л ( $p < 0,01$ ), увеличение числа лейкоцитов с 7,90 ± 2,4 × 10<sup>9</sup>/л до 12,64 ± 1,52 × 10<sup>9</sup>/л ( $p < 0,05$ ) и лимфоцитов с 0,7 ± 0,30 до 2,15 ± 0,41 ( $p < 0,001$ ), а также снижение уровня фибриногена с 4,18 ± 0,42 г/л до 3,10 ± 0,23 г/л ( $p < 0,05$ ) и СРБ с 80,24 ± 39,7 мг/л до 8,78 ± 3,52 мг/л ( $p < 0,001$ ).

Представленные данные указывают на то, что возникновению спонтанной внутренней гематомы способствуют локальные местные факторы, которые не связаны с динамикой основного воспалительного процесса при COVID-19, о чем свидетельствует отсутствие связи со степенью поражения легких и динамика лабораторных показателей: увеличение числа лимфоцитов и снижение уровня маркеров острого воспаления (СРБ, фибриноген).

Дополнительную кислородную поддержку до выявления гематом получали 26 больных. Неинвазивная вентиляция легких в режиме СРАР или Hi-Flow и инвазивная вентиляция легких проводилась 11 (39,2%) и 2 (7,1%) пациентам соответственно.

Всем больным вне зависимости от степени поражения легких проводилась антикоагулянтная терапия, наиболее часто — у 22 (78,5%) больных — использовался гепарин натрия в различной дозе и кратности введения, эноксапарин натрия применялся у 6 (21,4%) больных (табл. 5).

Дальнейшая тактика лечения при выявлении спонтанной внутренней гематомы определялась после консультации хирурга. 7 (25%) больных были переведены

Таблица 4

**Лабораторные показатели стационарных больных COVID-19 при поступлении и на момент выявления гематомы (n = 28)**

Лабораторные показатели	При поступлении		Выявление гематомы		p
	M ± SD/Me	95% ДИ/Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	M ± SD/Me	95% ДИ/Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
МНО, с	1,29 ± 0,5	1,0–3,18	1,12 ± 0,2	1,07–1,19	p > 0,05
АЧТВ, с	28,90 ± 3,52	24,60–34,00	29,80 ± 3,52	25,10–35,30	p > 0,05
Фибриноген, г/л	4,18 ± 0,42	3,73–5,57	3,10 ± 0,23	3,03–4,24	p < 0,05
D-димер, нг/мл	1,00 ± 0,3	0,57–1,39	1,00 ± 0,22	0,71–3,14	p > 0,05
Гемоглобин, г/л	128,9 ± 15,0	116–132	90,16 ± 12,89	83,91–102,02	p < 0,01
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	7,90 ± 2,4	5,20–11,25	12,64 ± 1,52	10,95–16,05	p < 0,01
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	0,7 ± 0,30	0,3–1,4	2,15 ± 0,41	0,90–3,78	p < 0,001
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	187,2 ± 42,1	121,58–230,64	207,07 ± 97,72	178,42–245,73	p > 0,05
СРБ, мг/л	80,24 ± 39,7	8,37–126,49	8,78 ± 3,52	3,10–12,45	p < 0,001

в хирургическое отделение многопрофильного стационара, 3 (10,7%) из них при нагноении гематомы было проведено оперативное лечение: вскрытие, санация и дренирование полости гематомы, и после проведенного лечения все были выписаны домой. У 13 (46,4%) больных консервативное лечение было продолжено в Клиническом центре COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, и также после стабилизации состояния они были выписаны на амбулаторный этап под наблюдение хирурга по месту жительства. У 8 пациентов болезнь закончилась летальным исходом, из них у 3 больных (37,5%) с поражением легких КТ-1, КТ-2 и КТ-3 к летальному исходу привело внутреннее спонтанное кровотечение с формированием гематомы объемом более 1500 см<sup>3</sup>, у остальных (62,5%) больных с КТ-4 развился ОРДС с дыхательной и полиорганной недостаточностью.

**Обсуждение**

Частота развития спонтанных кровотечений с развитием внутренних гематом составила 0,22% от общего числа госпитализированных (28 из 11 998 больных). При анализе имеющейся по данному вопросу литературы отмечена схожая тенденция в виде низкого уровня подобных осложнений в других клиниках [4, 15, 16, 19]. Как уже указывалось, COVID-19 характеризуется более высокой частотой тромбоэмболических осложнений, нежели кровотечений. Это привело нас к гипотезе о комплексном влиянии непосредственно вируса SARS-CoV-2 на организм, что может привести к данному осложнению. В нашем исследовании большинство больных (22 (78,5%)) получали гепарин натрия в средних и высоких дозах, при этом у большинства пациентов лабораторный показатель АЧТВ был в пределах нормы, что значительно снижает возможный неблагоприятный эффект от антикоагулянтной терапии. Кроме того, у большинства пациентов на момент возникновения кровотечения уровень D-дф был выше нормы, что подтверждает, что больные, напротив, были предрасположены к тромботическим осложнениям, а не к возникновению кровотечения. Кроме того, в момент образования гематомы у всех пациентов отсутствовали признаки бакте-

Таблица 5

**Режимы проводимой антикоагулянтной терапии у стационарных пациентов с COVID-19 на момент развития гематомы (n = 28)**

Доза препарата	Количество пациентов, n (%)
Гепарин натрия 2500 ЕД × 4 раза в сутки	6 (21,4)
Гепарин натрия 5000 ЕД × 3 раза в сутки	3 (10,7)
Гепарин натрия 5000 ЕД × 4 раза в сутки	10 (35,7)
Гепарин натрия 7500 ЕД × 4 раза в сутки	3 (10,7)
Эноксапарин натрия 0,4 мл × 2 раза в сутки	2 (7,1)
Эноксапарин натрия 0,6 мл × 2 раза в сутки	3 (10,7)
Эноксапарин натрия 0,8 мл × 2 раза в сутки	1 (3,5)

риальной инфекции или ДВС-синдрома, которые могли бы объяснить развитие кровотечения. Ранее несколькими исследователями сообщались данные о возникновении внутренних спонтанных кровотечений, но чаще всего это связывалось с неблагоприятным эффектом антикоагулянтной терапии [4, 15]. Однако в одном из подобных исследований авторы сообщали, что больные получали низкую дозу эноксапарина натрия, что делает подобное предположение маловероятным. В других исследованиях описано два случая спонтанного кровотечения в переднюю брюшную стенку у госпитализированных с двусторонней интерстициальной пневмонией SARS-CoV-2 [20], но возникшее осложнение было связано с тромботической коагулопатией, спровоцированной COVID-19, на что указывают и другие авторы [6, 7, 9, 12]. В ряде работ сообщалось о пациентах с кровотечением (петехиями) в качестве манифестации COVID-19, в котором гематокезия была представлена как начальный симптом заболевания [21]. Редкие случаи кровохарканья также были описаны как изолированные и начальные симптомы COVID-19 [18, 21]. S.M. Neman-Askah и соавт. описали 2 случая внутричерепного кровоизлияния у пациентов, получавших вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ВВ ЭКМО) при осложненном течении COVID-19, без каких-либо изменений

коагулограммы или других факторов риска, которые могли бы указать на возможность такого осложнения [22]. По-видимому, нет одной четкой причины, которая могла бы объяснить развитие спонтанного внутреннего кровотечения у больных COVID-19, а мнения исследователей достаточно противоречивы. Тромбоцитопения, снижение фибриногена, часто встречающиеся у больных COVID-19, по-видимому, связаны с повышенным риском кровотечения и летальности [4–6, 21]. Однако ни у одного из наших пациентов не было значительной тромбоцитопении или значимо низких значений фибриногена, которые могли бы объяснить возникновение спонтанного кровотечения. Помимо повышенного риска тромбозов, у пациентов, по-видимому, также повышен риск кровотечения из-за дисбаланса в производстве и разрушении тромбоцитов, а также нарушений свертывающей системы [5], вероятно, под влиянием цитокинового шторма, индуцированного COVID-19. Кроме того, ни у одного из наших пациентов не было аневризм селезеночных артерий или забрюшинных образований, которые могли бы объяснить кровотечение. Травма также не могла быть причиной возникших кровотечений, так как пациенты все время в течение госпитализации соблюдали пропозицию.

Как важная причина смерти у тяжелобольных пациентов COVID-19 было описано диффузное повреждение микрососудистого русла, которое было связано как с синдромом цитокинового шторма, так и непосредственно с влиянием SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов (эндотелиальная дисфункция). Некоторые авторы установили, что вирус может непосредственно повреждать клетки эндотелия [18, 23]. Рецепторы АПФ-2 экспрессируются не только альвеолоцитами, но и широко представлены в эндотелии, что может способствовать внедрению SARS-CoV-2 в эндотелий сосудов [23]. Эндотелиит может вызывать спазм сосудов с последующей ишемией органов, воспалением и отеком тканей, что оказывает прокоагулянтное действие. Мы предполагаем, что подобное воспаление эндотелия сосудов, вызванное SARS-CoV-2, также приводит к повреждению сосудистой стенки и может способствовать развитию кровотечения, а гипокоагуляция, стероидная терапия и коморбидные состояния (сахарный диабет) в комплексе являются дополнительными факторами возникновения внутреннего спонтанного кровотечения как осложнения непосредственно COVID-19.

## Заключение

Спонтанное внутреннее кровотечение является редким и потенциально опасным для жизни пациента состоянием, несмотря на низкое количество (не более 1%) геморрагических осложнений у больных коронавирусной инфекцией, поэтому важна ранняя диагностика данного осложнения. Основными факторами риска развития внутренних спонтанных кровотечений с формированием гематом у больных COVID-19 следует считать пожилой возраст, женский пол, наличие гипертонической болезни, СД, антикоагулянтной терапии. Кровотечение лю-

бой локализации и интенсивности, как изолированное, так и сочетанное, в том числе приводящее к летальному исходу, у пациентов с COVID-19 может развиваться вне зависимости от степени тяжести поражения легких и дыхательной недостаточности. Особое внимание нужно обращать на состояние пациентов на 2–3-й неделе лечения, чаще при улучшении общего клинического состояния. Назначение антикоагулянтов и антиагрегантов в данной группе пациентов вне зависимости от дозировки может привести к геморрагическим осложнениям, что требует постоянного мониторинга показателей коагулограммы для коррекции дозы антикоагулянтов. При снижении в динамике лечения уровня гемоглобина, фибриногена, гипотонии, появлении болевого синдрома различной локализации на фоне снижения СРБ и повышения лейкоцитов в крови показана экстренная компьютерная томография как наиболее эффективный метод своевременной диагностики кровотечений и формирования гематом. Гемодинамически стабильным пациентам с гематомами мягких тканей большого объема (более 500 см<sup>3</sup>) с признаками нагноения по данным УЗИ или КТ показано хирургическое лечение.

Представленные материалы не претендуют на исчерпывающий характер, должны уточняться, корректироваться и дополняться.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021). (in Russian)]
2. Лещенко И.В., Царькова С.А., Лапшин М.А., Аристархова А.М. Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клинико-лабораторный анализ. *Пульмонология*. 2021;31(3):296–303. [Leshchenko I.V., Tsarkova S.A., Lapshin M.A., Aristarkhova A.M. Lung damage in COVID-19 and community-acquired pneumonia in children: comparative clinical and laboratory analysis. *Pulmonology*. 2021;31(3):296–303. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-296-303
3. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017;39(5):517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8
4. Буланов А.Ю., Симарова И.Б., Буланова Е.Л., Синявкин Д.О., Феклистов А.Ю., Работинский С.Е., Катрыш С.А. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;4:42–47. [Bulanov A.Yu., Simarova I.B., Bulanova E.L., Sinyavkin D.O., Feklistov A.Yu., Rabodinsky S.E., Katrysh S.A. New coronavirus infection COVID-19: clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen assessment. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2020;4:42–47. (in Russian)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47
5. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(4):844–847.
6. Huan H., Lan Y., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-Cov2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(7):1116–1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188
7. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J. et al. The epidemiology, diagnosis, and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020;55(5):105955.

8. von Bruhl M., Stark K., Steinhart A. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J. Exp. Med.* 2012;209:819–835.
9. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation. *Respiration.* 2017;93:212–225.
10. Wang T., Chen R., Liu C., Liang W., Guan W., Tang R., Tang C., Zhang N., Zhong N., Li S. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e362–e363.
11. Patel I., Akoluk A., Douedi S., Upadhyaya V., Mazahir U., Costanzo E., Flynn D. Life-Threatening Psoas Hematoma due to Retroperitoneal Hemorrhage in a COVID-19 Patient on Enoxaparin Treated With Arterial Embolization: A Case Report. *J. Clin. Med. Res.* 2020;12(7):458–461.
12. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020;191:9–14.
13. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Григорьева Н.Ю., Джунусбекова Г.А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. *Кардиология.* 2020;60(6):4–14. [Arutyunov G.P., Kozlova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Grigorieva N.Yu., Dzhusubekova G.A. et al. The agreed position of the experts of the Eurasian Association of Therapists on some new mechanisms of COVID-19 pathogenesis: focus on hemostasis, issues of hemotransfusion and the blood gas transport system. *Cardiology.* 2020;60(6):4–14. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132
14. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С., Шаталова О.В., Амосов А.А., Горбатенко В.С. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение. *Лекарственный вестник.* 2021;2(82)15:21–27. [Petrov V.I., Gerasimenko A.S., Kulakova I.S., Shatalova O.V., Amosov A.A., Gorbatenko V.S. Mechanisms of development of COVID-19 associated coagulopathy. Diagnostics. Treatment. *Medicinal Bulletin.* 2021;2(82)15:21–27. (in Russian)]
15. Шарафисламов И.Ф., Ключкин И.В., Ключкина Ю.А. и др. Спонтанная гематома передней брюшной стенки в клинике неотложной хирургии. Сонографические аспекты. *Вестник современной клинической медицины.* 2018;11(5):149–153. [Sharafislamov I.F., Klyushkin I.V., Klyushkina Yu.A. et al. Spontaneous hematoma of the anterior abdominal wall in the clinic of emergency surgery. Sonographic aspects. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2018;11(5):149–153. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).149-153
16. Давыдова Ю.В., Криворчук И.Г., Огородник А.А., Лещин И.М., Наумчик А.Н. Забрюшинные гематомы в акушерстве. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія.* 2020;2(82):91–97. [Davydova Yu.V., Krivorchuk I.G., Ogorodnik A.A., Leshchishin I.M., Naumchik A.N. Retroperitoneal obstetric hematomas. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2020;2(82):91–97. (In Russian)]. <http://med.expert.com.ua>
17. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):124–132. [Korostovtseva L.S., Rotar O.P., Konradi A.O. COVID-19: what are the risks of patients with hypertension? *Arterial hypertension.* 2020;26(2):124–132. (in Russian)]
18. Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Литвинцев Б.С., Рейнюк В.Л., Фомичев А.В., Сосюкин А.Е. Эндотелиальная дисфункция как звено патогенеза COVID-19. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук.* 2020;24(2):80–93. [Ivanov M.B., Shustov E.B., Litvintsev B.S., Reinyuk V.L., Fomichev A.V., Sosyukin A.E. Endothelial dysfunction as a link in the pathogenesis of COVID-19. *Bulletin of Education and*

- Development of Science of the Russian Academy of Natural Sciences.* 2020;24(2):80–93. (in Russian)]. DOI 10.26163/raen.2020.94.96.017
19. Sposato B., Croci L., Di Tomassi M., Puttini C. et al. Spontaneous abdominal bleeding associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Abdominal bleeding and SARS-CoV-2. *Acta Biomed* [Internet]. 2021;92(2):e2021199. [cited 2021 Aug. 24]
20. Conti C.B., Henchi S., Coppeta G.P., Testa S., Grassia R. Bleeding in COVID-19 severe pneumonia: The other side of abnormal coagulation pattern? *Eur. J. Int. Med.* 2020;77:147–149.
21. Guotao L., Xingpeng Z., Zhihui D., Huirui W. SARS-CoV-2 infection presenting with hematochezia. *Med. Mal. Infect.* 2020;50(3):293–296.
22. Heman-Ackah S.M., Su Y.S., Spadola M., Petrov D. et al. Neurologically Devastating Intraparenchymal Hemorrhage in COVID-19 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Series. *Neurosurgery.* 2020;87(2):E147–E151.
23. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418.

Поступила 23.07.2021

#### Информация об авторах

Нагибина Маргарита Васильевна (Nagibina Margarita V.) — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-5327-9824>

Сычева Александра Сергеевна (Sycheva Alexandra S.) — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующая 3-м терапевтическим отделением, заместитель главного врача по амбулаторно-клинической работе Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8804-9914>

Кошелев Игорь Андреевич (Koshelev Igor A.) — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, врач-специалист 3-го терапевтического отделения Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7092-3674>

Малыгина Мария Александровна (Malyavina Maria A.) — ординатор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, врач-стажер 3-го терапевтического отделения Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7500-110X>

Солодов Александр Анатольевич (Solodov Alexander A.) — д-р мед. наук, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8263-1433>

Кебина Анастасия Леонидовна (Kebina Anastasia L.) — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заместитель главного врача по лечебной работе Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7570-9650>

Григорьева Елена Владимировна (Grigorieva Elena V.) — д-р мед. наук, заведующая кабинетом лучевой диагностики Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8207-7180>

Семенякин Игорь Владимирович (Semeniakin Igor V.) — д-р мед. наук, главный врач Клинического центра COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>

Левченко Олег Валерьевич (Levchenko Oleg V.) — д-р мед. наук, профессор, проректор по лечебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>  
Янушевич Олег Олегович (Yanushevich Oleg O.) — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>

© ПОНОМАРЕВА Е.Ю., КУНИЦЫНА М.А., 2021

Пономарева Е.Ю., Куницына М.А.

**ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, 410012, Саратов, Россия

Сахарный диабет (СД) составляет неблагоприятный преморбидный фон для развития, течения и исхода инфекционного эндокардита (ИЭ), в связи с чем сочетание этих болезней требует изучения. **Цель работы:** изучить особенности течения и исходы инфекционного эндокардита у больных сахарным диабетом. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный (с 2001 по 2007 г.) и проспективный (с 2008 по 2018 г.) анализ 347 пациентов с определенным ИЭ, 243 мужчины и 104 женщины в возрасте от 17 до 83 лет (медиана возраста 44,8; 34–54). **Результаты.** У 22 обследованных пациентов с ИЭ диагностирован СД, т.е. частота этой патологии составила 6,3%. СД 1-го типа отмечен у 7 (2% от общего количества пациентов и 32% среди больных с сочетанием ИЭ и СД). СД 2-го типа диагностирован у 15 пациентов (4,3 и 68% соответственно). В подгруппах пациентов с ИЭ и СД и без него отмечены статистически значимые различия по возрасту ( $p < 0,05$ ), индексу коморбидности Чарльсона ( $p < 0,001$ ), частоте развития неврологических осложнений ( $p < 0,05$ ), госпитальной летальности ( $p < 0,05$ ). При этом более тяжелым течением отличались пациенты с ИЭ на фоне СД 1-го типа. По ключевым характеристикам патологического процесса при ИЭ (локализации, выраженности системного воспаления, клинико-биохимическим показателям) существенных различий у пациентов исследуемых групп не обнаружено. **Выводы.** Полученные результаты подтверждают данные литературы о принципиально одинаковых закономерностях течения ИЭ у больных с наличием СД и без него. В то же время развитие ИЭ на фоне СД является прогностически неблагоприятным сочетанием коморбидных состояний, что требует особого внимания врачей к такому контингенту пациентов, взаимодействия специалистов для их успешного ведения.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; сахарный диабет.

**Для цитирования:** Пономарева Е.Ю., Куницына М.А. Инфекционный эндокардит у пациентов с сахарным диабетом. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):548–553. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-548-553>

**Для корреспонденции:** Пономарева Елена Юрьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета; e-mail: [ponomareva\\_elena1@mail.ru](mailto:ponomareva_elena1@mail.ru)

Ponomareva E. Yu., Kunitsyna M. A.

**INFECTIVE ENDOCARDITIS IN PATIENTS WITH DIABETES**

Saratov State Medical University named after Razumovsky V.I., Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, 410012, Saratov, Russia

Diabetes mellitus (DM) is an adverse premorbid background for the development, course and outcome of infective endocarditis (IE), and therefore the combination of these diseases requires study. **Objective:** to study the clinical features and outcomes of infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. **Material and methods** A retrospective (from 2001 to 2007) and a prospective (from 2008 to 2018) analysis of 347 patients with specific IE, 243 men and 104 women, aged from 17 to 83 (median age 44.8; 34–54). **Results.** 22 patients with IE, were diagnosed with diabetes, that is, the incidence of this pathology was 6.3%. Type 1 diabetes was observed in 7 (2% of the total number of patients and 32% among patients with a combination of IE and diabetes). Type 2 diabetes was diagnosed in 15 patients (4.3% and 68%, respectively). In subgroups of patients with IE and diabetes and without it, statistically significant differences in age ( $p < 0.05$ ), Charlson comorbidity index ( $p < 0.001$ ), incidence of neurological complications ( $p < 0.05$ ), hospital mortality ( $p < 0.05$ ) were noted, while patients with IE on the background of type 1 diabetes, had a more severe course of the disease. According to key characteristics of the pathological process in IE, localization, severity of systemic inflammation, clinical and biochemical parameters, no significant differences in the studied groups were found. **Findings.** The obtained results confirm the literature data on fundamentally identical regularities of the course of IE in patients with and without diabetes. At the same time, the development of IE on the background of diabetes is a prognostically unfavorable combination of comorbid conditions, which requires special attention of physicians to such a contingent of patients, interaction of specialists for their successful management.

Keywords: infective endocarditis; diabetes mellitus.

**For citation:** Ponomareva E. Yu., Kunitsyna M. A. Infective endocarditis in patients with diabetes. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):548–553. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-548-553>

**For correspondence:** Elena Yu. Ponomareva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine; e-mail: [ponomareva\\_elena1@mail.ru](mailto:ponomareva_elena1@mail.ru)

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 21.12.2020

Заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) в последние десятилетия обнаруживает тенденцию к росту [1]. Это объясняется несколькими факторами: увеличением устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, повышением инвазивности

обследования и лечения различных заболеваний с увеличением частоты эпизодов бактериемии, а также развитием ИЭ у пациентов с сопутствующей патологией, снижающей иммунный ответ [2]. Одним из таких заболеваний является сахарный диабет (СД). Распространен

ность СД в мире и в России велика и имеет тенденцию к неуклонному росту, приобретая форму неинфекционной эпидемии. Так, на 31.12.2017 в РФ зарегистрировано 4 498 955 больных СД [3].

Известны возможность как молниеносного течения инфекционных заболеваний на фоне СД [4], так и торпидного, малосимптомного, что затрудняет диагностику и лишает пациентов своевременной помощи [5]. Анализ результатов 97 проспективных исследований, включавших около 829 900 человек, показал, что больные СД имеют в 1,67 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,45–1,92) более высокий риск смерти от пневмонии, чем лица без СД. Относительный риск других инфекционных заболеваний при СД достигает 2,39 (95% ДИ 1,95–2,93) [5]. Смертность больных СД с сепсисом в 3,3 раза выше, длительность пребывания в ОРИТ — в 3,7 раза, а в стационаре в целом — в 2,7 раза больше, чем в отсутствие СД [4, 6]. Больные СД также чаще, чем лица без СД, страдают инфекционным эндокардитом с исходом в септический шок [6]. Таким образом, СД, несомненно, составляет неблагоприятный преморбидный фон для развития, течения и исхода бактериальных инфекций, в том числе ИЭ, в связи с чем сочетание этих болезней требует изучения.

Исследования, рассматривающие сочетание ИЭ и СД, немногочисленны и констатируют большую частоту и тяжесть ИЭ [6, 7], а также худший прогноз и исходы у этой категории пациентов [1, 7, 8].

**Целью** настоящей работы является изучение особенностей течения и исходов инфекционного эндокардита у больных сахарным диабетом.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный (с 2001 по 2007 г.) и проспективный (с 2008 по 2018 г.) анализ 347 пациентов с определенным ИЭ (модифицированные DUKЕ-критерии 2009, 2015) — 243 мужчины и 104 женщины в возрасте от 17 до 83 лет (медиана возраста 44,8; 34–54), госпитализированных в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов). Всем пациентам выполнено стандартное клинико-биохимическое и инструментальное обследование, включавшее для верификации ИЭ трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), исследование гемокультуры не менее 3 раз. Выраженность системного воспаления оценивалась по данным общего анализа крови (количество лейкоцитов, нейтрофилов, значение СОЭ), уровню сывороточного С-реактивного протеина количественным высокочувствительным методом, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации полиэтиленгликолем по Digeon, прокальцитонина. У пациентов с СД были исследованы уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), суточный гликемический профиль. Для количественной характеристики коморбидности подсчитывался индекс Чарльсона. Результаты обследования сравнивались у пациентов с ИЭ в сочетании с СД ( $n = 22$ ) и больных ИЭ без такового ( $n = 325$ ). Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft).

Данные представлены как mean  $\pm$  SD (или median, 25–75% интерквартильный размах при распределении признака, отличном от нормального). Для оценки различий частоты признака в группах использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Достоверность различий количественных показателей между несвязанными группами определялась при помощи критерия Mann–Whitney U-test (при негауссовом распределении). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристика сахарного диабета у пациентов с ИЭ. У 22 обследованных пациентов с ИЭ (13 мужчин и 9 женщин) диагностирован СД, т.е. частота этой патологии составила 6,3%. СД 1-го типа отмечен у 7 (2% от общего количества пациентов и 32% среди больных с сочетанием ИЭ и СД) больных. СД 2-го типа диагностирован у 15 пациентов (4,3 и 68% соответственно).

До развития ИЭ для коррекции СД препараты инсулина использовали 7 пациентов, пероральные сахароснижающие средства — 12 пациентов. У 3 пациентов нарушения углеводного обмена выявлены впервые при госпитализации по поводу ИЭ. Средняя продолжительность СД 1-го типа до развития ИЭ составила  $26 \pm 13$  лет, 2-го типа —  $7,8 \pm 3,4$  года. Пациенты с ИЭ и СД 1-го типа ожидаемо были моложе больных с ИЭ на фоне СД 2-го типа (возраст  $39 \pm 5$  и  $59 \pm 7$  лет соответственно,  $p < 0,01$ ). Уровень гликированного гемоглобина HbA1c у пациентов 1-го и 2-го типов в среднем составил  $9,8 \pm 1,6$  и  $8,1 \pm 2,8\%$  ( $p > 0,05$ ) соответственно, что свидетельствовало о неудовлетворительном контроле показателей углеводного обмена по крайней мере в течение последних 3 мес.

По экстренным показаниям были госпитализированы 17 из 22 больных ИЭ с СД. Ведущими причинами экстренной госпитализации оказались лихорадка и интоксикация. При этом у 14 (64%) из 22 больных с ИЭ и СД отмечена декомпенсация углеводного обмена на момент госпитализации, а у 3 (15%) из этих пациентов — также кетоацидоз. Все пациенты с ИЭ и СД 1-го типа, а также 4 из 15 больных ИЭ и СД 2-го типа первоначально госпитализированы в ОРИТ.

**Характеристика инфекционного эндокардита у пациентов с СД.** По данным анамнеза предполагаемые «входные ворота» (источник бактериемии для развития клапанной инфекции) в группе пациентов с СД представлены на рис. 1. Очевидно, что при ИЭ и СД в качестве источника бактериемии наряду с инвазивными стоматологическими манипуляциями сохраняют существенное значение инфекции кожи и мягких тканей. Синдром диабетической стопы с признаками вторичных инфекционных осложнений на момент госпитализации по поводу ИЭ выявлен у 3 пациентов: у 2 — остеомиелит костей стопы, у 1 — рожистое воспаление. Положительный результат посева крови на стерильность получен у 8 (36%) больных ИЭ и СД (в группе сравнения у 112 (34%) больных,  $p > 0,05$ ). В 5 случаях из 8 возбудителем ИЭ у па-



Рис. 1. Источники бактериемии («входные ворота» клапанной инфекции) при ИЭ на фоне сахарного диабета

пациентов с СД оказались стафилококки (4 — *Staphylococcus aureus*, 1 — *Staphylococcus epidermidis*, все MSSA), в 3 случаях — *Enterococcus faecalis*.

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что принципиальных отличий частоты признаков, характеризующих основные клинические проявления ИЭ, у пациентов с СД и без такового не выявлено. Значимо чаще при ИЭ на фоне СД встречались только неврологические нарушения (50% против 28% у больных ИЭ без СД;  $p < 0,05$ ).

Среди количественных признаков в группах пациентов с ИЭ на фоне СД и без него нами отмечены статистически значимые различия по возрасту ( $52,5 \pm 11$  и  $44,1 \pm 13$  лет соответственно;  $p < 0,05$ ), индексу коморбидности Чарльсона ( $3,7 \pm 1,2$  и  $2,08 \pm 1,6$  соответственно;  $p < 0,001$ ). По другим ключевым характеристикам патологического процесса при ИЭ (выраженности системного воспаления, параметрам ЭхоКТ, клинико-биохимическим показателям) существенных и статистически значимых различий у пациентов исследуемых групп не обнаружено.

Однако при этом более значительная выраженность воспалительных реакций (лейкоцитоз периферической крови, уровень С-реактивного протеина) отмечена у пациентов с СД 1-го типа (табл. 2).

**Исходы ИЭ.** Лечение всех пациентов с ИЭ осуществлялось в соответствии с принципами, сформулированными в рекомендациях Европейского кардиологического общества [1] и национальных руководствах [2]. Большинство пациентов с ИЭ, как с СД, так и без него, выписаны из стационара с улучшением (нормализация температуры, отсутствие воспалительной реакции крови, уменьшение или исчезновение признаков сердечной недостаточности и т.п.). Летальный исход в стационаре констатирован у 6 пациентов с ИЭ и СД (4 пациента с СД 1-го типа, 2 — с СД 2-го типа), т.е. госпитальная летальность составила 27%. В группе пациентов с ИЭ без СД умерло 60 больных (госпитальная летальность 18,8%,  $p < 0,05$ ). Причиной смерти у 6 пациентов явилась сердечная недостаточность, в том числе обусловленная внутрисердечными абсцессами, деструкцией и перфорацией створок (2 больных), менингоэнцефалит (2), септикопиемия (2). Успешное кардиохирургическое лечение выполнено у 4 (18%) пациентов с ИЭ и СД при наличии показаний к нему (прогрессирующая сердечная недостаточность, тромбоэмболический синдром, неконтролируемая инфекция) как минимум у 7 больных в этой группе. Причиной отказа от кардиохирургического вмешательства у 3 больных послужили нестабильная гемодинамика (1 пациент) и неврологические нарушения (2 больных). Примером неблагоприятного исхода ИЭ у одного из пациентов с острым стафилококковым ИЭ служит следующее наблюдение.

Мужчина, 52 года, госпитализирован через неделю от начала фебрильной волнообразной лихорадки до  $39^\circ\text{C}$  с повторяющимися ознобами. В течение 27 лет страдает СД 1-го типа, получал различные препараты инсулина

Таблица 1

#### Характеристика ИЭ у пациентов с сахарным диабетом и без него

Показатель	ИЭ и СД (n = 22): абс./%	ИЭ без СД (n = 325): абс./%	$\chi^2$ с поправкой Йейтса	Значение p
Левосторонняя локализация	19/86	247/76	0,72	0,39
Поражение более одного клапана	7/32	85/25	0,11	0,74
Вегетации более 1 см	12/55	153/47	0,21	0,64
Внутрисердечные абсцессы, перфорации створок	8/36	74/22	1,42	0,23
Поражение миокарда	11/50	177/53	0,03	0,85
Поражение легких	5/23	109/33	0,66	0,42
Поражение печени	9/41	144/44	0,09	0,75
Спленомегалия	9/41	176/54	0,53	0,46
Поражение почек	11/50	167/50	0,016	0,9
Неврологические нарушения	11/50	92/28	5,56	0,019
Эмболии	8/40	161/49	0,95	0,33
Анемия	11/50	198/62	0,62	0,43
Летальный исход в стационаре	5/23	60/18,4	0,54	0,46

Примечание: статистически значимые различия показателей у пациентов двух групп ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Параметры системного воспаления у больных инфекционным эндокардитом и сахарным диабетом 1-го и 2-го типов**

Показатель	Норма	Пациенты с ИЭ и СД 1-го типа (n = 7)	Пациенты с ИЭ и СД 2-го типа (n = 15)	Значение p
Лейкоциты крови, тыс. клеток/мл	4–9	14,8 ± 2,8	10,7 ± 3,4	< 0,05
С-реактивный протеин, мг/л	Менее 5	57; 30–65	32; 16–40	< 0,05
ЦИК, ЕД/мл	40–70	96; 43–118	93; 40–110	> 0,05
Прокальцитонин, нг/мл	Менее 0,046	1,1; 0,6–2,4	0,7; 0,2–1,5	> 0,05

Примечание: статистически значимые различия показателей между группами (p < 0,05).

продленного и короткого действия из группы аналоговых, суммарная суточная доза инсулина 52 ЕД, удовлетворительной компенсации углеводного обмена на догоспитальном этапе у пациента не было. За 2–3 дня до госпитализации появились покраснение и отек левой стопы, в день госпитализации — заторможенность, спутанность сознания. Объективно: заторможен, на вопросы отвечает односложно, Т 38,6 °С. ЧСС 100 в мин, ритм правильный, АД 110/70 мм рт. ст. При обследовании в приемном отделении выявлен уровень глюкозы крови 15,4 ммоль/л, ацетон мочи «+», рН крови 7,35, HbA1c 10,3%, лейкоциты крови 18 тыс./мл, Hb 110 г/л, СОЭ 53 мм/ч. Осмотрен неврологом, очаговой симптоматики не выявлено. Госпитализирован в отделение гнойной хирургии с флегмоной левой стопы на фоне декомпенсации СД. Осмотрен эндокринологом, рекомендовано дробное введение простого инсулина под контролем гликемии. Назначена антибактериальная терапия (цефотаксим 4 г/сут внутримышечно), выполнено вскрытие, дренирование флегмоны. Самочувствие несколько улучшилось, температура снизилась до субфебрильной, ацетон в моче не определялся, на фоне дробного введения инсулина короткого действия

показатели гликемии 10–12 ммоль/л. Однако через 3 сут вновь возник рецидив фебрильной лихорадки. В общем анализе крови сохранялся лейкоцитоз (16 тыс./мл, палочкоядерные лейкоциты 14%). Потребность в инсулине возросла до 82 ЕД в сутки. На рентгенограмме выявлен очаг деструкции в фаланге V пальца левой стопы, диагностирован остеомиелит, что потребовало изменения антибактериальной терапии (сульперазон 4 г/сут внутривенно) и ампутации фаланги. На пятые сутки в связи с сохраняющейся лихорадкой, интоксикацией и лейкоцитозом периферической крови, несмотря на санацию очага инфекции и антибактериальную терапию, выполнена ЭхоКГ (рис. 2) и обнаружены крупные вегетации на передней створке митрального клапана, вероятный абсцесс створки, митральная регургитация III степени. При посеве крови дважды выделен золотистый стафилококк (*Staphylococcus Aureus*, MSSA), чувствительный к метициллину, цефазолину, имепенему, меропенему. Назначен меропенем 3 г/сут, рекомендовано кардиохирургическое лечение, однако самочувствие пациента прогрессивно ухудшалось. В связи с гипотонией, устойчивой к симпатомиметикам, нарастающей заторможенностью и появлением менингеального синдрома переведен в ОРИТ, где еще через сутки констатирована смерть. При патолого-анатомическом исследовании диагноз ИЭ нативного митрального клапана и абсцесса передней створки подтвержден; среди непосредственных причин смерти названы отек легких, менингоэнцефалит (абсцесс головного мозга), септический шок.

**Обсуждение**

По данным различных авторов, частота выявления СД у больных ИЭ составляет от 9 до 13% [1, 6, 7]. Несколько меньшая частота сочетания ИЭ и СД у обследованных нами пациентов, вероятно, обусловлена их более молодым возрастом. Медиана возраста госпитализированных по поводу ИЭ пациентов составила 44 года по сравнению с 58–65 годами (такие данные о среднем возрасте пациентов с ИЭ приведены в большинстве исследований) [1, 6, 7, 10]. С возрастом увеличивается как частота СД 2-го типа, так и количество осложнений СД любого типа, в том числе инфекционных.

Небольшая частота выделения возбудителя у обследованных пациентов обеих групп как с нарушением углеводного обмена, так и без такового обусловлена предшествующей антибактериальной терапией. Результаты



Рис. 2. Эхокардиография мужчины, 52 года, с острым стафилококковым ИЭ нативного митрального клапана и СД 1-го типа

бактериологического исследования крови у пациентов с ИЭ и СД соответствуют данным литературы, отмечающим преимущественно нестрептококковую этиологию ИЭ на фоне СД при ведущей этиологической роли стафилококков [1, 8] и энтерококков [7]. При СД наблюдается высокая распространенность кожного или носового носительства золотистого стафилококка, ассоциированная с повышенным риском местных или системных инфекций и, следовательно, с большей заболеваемостью и смертностью [5]. У лиц пожилого возраста на фоне СД описано возрастание этиологической роли необычных для ИЭ возбудителей [9].

Повышенная склонность к различным инфекциям и их тяжелое течение у пациентов с СД обусловлено, прежде всего, гипергликемией [5] и снижением общей иммунологической резистентности организма. В условиях гипергликемии происходит угнетение клеточного и гуморального иммунитета (подавление фагоцитоза, нарушение фиксации комплемента и функции иммуноглобулинов из-за их необратимого гликирования [5, 6], а также повышение вирулентности микроорганизмов. У пациентов с ИЭ не только клинически манифестный СД, но даже предиабет сопряжены с повышенной частотой госпитализации и высоким риском смертности [11]. Закономерность развития неврологических осложнений при ИЭ и их опасность для жизни хорошо известна [1, 2, 10]. В патогенезе неврологических осложнений при ИЭ и СД, наряду с эмбологенным повреждением головного мозга (при левостороннем ИЭ) и септикопиемией [1, 2, 10], по-видимому, следует принять во внимание токсичность конечных продуктов гликозилирования для эндотелия церебральных сосудов [12].

Полученные нами результаты подтверждают данные других исследователей о принципиально одинаковых закономерностях течения ИЭ у больных с наличием СД и без него [7]. Тяжелые и длительные нарушения углеводного обмена при СД 1-го типа, по-видимому, способствуют проявлению всех известных негативных свойств гипергликемии при возникновении бактериальной инфекции кровотока, каковой является ИЭ. Микро- и макрососудистые осложнения СД при ИЭ чаще встречаются у пациентов, использующих инсулин [8], чем у больных, находящихся на пероральной сахароснижающей терапии. Известно, что частота сосудистых осложнений при СД находится в прямой зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> [12], что подчеркивает важность полноценной коррекции СД любого типа для профилактики и лечения инфекционных осложнений.

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует неблагоприятный исход острого стафилококкового ИЭ у пациента с неадекватно контролируемым длительно текущим СД 1-го типа. Несмотря на относительно благоприятные микробиологические характеристики возбудителя *in vitro* (чувствительность к нескольким антибактериальным препаратам), клинической эффективности антибактериальной терапии не отмечено. Выполнение кардиохирургического вмешательства оказалось невозможным из-за краткосрочного течения ИЭ, неста-

бильной гемодинамики, менингоэнцефалита. Развитие септического шока у пациентов с ИЭ, страдающих СД, описано и другими исследователями [6].

Из-за небольшого числа наблюдений не представляется возможным в данной работе полноценно проанализировать результаты кардиохирургического лечения у больных ИЭ и СД. Некоторые авторы указывают на необходимость более высокой кардиохирургической активности у пациентов с ИЭ на фоне СД [7], худшие исходы кардиохирургического вмешательства по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [13, 14]. Отмечена также высокая частота развития ИЭ протезированных клапанов у больных ИЭ и СД после оперативного лечения [8].

В целом полученные нами результаты соответствуют данным литературы, согласно которым СД рассматривается в качестве независимого предиктора неблагоприятного исхода ИЭ [1, 7].

## Выводы

Развитие ИЭ на фоне СД является прогностически неблагоприятным сочетанием заболеваний, что требует особого внимания врачей к такому контингенту пациентов. ИЭ протекает тяжелее у пациентов с СД 1-го типа, о чем свидетельствует более высокая частота госпитализаций в ОРИТ, неврологических осложнений и выраженность системного воспаления. В остальном принципиальных отличий ИЭ у пациентов с СД и без такового не обнаружено. Тем не менее возникновение ИЭ у пациентов с СД предполагает ведение этих пациентов в тесном междисциплинарном взаимодействии специалистов (кардиологов, кардиохирургов, эндокринологов) для лечения и устранения последствий клапанной инфекции и своевременной коррекции нарушений углеводного обмена.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Habib G., Lancellotti P., Manuel J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal. Advance Access published August 29, 2015.*
- Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-медиа, 2013:368. [Tyurin V.P. Infectious endocarditis. M.: GEOTAR-media, 2013:368. (in Russian)]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет.* 2018;21(3):144–159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the federal register of diabetes mellitus, status 2017 g. *Saharnyj diabet.* 2018;21(3):144–159. (in Russian)]
- Пасечник И.Н., Рябов А.Л., Вершинина М.Г. Сепсис и сахарный диабет: состояние проблемы. *Хирургия.* 2016;1:80–84. [Pasechnik I.N., Ryabov A.L., Verшинina M.G. Sepsis and diabetes mellitus: state of the problem. *Hirurgiya.* 2016;1:80–84. (in Russian)]
- Кукушкин Г.В., Старостина Е.Г. Инфекции у больных сахарным

- диабетом. *PMЖ*. 2016;20:1327–1333. [Kukushkin G.V., Starostina E.G. Infections in patients with diabetes. *RMZH*. 2016;20:1327–1333. (in Russian)]
6. Olmos C., Vilacosta I., Pozo E. et al. Prognostic implications of diabetes in patients with left-sided endocarditis: findings from a large cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(2):114–119.
  7. Chirillo F., Bacchion F., Pedrocco A. et al. Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J. Heart Valve Dis.* 2010;19(3):312–20.
  8. Duval X., Alla F., Doco-Lecompte T. et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *European Heart Journal* 2007;28:59–64. DOI:10.1093/eurheartj/ehl318
  9. García-Granja P.E., López J., Vilacosta I. et al. Infective Endocarditis due to *Listeria Monocytogenes*: A Report of 4 Patients. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016;69(7):700–2. DOI: 10.1016/j.rec.2016.04.006n
  10. Morris N.A., Matiello M., Lyons J.L., Samuels M.A. Neurologic complications in infective endocarditis: identification, management, and impact on cardiac surgery. *Neurohospitalist*. 2014;4(4):213–22.
  11. Wei X.-B., Liu Y.-H., Huang J.-L. et al. Prediabetes and diabetes are both risk factors for adverse outcomes in infective endocarditis. *Diabetic Medicine*. 2018;35(11):1499–1507.
  12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сосудистые поражения головного мозга при сахарном диабете: решенные и нерешенные вопросы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):79–82. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Vascular brain damage in diabetes mellitus: resolved and unresolved issues. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(8):79–82. (in Russian)]
  13. Yoshioka D., Toda K., Yokoyama J.-Y., Matsuura R., Miyagawa S., Kainuma S. et al. Diabetes mellitus adversely affects mortality and recurrence after valve surgery for infective endocarditis. (e5.) *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;155:1021–1029.
  14. Coselli, J.S., Petersson, G.B., Hussain, S.T. et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: surgical treatment of infective endocarditis: executive summary. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;153:1241–1258.e29.

Поступила 21.12.2020

#### Информация об авторах

Пономарева Елена Юрьевна (Ponomareva Elena Yuryevna) — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Куницына Марина Алексеевна (Kunitsyna Marina Alekseevna) — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, главный эндокринолог Саратовской области

# История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Симоненко В.Б.<sup>1</sup>, Абашин В.Г.<sup>2</sup>, Дулин П.А.<sup>1</sup>

## ПЕРВАЯ АКАДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КЛИНИКА ПРОФ. ПЕТЕРА ФРАНКА

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

*В статье приводятся данные об открытии в Медико-хирургической академии первой терапевтической клиники в главном здании, ее составе и размещении. Приведены сведения о профессорско-преподавательском составе клиники и ее дальнейшей судьбе.*

**Ключевые слова:** *медико-хирургическая академия; преподавание терапии; профессорско-преподавательский состав; клиника терапии.*

**Для цитирования:** Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. Первая академическая терапевтическая клиника проф. Петера Франка. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):554–557. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-554-557>

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

Simonenko V.B.<sup>1</sup>, Abashin V.G.<sup>2</sup>, Dulin P.A.<sup>1</sup>

## THE FIRST ACADEMIC CLINIC OF PROFESSOR PETER FRANK

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

*The article presents data on the opening of the first therapeutic clinic in the Main Building of the Medical and Surgical Academy, its structure and location. The article provides information about the teaching staff of the clinic and its further fate.*

**Keywords:** *Medical and Surgical Academy; teaching therapy; staff; clinic.*

**For citation:** Simonenko V.B., Abashin V.G., Dulin P.A. The first academic clinic of professor Peter Frank. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):554–557. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-554-557>

**For correspondence:** Abashin Viktor Grigoryevich — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: avg-56@list.ru

Received 07.04.2021

Во все времена терапия (греч. *θεραπεία* [*therapeia*] — лечение, оздоровление, лекарство) считалась основой медицинской науки. В современной медицине понятие «терапия» употребляется в двух основных значениях.

1. Область клинической медицины, изучающая происхождение, проявления, диагностику, лечение и профилактику заболеваний внутренних органов (и как синоним — «внутренние болезни»).

2. Термин, означающий лечение.

По штатам 1799 г. в числе первых 7 кафедр Медико-хирургической академии была основана кафедра терапии. Она стала преемником терапевтических кафедр госпитальных школ и медико-хирургических училищ.

Само название первой терапевтической кафедры академии объединяло понятия «изучение заболеваний» и их «лечение» — «кафедра патологии и терапии».

Первым преподавателем терапии в академии стал профессор Григорий Иванович Базилевич (1762–26.02.1802) — выпускник Санкт-Петербургского медико-хирургического училища (1785), доктор медицины (1791, Страсбург), профессор терапии при Санкт-

Петербургском медико-хирургическом училище (1795) — «первый из природных россиян», назначенный на должность клинического профессора [1–3]<sup>1</sup>. Адьютантом кафедры в 1799–1801 гг. был назначен Иван Андреевич Смеловский (06.01.1767–11.05.1808) — выпускник Санкт-Петербургского медико-хирургического училища (1790), военный врач, штаб-лекарь. 22.02.1801 г. он был избран экстраординарным профессором<sup>2</sup>, а 07.10.1802 г. — ординарным профессором<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Клинический профессор («профессор практики») — профессор, в обязанности которого входила не только теоретическая подготовка студентов (чтение лекций), но и практическое (клиническое) обучение.

<sup>2</sup> Экстраординарный профессор — должность, присваиваемая в XVIII в. ученым, получившим степень доктора медицины, ведущим преподавание, но не позволявшая возглавлять кафедру и участвовать в заседаниях ученого совета.

<sup>3</sup> Ординарный профессор — должность, первоначально введенная в Императорском Московском университете, присваиваемая в XVIII в. ученым, получившим степень доктора медицины, ведущим преподавание, позволявшая возглавлять кафедру и участвовать в заседаниях ученого совета, получить чин и пенсию.

Репетиторами на кафедру были назначены кандидат хирургии Данило Велланский 31.10.1801 г. (Данило (Даниил) Михайлович Велланский (11.12.1774, Борзна — 15.03.1847, Москва), выпускник Медико-хирургической академии, 1802 г.) и студент 4-го курса Яков Кайданов 29.12.1802 г. (Яков Кузьмич Кайданов (30.03.1779, Лохвица — 20.12.1855, Санкт-Петербург), выпускник Медико-хирургической академии, 1803 г. В 1823–1829 гг. — статский советник. С 1828 г. — вице-директор медицинского департамента военного министра). В 1807 г. Д.М. Велланскому «без диспута» была присвоена ученая степень доктора медицины и хирургии. Профессор Д.М. Велланский в 1817 г. отделил физиологию от анатомии и, объединив ее с патологией, создал кафедру физиологии и патологии.

При переводе МХА в ведение министерства внутренних дел статус кафедры (название и штат) был подтвержден 29.11.1802 г. [1].

Преподавание в первые годы существования академии носило больше теоретический характер. Клиник как таковых не было. Практические навыки работы с больными студенты постигали по существовавшим с этапа медико-хирургических училищ установкам. Медицинская коллегия по предложению проф. Г.И. Базилевича с 1796 г. учредила в госпиталях специальные «обсервационные палаты». В них по указанию профессоров училища принимали больных для клинических лекций.

Однако такое положение дел существовало до тех пор, пока медико-хирургические училища составляли часть госпиталей, а преподаватели совмещали учебную деятельность с ординаторской.

При создании академии преподавательская (на кафедрах) и лечебная (в госпиталях) деятельность формально были разобщены. Госпитальное руководство не хотело заниматься дополнительными проблемами, связанными и учебным процессом.

29.11.1802 г. был закрыт Калининский («немецкий») медико-хирургический институт и с 01.01.1803 г. в Медико-хирургической академии открыто немецкое отделение, в котором в 1804–1805 гг. было всего 15 воспитанников [1].

После присоединения к академии Калининского медико-хирургического института (всегда находившегося в привилегированном положении) проблема обострилась. Отделение имело свой штат профессоров и преподавателей. Преподавание на этом отделении (до его закрытия в 1808 г.) велось только на немецком языке.

Медицинская коллегия «вспомнила» о необходимости клинического преподавания предметов и дала соответствующие указания, чтобы профессора «после теории ходили со своими учениками в больничные палаты для объяснения болезней и для назначения приличных средств к исцелению оных служащих» (стр. 109) [1].

Клинические палаты в госпиталях были возрождены после высочайше утвержденного 29.11.1802 г. доклада медицинской коллегии. Однако возвращение к старой системе преподавания встретило явное и скрытое



*Доктор медицины Иоганн Петер Франк (нем. Johann Peter Frank; 1745, Родальбен — 1821, Германия). Стипль-гравюра Амбруаза Тардьё (Tardieu Ambroise, 1788–1841)*

противодействие. Госпитальные власти не желали пускаться к себе новых хозяев в лице преподавателей, а профессора не хотели бесплатно увеличивать объем своей работы.

В 1805 г. из Виленского университета на должность ректора Медико-хирургической академии был переведен Иоганн Петер Франк, реформатор медицинского образования, основатель социальной гигиены как самостоятельной научной дисциплины.

С приходом в академию П. Франк поставил вопрос об изменении системы преподавания. Многие его предложения являлись прогрессивными. В частности, он предложил пятилетнюю программу преподавания, программу преподавания ветеринарии («скотоврачебного искусства»), создание при академических кафедрах соответствующих клиник. В проекте П. Франка по реорганизации академии отмечали только одну отрицательную сторону: преподавание предлагалось вести на латинском языке.

Знаковым нововведением стало распоряжение от 17.02.1806 г.: «Ректор Франк поручил письмоводителю вести историческую книгу с показанием всех важнейших происшествий и перемен в академии, со времени ее учреждения происшедших да и впредь случиться имеющих, и с кратким означением содержания, года и числа того дела, по коему учинены какие перемены».

Вопрос о создании в академии терапевтической клиники был решен только к концу 1805 г.

Первая академическая терапевтическая клиника проф. Петера Франка была размещена в главном здании Медико-хирургической академии и начала свою работу с января 1806 г.

«Кафедра патологии и терапии» с терапевтической клиникой на 30 коек (на 12 мужчин, 12 женщин и детей) приняла первых больных 18.01.1806 г. Клиническим профессором кафедры терапии стал ректор академии Петер Франк. Торжественное открытие клиники состоялось 03.02.1806 г. в присутствии императора Александра I.

Клиника была развернута в правой половине центрального здания.



**Семен Федорович Гаевский** (1778, Полтава — 14.09.1862, Санкт-Петербург). Выпускник СПб. Медико-хирургической академии 1800 г. (первый выпуск). Военный врач, генерал-штаб-доктор. Доктор медицины и хирургии (1807), профессор (1808). Почетный лейб-медик (1833), тайный советник (1841)

**Федор Федорович (Фридрих Август Вильгельм) Гейрот** (нем. *Friedrich August Wilhelm Neuroth*; 1776–26.01.1828). Доктор медицины и хирургии (1811), главный лекарь Военно-сухопутного госпиталя (1811). Профессор ИМХА. Лейб-хирург (1820), лейб-медик (1825), действительный статский советник

Аудитория кафедры была устроена в заднем перистиле<sup>4</sup> конференц-зала, между колоннами и задним ее фасадом, обращенным к саду. Она отделялась от конференц-зала академии, расположенного справа, стеклянной перегородкой. Аудитория имела «амфитеатр в четыре лавки, снаружи обтянутый холстом, а пюпитры оною сукном покрыты, и весь выкрашен». Для профессора была сооружена кафедра, «поставлены богатыя красного дерева с резьбою бронзованные кресла, покрытые украшенным сукном, и один пюпитром стол, тоже красного дерева».

В штате клиники состояли фельдшер, 5 надзирательниц, 5 работников и 3 прачки.

Клиника состояла из трех отделений мужского, женского и детского. Мужское и женское отделения клиники располагались в одном большом помещении (палате). Данная большая палата была разделена пополам (на мужскую и женскую часть) глухой бревенчатой перегородкой, обитой холстом, со стеклянными окнами под потолком.

Мужская и женская палаты имели отдельные комнаты для мужской и женской прислуги (штатных служителей), по одной ванной комнате для каждого отделения и кухню (пища выдавалась из академической кухни). С аудиторией мужская и женская палаты сообщались двойными дверями с тамбуром. Между палатами находился кабинет профессора.

В отдельных помещениях было развернуто детское отделение. Оно имело отдельное помещение для служителей, отдельную ванную.

В 1806 г. было принято «Положение для Санкт-Петербургской Медико-хирургической академии 1806 года декабря 18-го» (стр. 28).

<sup>4</sup> Перистиль (лат. *Peristylum*, от др.-греч. *περίστυλος*) — окруженное колоннами пространство. В античной архитектуре — прямоугольные в плане двор, сад или площадь, окруженные со всех четырех сторон крытой колоннадой или отдельными портиками. Такой перистиль происходит от древнего агриума — внутреннего помещения жилого дома крито-микенской эпохи.

«О предметах учения в академии» (стр. 32).

III класс.

1) Терапия общая в связи ее с врачебным веществом (материя медика) и составлением рецептов.

4) Патология и терапия особенная.

IV класс.

3) Терапия особенная.

«Штаты Медико-хирургической академии 1806 года, 18-го декабря» (стр. 38).

1. По части учебной.

Профессорам:

- Общей терапии и материи медики — 1.
- Терапии особенной и клиники — 1.
- Патологии общей и частной — 1.

Адьюнктам:

- Терапии и клиники — 1.

Преподавание терапии велось на двух отделениях академии [1, 4]. На русском отделении с 1805 г. адьюнктом по терапии являлся Семен Гаевский. С 1808 г. он был избран экстраординарным профессором.

На немецком отделении профессором по кафедре терапии и патологии (1803–1812) был назначен Федор Фомич Саблер (*Thomas Friedrich Sabler*, 24.12.1766 [68], Ревель — 03.12.1812, Москва), доктор медицины (1790, Эрланген, Бавария). В 1793–1795 гг. врач-акушер в Ревеле.

В 1803 г. адьюнктом<sup>5</sup> по кафедре патологии и терапии к профессору Ф.Ф. Саблеру был назначен Фридрих Гейрот.

Противостояние с Я.В. Виллие, лейб-хирургом императора Александра I, привело к тому, что 25.02.1808 г. П. Франк был «уволен по прошению от службы с представлением пенсии».

01.08.1808 г. состоялся высочайший указ о назначении действительного статского советника Якова Васильевича Виллие президентом академии. 27.08.1808 г. на

<sup>5</sup> Адьюнкт-профессор — должность помощника или заместителя профессора кафедры.



**2-й Военно-сухопутный госпиталь. Бывший Морской (Адмиралтейский) госпиталь. Главный (Восточный) корпус располагался вдоль Невы и определял южную границу общей госпитальной территории. Кроме палат в нем находились аптека, лаборатория, контора, гауптвахта и арестантская**

собрании конференции академии были зачитаны высочайшие указы о новых назначениях, а Медико-хирургическая академия с этого дня стала Императорской.

В 1808 г. были утверждены новые «Штаты Императорской Медико-хирургической академии. 28-го июня 1808 года». По учебной части были утверждены штаты кафедры патологии, терапии и клиники внутренних болезней. Кафедру патологии и терапии возглавил Конрад-Фридрих Уден (нем. *Uden Friedrich*; 02.09.1754–1823, Петербург), выпускник Галльского университета, доктор медицины (1776), профессор Калининского медико-хирургического института (1800).

В 1809 г. К.Ф. Уден издал на латинском языке основы патологии и терапии, а в 1816–1822 гг. — 7 томов капитального сочинения «Академические чтения», из которых 4 тома трактуют о хронических болезнях, 5-й том — об общей патологии и терапии и болезнях, свойственных различным возрастам, последние 2 тома — об острых заболеваниях. «Анатомические чтения» были первым на русском языке руководством по частной патологии и терапии.

В 1809 г. после ухода П. Франка и его отъезда в Вену терапевтическая клиника была переведена во 2-е отделение Военно-сухопутного госпиталя. Здесь терапевтическая клиника была сокращена до одной мужской палаты на 30 коек (преимущественно для служивых людей).

В средней части каменного двухэтажного здания 2-го С.-Петербургского военно-сухопутного госпиталя на 27.04.1842 г. были развернуты следующие помещения (слева — направо от центрального корпуса): «Терапевтический кабинет», «Терапевтический амфитеатр», «Дежурному медику», «Для трудных больных», «Для хронических больных», «Фельдшерам», «Для острых болезней», «Для умалишенных», «Для сифилитических сыпей», «Ванная».

По распоряжению президента академии Я.В. Виллие на месте клиники П. Франка в главном здании академии была сооружена церковь: храм во имя Смоленской иконы Божией Матери при Императорской Медико-хирургической академии. Название храма было связано с днем принятия нового устава академии 28.07.1808 г. Этот день также и день Смоленской иконы Божией Матери («Одигитрия Смоленская»). Церковь была освящена 15.09.1809 г. и закрыта в 1922 г.

В настоящее время на месте терапевтической клиники и храма находится малый конференц-зал (2-й этаж) и музей истории Военно-медицинской академии (1-й этаж).

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. История Императорской Военно-медицинской (бывшей медико-хирургической) академии за сто лет. 1798–1898 / составлена Комиссией по поручению Конференции Академии и под редакцией проф. Ивановского. С.-Петербург: Тип. М-ва внутренних дел, 1898. XV, IV, 828, 337 с. [History of the Imperial Military Medical (former medical-surgical) Academy for one hundred years. 1798–1898 / compiled by the Commission on behalf of the Academy Conference and edited by Prof. Ivanovskago. St. Petersburg: Printing House M-va of Internal Affairs, 1898. XV, IV, 828, 337 p. (in Russian)]
2. Чистович Я.А. История первых медицинских школ в России / соч. Якова Чистовича. СПб.: Тип. Якова Трея, 1883. [2], VI, 662, CCCLXX с. [Chistovich Ya.A. History of the first medical schools in Russia / op. Yakov Chistovich. St. Petersburg: Printing House James Trey, 1883. [2], VI, 662, CCCLXX p. (in Russian)]
3. Чистович Я.А. Очерки из истории русских медицинских учреждений 18-го столетия / [Соч.] Я. Чистовича. Санкт-Петербург: Тип. Я. Трея, 1870. 420 с. [Chistovich Ya. A. Essays from the history of Russian medical institutions of the 18th century / [Op.] Ya. Chistovich. St. Petersburg: Printing House Ya. Treya, 1870. 420 p. (in Russian)]
4. Крестовский Петр Васильевич. Материалы к истории кафедры частной патологии и терапии Императорской Военно-медицинской академии (бывшей Императорской Медико-хирургической). (1798–1898 гг.): Дис. настеп. д-рамед. Петра Крестовского / (Из клиники проф. В.Н. Сиротинина). Санкт-Петербург: тип. Е. Евдокимова, 1898. [4], 279, [3], 7 с.: ил. (Серия докторских диссертаций, допущенных к защите в Императорской Военно-медицинской академии в 1898–1899 учебном году; №16). [Krestovsky Peter Vasilyevich. Materials for the history of the Department of Private Pathology and Therapy of the Imperial Military Medical Academy (formerly the Imperial Medical and Surgical Academy). (1798–1898): Dis. on step. Dr. med. Peter Krestovsky / (From the Clinic of Prof. V. N. Sirotnin). — Saint Petersburg: Printing House E. Evdokimov, 1898. [4], 279, [3], 7 S.: ill. (A series of doctoral dissertations approved for defense at the Imperial Military Medical Academy in the 1898–1899 academic year; № 16). (in Russian)]

Поступила 07.04.2021

#### Информация об авторах

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir Borisovich) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва) МО России

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Victor Grigoryevich) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Дулин Петр Алексеевич (Dulin Pyotr Alekseevich) — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва) МО России

© КНОПОВ М.Ш., 2021

**Кнопов М.Ш.<sup>1</sup>, Бокарев И.Н.<sup>2</sup>****ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ НА ФРОНТАХ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ**<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия<sup>2</sup>Всероссийская ассоциация тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

*В статье представлены данные о переливании крови на различных этапах медицинской эвакуации войскового, армейского и фронтового уровня в годы Великой Отечественной войны. Особо подчеркивается, что в системе лечения раненых в годы минувшей войны большое значение придавалось ранней трансфузионной терапии, переливаниям консервированной крови, ее компонентов и препаратов, а также кровезамещающих жидкостей. Опыт Великой Отечественной войны свидетельствует об огромной роли переливания крови в лечении раненых.*

**Ключевые слова:** переливание крови; Великая Отечественная война.

**Для цитирования:** Кнопов М.Ш., Бокарев И.Н. Переливание крови на фронтах Великой Отечественной войны. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):558–561. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-558-561>

**Для корреспонденции:** Кнопов Михаил Михайлович — д-р мед. наук, проф.; e-mail: [knopov29@mail.ru](mailto:knopov29@mail.ru)

**Knopov M.Sh.<sup>1</sup>, Bokarev I.N.<sup>2</sup>****BLOOD TRANSFUSION ON THE FRONTS OF THE GREAT PATRIOTIC WAR**<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia<sup>2</sup>Russian Association on Thrombosis, Bleeding and Vascular Pathology A. Schmidt–B. Kudryashov, 129327, Moscow, Russia

*The article presents data on blood transfusions at different stages of medical evacuation of army and front-line areas during the Great Patriotic War. It is emphasized that in the system of treatment of the wounded during the last war, great importance was placed on early transfusion therapy, transfusions of banked blood, its components and preparations, as well as blood substitutes. The experience of the Great Patriotic War testifies to the huge role of blood transfusions in the treatment of the wounded.*

**Keywords:** blood transfusion; the Great Patriotic War.

**For citation:** Knopov M.Sh., Bokarev I.N. Blood transfusion on the fronts of the Great Patriotic War. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):558–561. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-558-561>

**For correspondence:** Mikhail M. Knopov — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: [knopov29@mail.ru](mailto:knopov29@mail.ru)

Received 26.05.2021

Прошло свыше 76 лет со дня окончания Великой Отечественной войны. Путь от трагических июньских дней 1941 г. до победного мая 1945 г. был чрезвычайно тяжел и труден. На всех этапах длительной кровопролитной войны народы нашей страны героически сражались на фронте, самоотверженно трудились в тылу, шли на огромные лишения и жертвы, отдавая все во имя грядущей победы. Они вынесли основную тяжесть борьбы с фашизмом, понеся наиболее тяжелые потери. По данным Института военной истории Министерства обороны Российской Федерации, из 50 миллионов жертв Второй мировой войны на долю СССР пришлось около 27 миллионов человек. Среди них миллионы мирных жителей, истребленных на оккупированной врагом территории, замученных фашистами в лагерях смерти, угнанных в рабство и загубленных на каторжных работах. Многие миллионы солдат и офицеров были ранены в ходе длительной и упорной борьбы на фронтах Великой Отечественной войны.

Вместе со своим народом в годы войны выполняли свой патриотический долг десятки тысяч медицинских работников — врачей, фельдшеров, медицинских сестер, санитарных инструкторов, санитаров. Высокие моральные и нравственные качества наших медиков, их гума-

низм, подлинное благородство раскрывались в повседневной работе, в тяжелых буднях военного времени — на поле боя, у операционного стола, у постели раненого и больного. Они, не жалея сил, вели героическую борьбу со смертью, витавшей на полях сражений, в батальонных и полковых медицинских пунктах, в медико-санитарных батальонах и госпиталях. Особенно ярко проявлялись эти качества в исключительных ситуациях, нередко требовавших от них героизма и самопожертвования. Своим беззаветным трудом, умело осуществляя медицинское обеспечение боевых действий фронтов и флотов, медики внесли достойный вклад в великую победу советского народа в самой жестокой и кровопролитной войне в истории человечества.

В системе лечения раненых в годы Великой Отечественной войны большое значение придавалось ранней трансфузионной терапии, переливаниям консервированной крови, ее компонентов и препаратов, а также кровезамещающих жидкостей. Гемотрансфузионная терапия занимала и занимает одно из центральных мест при оказании помощи раненым и больным. Важнейшим мероприятием, направленным на восполнение острой кровопотери при ранениях сосудов в период минувшей войны, являлось переливание крови и кровезамещаю-

щих жидкостей. Опыт Великой Отечественной войны свидетельствует об огромной роли переливания крови в лечении раненых. Проблемы заготовки крови и массового донорства, бесперебойного обеспечения медицинских учреждений фронта кровью и ее заменителями, разработки и производства последних, научное обоснование доз и показаний к переливанию крови и заменителей при различных патологических состояниях — эти и многие другие вопросы привлекли в ходе войны внимание многих научных коллективов и лечебных учреждений.

Переливание крови в период войны применялось на всех этапах медицинской эвакуации. Основными показаниями к переливанию крови на войсковых этапах медицинской эвакуации (в полковых, дивизионных медицинских пунктах) являлись травматический шок и кровопотеря. Широкое применение переливания крови в большой степени способствовало успеху борьбы с шоком. В деятельности госпитальных учреждений (госпитальные базы армий и фронтов, тыла страны) не меньшее значение отводилось переливанию крови в борьбе с септическими осложнениями ранений, для ликвидации последствий вторичных кровотечений, лечения анемий и нарушений питания.

Непрерывно возраставшие в ходе войны значение и масштабы переливания крови как одного из эффективных методов оказания медицинской помощи раненым и больным и их лечения обусловили необходимость научной разработки и проведения ряда организационных мероприятий в системе гражданского и военного здравоохранения. В конечном итоге это обеспечило становление и успешное функционирование так называемой «службы крови».

Высокий уровень развития отечественной трансфузиологии в наши дни во многом был обеспечен широко развернувшимися еще в предвоенные годы, во время Великой Отечественной войны и послевоенный период исследованиями проблем переливания крови (А.А. Багдасаров, О.К. Гаврилов, Н.Н. Еланский, Н.Г. Карташевский, И.С. Колесников, И.Р. Петров, П.Л. Сельцовский, А.Н. Филатов, В.Н. Шапов, С.С. Юдин и др.). Усилиями Центрального и Ленинградского институтов гемато-

логии и переливания крови в предвоенные годы были решены вопросы консервирования крови, донорства, организации службы крови, массовой заготовки крови в стерильных условиях, проблемы эффективных кровезаменителей, показаний к переливанию крови и др. В результате хорошей предвоенной подготовки службы крови лечебные учреждения в годы войны смогли провести миллионы трансфузий раненым воинам и спасти миллионы человеческих жизней.

В основу организации трансфузиологической службы в период Великой Отечественной войны был положен принцип централизованного снабжения консервированной кровью действующей армии из институтов и станций переливания крови тыла страны. В условиях бесперебойной доставки крови в действующую армию лечение раненых ее переливаниями получило широкое распространение как на войсковых этапах медицинской эвакуации, так и в военных госпиталях.

При анализе опыта службы крови по документальным материалам Великой Отечественной войны особый интерес представляют данные о клинических аспектах переливания крови в условиях боевой обстановки. По данным О.К. Гаврилова, из общего числа раненых и больных только 53% получили однократное переливание трансфузионных жидкостей, остальным 47% раненым и больным кровь переливали от 2 до 10 раз и более. Так, по два переливания крови получили 21%, три переливания — 12%, четыре — 7%, пять — 3%, шесть — 1,5%, семь — 0,6%, восемь — 0,3%, девять — 0,6%, десять — 0,15%, более десяти — 0,85% раненых и больных. В среднем на каждого раненого и больного, которым осуществляли переливание крови, приходилось два переливания.

Частота переливания крови варьировала как по этапам медицинской эвакуации, так и по времени. По данным С.И. Банайтиса и Н.Н. Еланского, на полковых медицинских пунктах частота переливания крови колебалась от 2,7 до 7% к общему числу раненых и больных, поступивших на этот медицинский пункт. По данным А.Н. Филатова и др., минимальная частота переливания крови в медсанбатах составляла 1–1,5%, а максимальная достигала 15%. По архивным материалам Военно-медицинского музея Министерства обороны РФ, частота



*А.А. Багдасаров*



*Н.Н. Еланский*



*И.С. Колесников*



*П.Л. Сельцовский*



А.Н. Филатов



В.Н. Шамов



С.С. Юдин

переливания крови в медсанбатах колебалась от 0,56% к числу лечившихся раненых в 1941 г. до 29% в 1945 г.

Столь же неоднородны и разнообразны данные о частоте переливания крови в госпитальных базах армий и фронтов. По материалам В.Н. Шамова, в одной из армий 2-го Украинского фронта процент переливания крови в мае 1942 г. равнялся 2,2, в июле 1943 г. — 6,1, а в сентябре 1943 г. достигал 12. В 1-м Прибалтийском фронте в январе 1944 г. частота переливаний крови достигала 24%. По данным О.К. Гаврилова, общий показатель частоты переливания крови за весь период Великой Отечественной войны составил около 10% к числу санитарных потерь. Показатель частоты переливания крови раненым в бою был равен 14–15%, а частота переливания крови больным составляла 1,5%.

Следует подчеркнуть, что в ходе войны частота переливания крови на этапах медицинской эвакуации из года в год возрастала, получив наиболее широкое применение на заключительном этапе Великой Отечественной войны (см. таблицу).

Во время войны применяли в основном консервированную кровь, реже — плазму и эритроцитную массу, довольно часто — свежесцитратную кровь. В качестве кровезамещающих жидкостей использовали кристаллоидные растворы: физиологический раствор хлорида натрия, жидкость П.Л. Сельцовского, раствор Рингера-Локка и др. В 1943–1945 гг. широкое применение нашли комбинированные растворы — жидкости И.Р. Петрова и В.И. Попова. В основном применялся метод внутривенной инфузии, реже — внутриартериальной и прямые переливания.

В одной из важнейших составных частей военной медицины — военно-полевой хирургии — принято сопоставлять характер ранений с этиологическими факторами и прежде всего с видами ранящего оружия. Этот аспект позволяет прогнозировать структуру санитарных потерь в конкретных боевых операциях и производить расчет потребности в силах и средствах для проведения тех или иных лечебных мероприятий, а также общего комплекса лечебно-эвакуационного обеспечения войск. Из общего числа раненных в годы минувшей войны переливание крови в связи с пулевыми ранениями получило 34%, в связи с ранением осколками мин — 30%, осколками авиабомб — 1%, осколками снарядов — 12%, осколками гранат — 1,5%, осколками неизвестного происхождения — 20%, в связи с ранением холодным оружием — 0,5%, прочими видами оружия — 1% (по О.К. Гаврилову). Таким образом, свыше 65% раненых, получивших переливание крови, имели осколочные ранения, главным образом осколками мин. Это объясняется тем, что осколочные ранения чаще сопровождались тяжелыми осложнениями, в том числе кровопотерей и шоком. В многотомном труде «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» отмечается, что осколочные ранения в период войны составляли от 52 до 61%, причем тяжесть этих ранений из года в год увеличивалась.

Из общего числа раненых, получивших переливание крови, проникающие ранения черепа составили 2,5%, проникающие ранения груди — 11%, проникающие ранения живота, таза, позвоночника — 17%, ранения мягких тканей — 10%. Обращает на себя внимание относительно высокий удельный вес переливаний крови, про-

#### Частота переливания крови на этапах медицинской эвакуации по годам Великой Отечественной войны в процентах к числу лечившихся

Год войны	Этапы медицинской эвакуации		
	полковой и дивизионный медицинские пункты	госпитальная база армии	госпитальная база фронта
1941	0,7	3,16	4,95
1942	3,5	4,8	6,2
1943	5,2	4,8	2,5
1944	7,0	7,0	5,5

изведенных в связи с проникающими ранениями груди, живота, позвоночника и таза. Эти переливания составляют одну треть. В то же время известно, что удельный вес подобных ранений составлял в годы войны всего около 8%. Вместе с этим, несмотря на высокий удельный вес ранений мягких тканей (они составляли около 50% всех ранений), среди лиц, получивших переливание крови, число раненых с повреждением мягких тканей не превышало 10%.

По данным А.Н. Филатова, первые переливания крови раненым и больным за весь период Великой Отечественной войны распределились в связи с показаниями следующим образом: переливания при острых кровопотерях — 14,8%, при шоке — 17,7%, при вторичной анемии — 12,5%, при подготовке к операции — 10%, при сепсисе и анаэробной инфекции — 39,8%, при продолжающемся кровотечении с целью гемостаза — 1,2%, при различных заболеваниях — 4%. По данным архивных документов, показаниями для второго переливания крови явились следующие: кровопотеря у 10% раненых, шок — 8%, вторичная анемия — 15%, подготовка к операции — 10,5%, инфекция раны (включая сепсис и анаэробную инфекцию) — 50%, различные заболевания — 5,5%, паренхиматозные кровотечения — 1%. Сравнивая распределение раненых, получивших первое и второе переливание крови, в зависимости от показаний к этим переливаниям, можно убедиться в уменьшении при втором переливании удельного веса трансфузий крови в связи с кровотечением и шоком и увеличением этого показателя в связи с инфекцией раны.

Из общего числа раненых и больных, которым производили переливание крови за весь период Великой Отечественной войны, получили это переливание на полковых медицинских пунктах 2%, в дивизионных медицинских пунктах — 25%, в полевых подвижных госпиталях — 22%, в госпиталях легкораненых — 0,8%, в эвакуационных госпиталях — 46,2%, в прочих госпиталях тыла — 4%. Почти половине раненых переливание крови было произведено в эвакуационных госпиталях госпитальных баз армий, фронтов и тыла страны. Следовательно, первичные показания к переливанию крови у этих раненых возникали не сразу после ранения, а являлись результатом осложнений ранений или заболеваний. В войсковом районе получила переливание крови почти 1/3 всех раненых и больных. Это свидетельствует о том, что значительная часть раненых и больных, получивших переливание крови, нуждались в нем в первые часы после ранения.

Переливание кровезаменителей по отношению к трансфузиям крови в 1943 г. составляло 33,3%, в 1945 г. — 60,5% (В.Н. Шапов, А.Н. Филатов, И.Р. Петров). При этом потребность лечебных учреждений войсковых районов в кровезаменителях в период активных боевых действий была в два раза выше, чем в консервированной крови, а в период затишья военных действий она уменьшилась в два раза.

При определении необходимого количества переливаемой крови или кровезамещающих жидкостей, способов их введения в годы войны учитывали величину

кровопотери и степень ее возмещения на предыдущих этапах медицинской эвакуации, что устанавливали по цвету кожных покровов и видимых слизистых оболочек, пульсу, артериальному давлению, гематокритному числу, содержанию гемоглобина и количеству эритроцитов, а также степени травматичности оперативного вмешательства. Однако объем и содержание трансфузионной терапии во многом зависели от конкретно складывающейся обстановки на этапах медицинской эвакуации. Во всех случаях перед переливанием крови, плазмы, эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов в полевых медицинских учреждениях проверяли их доброкачественность, устанавливали групповую принадлежность донора и реципиента, проводили пробы на индивидуальную и групповую совместимость.

Представляют интерес цифры, характеризующие расход консервированной крови на одного раненого, получавшего в ходе лечения переливание крови, в зависимости от локализации ранения. Человек с проникающим ранением в голову, которому было произведено переливание крови, за весь период лечения получал 450 мл крови, с проникающим ранением груди — 600 мл, с проникающим ранением живота, позвоночника, таза — 620 мл, раненый в конечности с повреждением костей — 612 мл, в мягкие ткани — 470 мл (О.К. Гаврилов). Как видно из этих показателей, средний расход консервированной крови на одного раненого в грудь, живот, позвоночник, таз и конечности с повреждением костей оказался почти одинаковым; значительно ниже был расход при ранениях черепа и мягких тканей.

Средние дозировки на одно переливание крови с различными показаниями к трансфузии, по данным В.Н. Шамова и др., выглядят следующим образом: средняя доза крови при переливании в связи с острой кровопотерей и шоке составила 400 мл, при анаэробной инфекции — 350 мл, при сепсисе — 311–348 мл, при кровотечении (с целью гемостаза) — 85 мл, при авитаминозах — 300 мл, при вторичной анемии, дистрофиях и других показаниях — 310 мл.

Опыт отечественной трансфузиологии, накопленный в ходе Великой Отечественной войны, не теряет своей актуальности до настоящего времени. По материалам А.А. Багдасарова, в годы минувшей войны действующая армия получила свыше 1,7 млн литров консервированной крови, в тылу страны активное участие в донорстве приняло более 5,5 млн человек, в лечебных учреждениях Красной Армии было произведено около 7 млн гемотрансфузий.

В заключение следует особо подчеркнуть громадный труд большого отряда медицинских работников страны, обеспечивших массовое применение переливания крови в лечебных учреждениях в годы Великой Отечественной войны.

Поступила 26.05.2021

#### **Информация об авторах**

Кнопов Михаил Михайлович (Кнопов М.М.) — д-р мед наук, профессор  
Бокарев Игорь Николаевич (Bokaler I.N.) — д-р мед. наук, профессор

© САРМАНАЕВ С.Х., СИМОНЕНКО В.Б., 2021

Сарманаев С.Х.<sup>1</sup>, Симоненко В.Б.<sup>2</sup>**СТО ЛЕТ МЕДИЦИНСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ (1920–2020)**<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», 119435, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

*Многообразие химических соединений и их широкое применение в промышленности и в быту представляют риск для химической безопасности. Несмотря на опыт, накопленный за минувшее столетие с первого применения средств медицинской защиты, медицинская токсикология и система оказания специализированной медицинской помощи при химической травме требуют дальнейшего совершенствования и развития. Сохраняющиеся риски промышленного производства, поражения аварийно химически опасными веществами, угроза применения отравляющих веществ в локальных военных конфликтах и химический терроризм обуславливают необходимость поддержания высокого уровня готовности к ликвидации медицинских последствий химической травмы.*

**Ключевые слова:** химическая безопасность; отравление; токсикология; аварийно химически опасные вещества; отравляющие вещества; антитоды.

**Для цитирования:** Сарманаев С.Х., Симоненко В.Б. Сто лет медицинской токсикологии (1920–2020). *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):562–568. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-562-568>

**Для корреспонденции:** Сарманаев Салават Хамитович — д-р мед. наук, профессор; e-mail: [ssarm@bk.ru](mailto:ssarm@bk.ru)

Sarmanaev S.Kh.<sup>1</sup>, Simonenko V.B.<sup>2</sup>**CENTENARY OF MEDICAL TOXICOLOGY (1920–2020)**<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, 119435, Moscow, Russia<sup>2</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

*The variety of chemical compounds and their widespread use in industry and in everyday life pose a risk to chemical safety. Despite the experience gained over the past century since the first use of medical protective equipment, medical toxicology and the system of providing specialized medical care for chemical trauma require further improvement and development. The continuing risks of industrial production, damage by chemical hazardous substances, the threat of the use of toxic substances in local military conflicts and chemical terrorism make it necessary to maintain an advanced readiness to eliminate the medical consequences of chemical trauma.*

**Keywords:** chemical safety; poisoning; toxicology; dangerous substances; chemical agents; antidotes.

**For citation:** Sarmanaev S.Kh., Simonenko V.B. Centenary of medical toxicology (1920–2020). *Klinicheskaya meditsina*. 2021; 99(9–10):562–568. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-562-568>

**For correspondence:** Sarmanaev Salavat Kh. — MD, PhD, DSc, prof; e-mail: [ssarm@bk.ru](mailto:ssarm@bk.ru)

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 18.05.2021

Знания в области медицинской токсикологии уходят вглубь веков. Известно множество фактов бытовых и криминальных отравлений, применения токсикантов в боевых действиях и конфликтах, относящихся к различным историческим периодам [1–3], что позволило французскому медику Огюсту Тардьё применить к острым отравлениям термин «химическая травма» еще в XIX в.

Токсикология окончательно сформировалась в отдельную научную дисциплину с тремя научно-практическими направлениями — промышленным, военным (синтетические яды — боевые отравляющие вещества (БОВ)) и клиническим (бытовые отравления и лекарственная токсикология) — в XX столетии, заслуженно считающимся «веком химии» в связи с экспоненциальным развитием химического производства. Число зарегистрированных химических соединений выросло от 18 млн (база данных Американского химического об-

щества) в середине 1998 г. до более чем 125 млн веществ<sup>1</sup> через 20 лет (15 000 новых записей добавляется ежедневно в базу Chemical Abstract Services — CAS registry number) [4]. При этом мировой объем химического производства в 2017 г. превысил 5 трлн долларов. Согласно прогнозам, он удвоится к 2030 г., так как производство и потребление в странах с развивающейся рыночной экономикой быстро растет [5].

**Токсикология синтетических ядов**

Интенсивное развитие химической промышленности в Германии (суммарно объем немецкой химической продукции, произведенной в 1913 г., превысил таковой

<sup>1</sup> Включая сплавы, минералы, смеси и т.п., а также 66 млн молекулярных последовательностей для различных белков и других полимеров.

Франции, Англии, России и Италии вместе взятых) позволило шовинистской политике правительства инициировать создание и применение химического оружия в ходе 1-й мировой войны (впервые 22 апреля 1915 г. в сражении у г. Ипр, Бельгия). Это потребовало от российской науки безотлагательной разработки и реализации мероприятий по решению проблемы медико-санитарной защиты и ликвидации медицинских последствий применения боевых отравляющих веществ (БОВ).

Основы изучения в России механизмов поражающего действия БОВ (хлора, фосгена, иприта и др.) и патогенеза химической травмы, вызываемой ими, были заложены на кафедрах фармакологии Военно-медицинской академии (начальник кафедры — профессор Н.П. Кравков) и Женского медицинского института (заведующий кафедрой — профессор А.А. Лихачев). Результатом стали работы по токсикокинетике отравляющих веществ, токсикологии цианистых соединений и т.д.

Получение немецкими химиками (1936 г.) ультра-токсичного фосфорорганического соединения — табуна [6, 7], ставшего первым из серии нервно-паралитических газов [8], послужило стартом к строительству в нацистской Германии 20 технологических установок с годовой мощностью производства свыше 100 тыс. тонн БОВ. Таким образом, ввиду массированного производства, накопления и отработки тактики применения БОВ в 1930-х гг. нацисты создали серьезную угрозу развязывания химической войны [9, 10].

Рост международной напряженности привел Россию к решению о необходимости организации обучения врачей военной токсикологии (1925–1927 гг.), а затем и создания (1931 г.) кафедры военно-химического дела (начальник кафедры — М.Н. Лубоцкий), а в 1936 г. — кафедры патологии и терапии поражений отравляющими веществами под руководством профессора Н.Н. Савицкого (с клиникой на тридцать токсикологических коек).

В обстановке угрозы применения гитлеровцами химического оружия в ходе Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) советские токсикологи не только разработали теоретические вопросы токсикологии синтетических ядов [11, 12], в экстренном режиме осуществили экспериментальные исследования [13, 14], но и оперативно создали методологии медицинской помощи при поражении БОВ (в том числе, техническими жидкостями, агрессивными веществами и проч.) [15–18].

Мировой токсикологией в годы «холодной войны» были разработаны средства медицинской защиты — СИЗ и СИЗОД, средства дегазации, антидоты и проч. Так, в 1940–50-х гг. было создано несколько антидотов [19, 20], большие успехи были достигнуты в терапии поражений ОВ, ингибирующими фермент ацетилхолинэстеразу [21–23]. В токсикологическую практику терапии поражений БОВ в конце 1940-х гг. был введен атропин [24], а вслед за ним оксимы — реактиваторы ацетилхолинэстеразы [25–27] и т.д.

Большим шагом в направлении избавления человечества от угрозы массового химического истребления стало принятие конвенции «О запрещении применения,

разработки и накопления химического оружия» (Париж, 1995 г.), которую подписали 165 и ратифицировали 87 государств, в их числе Российская Федерация [28].

Согласно принятым решениям в 2017 г. запасы химического оружия в России были уничтожены. Но и в XXI в. мировое сообщество еще далеко от всеобщего уничтожения химического оружия, о чем свидетельствуют последние события на Ближнем Востоке. Кроме того, БОВ обладают государства, не присоединившиеся к конвенции (Израиль, Мьянма, Египет, Ангола, Северная Корея, Южный Судан).

### Промышленная токсикология

В результате глобальной индустриализации в 20-х годах двадцатого столетия количество отравлений значительно возросло. Появились новые нозологические состояния — острые промышленные отравления, что привело к развитию промышленной токсикологии, поиску новых терапевтических методологий и росту значения санитарно-профилактического направления (создание ГОСТов, показателей ПДК, ОБУВ, ПДУ и проч.), потребовавшего контроля (а позднее мониторинга) степени загрязнения воздушной среды. С этой целью были развернуты специальные лаборатории, подведомственные Наркомтруду (впоследствии переросшие в институты). Так, по инициативе Владимира Александровича Обуха (1870–1934) в 1923 г. в Москве в систему здравоохранения вошел первый в России институт гигиены труда и профессиональных болезней, а в 1927 г. в Ленинграде на заводе «Красный треугольник» была организована первая токсикологическая лаборатория.

Сохраняющиеся риски промышленного производства [29, 30], связанные с поражением химически опасными веществами в случаях аварий, обуславливают необходимость поддержания высокого уровня химической безопасности [31, 32] и готовности к ликвидации медицинских последствий химической травмы [33–36].

### Клиническая токсикология

По данным анализа годовых отчетов токсикологических центров (форма № 64) за 2011–2016 гг. и статистических данных Минздрава России, проведенного сотрудниками ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России» (2017), в Российской Федерации ежегодно госпитализируется около 220 тысяч пораженных с химической травмой<sup>2</sup>. Начиная с 1998 г. в стране отмечался отчетливый рост смертности населе-

<sup>2</sup> Анализ показывает, что действующее в настоящее время статистическое наблюдение требует существенного дополнения. Это объясняется тем, что: 1) статистические органы здравоохранения учитывают только больных, госпитализированных в стационары токсикологического и общего профиля; 2) больные, получившие в стационарах амбулаторную помощь, не учитываются (в среднем 25–30%); 3) больные, обслуженные на дому бригадами СМП, но не госпитализированные, не входят в статистическую отчетность (в 2015 г. СМП г. Москвы оказала помощь 17 763 пациентам — были госпитализированы 12 091 (68,1%)). Заболеваемость часто регистрируется без четкой привязки к вызывающим ее этиологическим факторам.

ния от острых отравлений, которая достигла своего пика (95 045, или 66 на 100 тыс. жителей) в 2002 г. и в течение 6 лет с 2000 по 2006 г. устойчиво регистрировалась в пределах 85–95 тыс., или 60–66 на 100 тыс. населения в год. С 2007 г. отмечена тенденция к снижению смертности данной этиологии, что коррелирует с уменьшением общего числа случаев насильственной смертности населения. При этом каждый четвертый умерший от насильственной смерти в РФ за 2016 г. (данные бюро СМЭ) погибает от острого токсического поражения. Ведущими причинами смертельных исходов при отравлениях в РФ являются этанол 41,1%, СО 22,2%, поражения веществами разъедающего действия 3,1%, острые лекарственные отравления 2,8% и наркотики 2,4%.

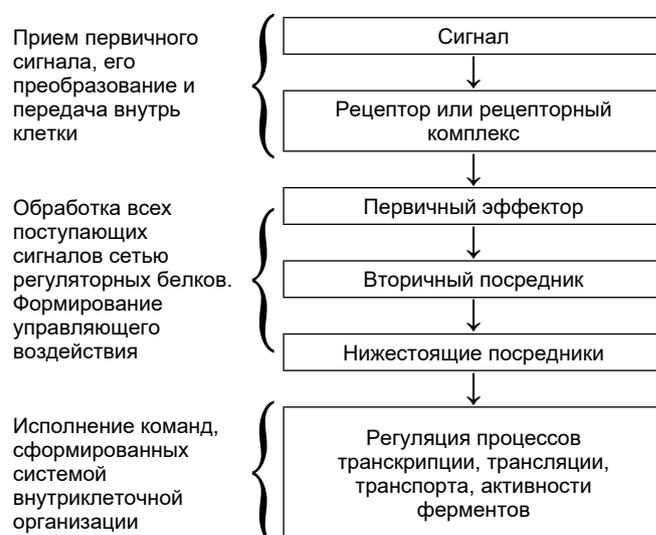
Одновременно с поступательным развитием клинической токсикологии идет трудное формирование представлений практических врачей о токсическом процессе, «рецепторах токсичности» и проч., которые способны дать ответ на вопросы о том, каким образом формируется токсическое поражение и как применить новые подходы к экстренной терапии.

Достижениями последнего столетия, кардинально повлиявшими на развитие знания о токсическом процессе, стал отмеченный несколькими Нобелевскими премиями цикл работ. Он включает в себя учение немецкого ученого Пауля Эрлиха о существовании высокой специфичности первичной реакции клетки на действие яда и теорию английского физиолога Джона Ленгли о рецепторе как сайте конкретного приложения и реализации токсического действия яда, описание австрийскими учеными О. Леви и Г. Дейлом (1936) химического механизма передачи нервного импульса в синапсах, в том числе токсического действия синаптотропных ядов и направления поиска их антидотов (атропин, антихолинэстеразные средства, реактиваторы ацетилхолинэстеразы и проч.). Фундаментальными разработками британских физиологов Алана Ходжкина и Андре Хаксли были сформулированы представления об ионных механизмах возбуждения и торможения нервной клетки (Нобелевская премия 1963 г.) и заложены основы сегодняшнего понимания функционирования ионотропных мембранных рецепторов [37, 38].

Краеугольным для токсикологии в углублении рецепторных представлений и сигналинга стало доказательство Робертом Лефковитцем и Брайаном Кобилкой (Нобелевская премия, 2012 г.) существования G-протеин-сопряженных клеточных рецепторов (GPCR<sup>3</sup>), пере-

дающих сигналы путем активации ГТФ-связывающих белков (G-белков) и запуска внутриклеточных сигнальных цепочек, приводящих к определенной форме клеточного ответа. Ими же было описано функционирование системы «GRK-киназа–арестинов» — GPCR, что позволило сформулировать идею, согласно которой на функцию клетки или системы клеток можно воздействовать, не только влияя на синаптическую передачу — рецепцию, но и действуя непосредственно на элементы сигнальных путей клетки (отдельные элементы систем вторичных внутриклеточных посредников, ядерные механизмы во всем их многообразии и проч.). Изменение состояния любого звена сигнальных путей в конечном итоге меняет активность клетки без участия синаптических механизмов. Так были сформированы устойчивые представления о внесинаптических механизмах токсического действия, не исключая синаптического комплекса, не являющихся только дополнением к ним и принципиально иных [39]. По состоянию на 2019 г. было описано свыше 1800 различных рецепторов [40].

Клетки реагируют на внешние воздействия главным образом посредством белковых рецепторов, расположенных на поверхности плазматической мембраны. Но для обеспечения нормальной жизнедеятельности и поддержания постоянства гомеостаза каждая клетка организма должна интегрировать комплекс внешних и внутренних сигналов и на их основе регулировать процессы экспрессии генов и синтеза белка. Важно отметить, что данная трансформация сигнала (рис.) предполагает возможность разветвления и многократного его усиления, а также создает возможность его эффективной передачи в отдаленные части клетки вторичными мессенджерами. В качестве примера усиления сигнала можно привести хорошо изученный сигнал адреноректоротропного гормона (АКТГ): одна молекула АКТГ (первичный посредник) менее чем за секунду взаимодействия с рецептором активирует около тысячи аденилатциклаз, которые способны образовать более миллиона молекул ц-АМФ (вто-



**Принципиальная схема клеточного сигнального каскада**

<sup>3</sup> Р. Лефковитц, изучая биологию рецепторов и преобразования клеточных сигналов, описал последовательность, структуру и функционирование β-адренергических и родственных им рецепторов, а также открыл и описал два вида белков-регуляторов: GRK-киназа и β-арестинов (интернализация GPCR). В середине 1980-х гг. его научной группой были клонированы гены, отвечающие за работу β- и еще восьми других адренорецепторов (адренорецепторы и рецепторы норadreналина). Сегодня у человека известны сотни рецепторов этого типа. Все они используют сходный механизм, позволяющий наиболее эффективно их «таргетировать». Так, от 30 до 50% рецепторных лекарств являются своего рода «ключами» для таких «рецепторов-замков».

**Хронология некоторых основных событий медицинской токсикологии за последнее столетие**

Год	Событие	Источник литературы
1914	1-я мировая война — БОВ (хлор, иприт и другие БОВ). Противогаз Зелинского–Кумманта	
1925	Принятие Женевского протокола о запрещении химического оружия «Chemical Weapons Convention»	
1929	«Сухой закон» в США (1919–1933): запрет на производство и продажу алкогольных напитков. Массовое отравление в период «сухого закона» в США алкогольсодержащим тоником <i>Ginger Jake</i> , включавшим в себя триортокрезилфосфат, формирование массовой органофосфатной отдаленной нейротоксичности (свыше 50 000 человек)	[42]
1930	Синтез нервно-паралитических ядов в фашистской Германии	
1931	Создание первого устройства по измерению содержания алкоголя в выдыхаемом воздухе испытуемого человека, основанного на колориметрическом тестировании этанола ( <i>drunkometer</i> )	[43]
1933	1-е издание Н.В. Лазаревым справочника «Химические вредные вещества в промышленности», который с 1988 г. публикуется как многотомное справочно-энциклопедическое издание «Вредные химические вещества»	[44]
1934	Введение в клиническую практику антидотов (нитриты и тиосульфат) для терапии поражений цианидами (K.K. Chen, 1934)	
1936	Открытие токсикологической клиники на 30 коек при кафедре ВМА им. С.М. Кирова — «Патология и терапия поражений отравляющими веществами» (г. Ленинград, СССР)	[45]
1937	Первое массовое поражение лекарственным средством — «сульфаниламидный эликсир»: более 100 летальных исходов среди взрослых и детей, принимавших «эликсир», содержавший в качестве растворителя диэтиленгликоль	[46]
1938	Издание Н.Н. Савицким руководства «Частная патология и терапия поражений боевыми отравляющими веществами»	[47]
1938	Издание в СССР первого выпуска специализированного медицинского журнала «Фармакология и токсикология»	
1938	Изучение биохимических нарушений при острых отравлениях, создание теории «летального синтеза» (R.A. Peters, 1938)	
1941	Применение частями японской армии отравляющего газа в Ичане (Китай), во время Второй мировой войны (20.10.1941)	
1943	O. Roe. Внедрение в клиническую практику антидота (этанол) для терапии острого поражения метанолом	[48]
1945	R.A. Peters, L.A. Stocken и R.H.S. Thompson предложили димеркапрол («британский антилюизит» (BAL)) в качестве относительно специфического антидота при поражении мышьяком и монофторуглеродными соединениями	[19]
1949	T.T. Litchfield, F. Wilcoxon предложили упрощенный метод оценки «доза–ответ» в токсикологии	[49]
1950	Болезнь Минамата (1950-е гг.): поражение тысяч взрослых и детей, употреблявших в пищу рыбу, загрязненную метилртутью	
1952	Лондонский Великий смог: загрязнение атмосферы города с образованием смога (5–9 декабря 1952 г. Катастрофа, приведшая к гибели более 12 000 человек	
1954	Начало выпуска противозмеиной (anti-Crotalidae) лошадиной антисыворотки. В 2000 г. создано противозмеиное (anti-Crotalidae) противоядие из овечьей антисыворотки — Crofab	
1955	Создание реактиваторов ацетилхолинэстеразы	[26, 50]
1958	Создание унитиола — антидота для терапии поражений солями тяжелых металлов, люизитом и проч. (СССР)	[20]
1959	Талидомидовая трагедия (1959–1960): лекарственный препарат, назначаемый беременным женщинам при утренней тошноте, вызывал формирование врожденных дефектов	
1960	Применение методологии исследования токсичности комплексов химических веществ (И.В. Саноцкий, 1960)	
1962	Изучение радиотоксичности	[51]
1962	Френсис Олдхэм Келси (FDA) награждена золотой медалью за предотвращение талидомидовой катастрофы в США (17.08.1962)	
1962	Открытие токсикологического центра в г. Москве	[52]
1963	Изучение механизмов детоксикации у человека (R.T. Williams)	[53]
1965	Массовое поражение в Эссексе (Англия) 84 человек после употребления в пищу хлеба, загрязненного 4,4'-диаминодифенилметаном (острый токсический гепатит)	[54]
1968	Внедрение в клиническую практику антидота десферала при отравлении соединениями железа и алюминия (FDA, 01.04.1968)	
1971	Издание 3-томного руководства по промышленной токсикологии под ред. Н.В. Лазарева «Вредные вещества в промышленности»	
1971	Более 40 000 человек отравились в Ираке после употребления в пищу семенного зерна, обработанного метилртутью	
1976	Диоксиновая катастрофа в Севезо, Италия (10.07.1976)	

Окончание таблицы.

Год	Событие	Источник литературы
1980	Создание Международного союза токсикологов (IUTOX)	
1984	Бхопальская катастрофа: выброс 40 тонн метилизоцианата с завода Union Carbide в г. Бхопал (Индия) унес жизни тысяч людей	
1986	Трагедия озера Ниос: выброс из озера облака углекислого газа — в результате гибель более тысячи человек в близлежащей деревне	
1986	Гор (Оклахома, США) — 4 января произошел взрыв цистерны с гексафторидом урана (ГФУ). В ней содержалось более 29 500 фунтов (1 фунт = 0,45 кг) ГФУ. Образовавшийся газ частично превратился в плавиковую кислоту — 1 рабочий погиб, 100 человек были экстренно госпитализированы	
1987	Применение БОВ в Ирано-Иракском военном конфликте	
1989	Разлив нефти: 24 марта нефтяной танкер Exxon Valdez врезался в риф Блай, при этом вылилось несколько миллионов галлонов нефти в закрытый пролив Принца Уильяма	
1989	Загрязнение водопроводной воды фенолом (г. Уфа, Россия)	[29]
1990	В Бангладеш обнаружена высокая концентрация мышьяка в колодезной воде, поражение части населения мышьяком ввиду загрязнения им грунтовых вод — заражено более 2000 артезианских колодцев	[55,56]
1995	Террористический акт — заринная атака в Токийском метро членов группы «Аум Синрике»: поражено более 6000 человек	
2000	Тонны цианида вылилось в реку Янцзы в Китае при дорожно-транспортном происшествии с грузовым автомобилем	
2016	Массовое отравление метанолом в г. Иркутске (Россия)	
2017	Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации	

ричный посредник). Таким образом, коэффициент усиления может достигать  $10^7$ – $10^8$  [41].

Примерами клеточных сигнальных путей могут служить циклазные системы передачи сигнала (регуляция аденилатциклазной активности под действием Gs- и Gi-белков), сигнальные системы, опосредуемые ионами  $Ca^{2+}$  (фосфатидилинозитоловая — IP3 и проч.), MAP-киназные сигнальные модули (Erk1/2, p38, JNK, Erk3 и Erk5/7 каскады) и т.д.

Знание роли рецепторной составляющей и формирования сигнальных путей клетки при токсическом процессе принципиально важны, так как действие (в том числе, токсические эффекты) примерно 50% лекарственных средств обусловлены их рецепторными влияниями (по данным Комитета по номенклатуре Международного союза фармакологов, 2012).

Представление о динамике развития медицинской токсикологии за столетие (1920–2020 гг.) может дополнить информация, приведенная в таблице.

### Заключение

В России создана мощная токсикологическая служба. В результате бурного развития химической промышленности, обилия препаратов бытовой химии, лекарственных и сильнодействующих средств, распространения наркомании и потребления суррогатных алкогольных напитков количество отравлений среди россиян из года в год, к сожалению, не снижается. Но тот, кто вовремя обратится к врачу-токсикологу, может быть уверен, что благодаря современным знаниям, развитой службе токсикологической помощи и имеющемуся ассортименту антидотов ему будет оказана эффективная помощь.

Наши ожидания основываются на существующих достижениях токсикологии, оказывающих влияние на ее медицинскую составляющую. Достигнутые преимущества этих технологических достижений пока не носят определяющий характер для здоровья населения. Поэтому чрезмерное внимание к достижениям токсикологии не должно отвлекать клиницистов от собственных усилий, которые способны улучшить результаты практического здравоохранения, в том числе способствовать росту средней продолжительности жизни, особенно в населенных пунктах, не имеющих специализированных токсикологических подразделений.

В заключение следует отметить, что медицинская токсикология за столетие прошла путь от противоядия Зелинского–Кумманта<sup>4</sup> и активированного угля до омиксных методов клинической диагностики, применения информационных технологий и наноантidotных лекарственных препаратов. Расшифровка генома человека (2002 г.) наметила безграничные перспективы определения гено-молекулярных основ химической травмы и ее терапии.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Silvagni A.J. et al. Educating health professionals, first responders, and the community about bioterrorism and weapons of mass destruction. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2002;102(9):491–499.
- Romano Jr. J.A. et al. Psychological casualties resulting from chemical and biological weapons. *Mil. Med.* 2001;166 (12):21–22.
- Овчинников Ю.В. и др. Острая химическая травма. Вопросы диагностики и лечения. Под ред. Симоненко В.Б., Сарманаева С.Х. М.: Планета, 2018:464. [Ovchinnikov Yu.V. et al. Acute chemical injury. Questions of diagnosis and treatment. Ed. Simonenko V.B., Sarmanayev S.Kh. M.: Planeta, 2018:464. (in Russian)]

<sup>4</sup> За годы Первой мировой войны было изготовлено и передано в войска 11 млн противояздов Зелинского–Кумманта.

4. American Chemical Society. CAS REGISTRY and CAS Registry Number FAQs. Дата обращения: 2 мая 2014.
5. Ассамблея ООН по окружающей среде Программы ООН по окружающей среде Четвертая сессия Найроби, 11–15 марта 2019 г. [United Nations Environment Assembly of the United Nations Environment Programme Fourth session Nairobi, 11–15 March 2019. (in Russian)]
6. Hersh S.M. Chemical and Biological Warfare. The Bobbs-Merrill Company, Indianapolis, IN. 1968.
7. Hammond Jr.J.W. Poison Gas: The Myths Versus Reality. Greenwood Press, London. 1994.
8. Coleman K. A History of Chemical Warfare. Macmillan, New York, NY, 2005.
9. Родневич Б.Н. Химия и индикация боевых отравляющих веществ. Руководство для врачей и санитарно-химических работников. Под ред. Л.З. Соборовского. Изд-во Наркомздрава СССР. Медгиз. Москва-Ленинград. 1940:336. [Rodnevich B.N. Chemistry and indication of chemical warfare agents. A guide for doctors and sanitary and chemical workers. Edited by L.Z. Soborovsky. Publishing house of the People's Commissariat of Health of the USSR. Medgiz. Moscow-Leningrad. 1940:336. (in Russian)]
10. Goebel G., 2008. A history of chemical warfare. Retrieved May 5, 2008. [Electronic resource] URL: <http://www.vectorsite.net/twgas1.html>
11. Лазарев Н.В. «Количественный подход» к разрешению практических вопросов токсикологии. Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней. Вып. 2. НИИ гигиены труда и профболезней Наркомздрава РСФСР (под ред. А.С. Архипова, Н.В. Лазарева). Горький, 1944:7–11. [Lazarev N.V. «Quantitative approach» to the resolution of practical issues of toxicology. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and the clinic of occupational diseases. Vol.2. Research Institute of Occupational Health and Occupational diseases. People's Commissariat of Health of the RSFSR (edited by A.S. Arkhipov, N.V. Lazarev). Gorky, 1944:7–11. (in Russian)]
12. Марцинковский Е.И. К проблеме дифференциации токсических процессов. Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней. Вып. 2. НИИ гигиены труда и профболезней Наркомздрава РСФСР (под ред. А.С. Архипова, Н.В. Лазарева). Горький, 1944:19–26. [Martsinkovsky E.I. On the problem of differentiation of toxic processes. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and the clinic of occupational diseases. Vol. 2. Research Institute of Occupational Health and Occupational diseases People's Commissariat of Health of the RSFSR (edited by A.S. Arkhipov, N.V. Lazarev). Gorky, 1944:19–26. (in Russian)]
13. Марцинковский Е.И. Выделительная терапия промышленных отравлений. Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней. Вып. 2. НИИ гигиены труда и профболезней Наркомздрава РСФСР (под ред. А.С. Архипова, Н.В. Лазарева). Горький, 1944:27–30. [Marcinkovsky E.I. Excretory therapy of industrial poisoning. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and the clinic of occupational diseases. Vol. 2. Research Institute of Occupational Health and Occupational diseases People's Commissariat of Health of the RSFSR (edited by A.S. Arkhipov, N.V. Lazarev). Gorky, 1944:27–30. (in Russian)]
14. Веллинг Е.И. и соавт. Влияние окислов азота на морфологию крови. Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней. Вып. 2. НИИ гигиены труда и профболезней Наркомздрава РСФСР (под ред. А.С. Архипова, Н.В. Лазарева). Горький, 1944:12–18. [Welling E.I. et al. The effect of nitrogen oxides on blood morphology. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and the clinic of occupational diseases. Vol. 2. Research Institute of Occupational Health and Occupational diseases People's Commissariat of Health of the RSFSR (edited by A.S. Arkhipov, N.V. Lazarev). Gorky, 1944:12–18. (in Russian)]
15. Предтеченский Б.И. Краткий курс патологии и терапии пораженных боевыми отравляющими веществами. Наркомздрав СССР. Медгиз, 1941:200. [Predtechensky B.I. A short course of pathology and therapy of lesions with combat toxic substances. People's Commissariat of Health of the USSR. Medgiz, 1941:200. (in Russian)]
16. Савицкий Н.Н. Частная патология и терапия пораженных боевыми отравляющими веществами. Наркомздрав СССР. Медгиз. Ленинградское отделение. 1942:284. [Savitsky N.N. Private pathology and therapy of lesions with combat toxic substances. People's Commissariat of Health of the USSR. Medgiz. Leningrad branch, 1942:284. (in Russian)]
17. Смирнов Е.И. Вопросы организации и тактики санитарной службы. М.: Медгиз, 1942:88. [Smirnov E.I. Questions of the organization and tactics of the sanitary service. Moscow: Medgiz, 1942:88. (in Russian)]
18. Резников А.Е. и соавт. Клиника интоксикации антифризом. Материалы по клинике отравления антифризом. Наркомздрав СССР. Медгиз, Москва. 1944:25–37. [Reznikov A. E. et al. Clinic of antifreeze intoxication. Materials on the clinic of antifreeze poisoning. People's Commissariat of Health of the USSR. Medgiz, Moscow. 1944:25–37. (in Russian)]
19. Peters R., Stocken L., Thompson R. British Anti-Lewisite (BAL). *Nature*. 1945;156:616–619. DOI: 10.1038/156616a0.
20. Климова Л.К. Фармакология унитиола — нового антидота. *Фармакология и токсикология*. 1958;21:53–59. [Klimova L.K. Pharmacology of unithiol — a new antidote. *Pharmacology and toxicology*. 1958;21:53–59. (in Russian)]
21. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, eleventh ed. McGraw Hill, New York, NY, 2006:201–216.
22. Gupta R.C. Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds. Academic Press, Elsevier, Amsterdam, 2008.
23. Klaassen C.D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill, New York, NY, 2008.
24. Grob D. Observations and Recommendations on the Treatment of Poisoning with Anticholinesterase Agents, Contractor's Informal Report to Medical Division, Army Chemical Center, Md., November 1949.
25. Smart J.K. History of chemical and biological warfare: an American perspective. In: Sidell F.R., Takafuji E.T., Franz D.R. (Eds.), Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, Textbook of Military Medicine Office of the Surgeon General, Borden Institute, Washington, DC, 1997:9–86.
26. Wilson I.B., Ginsburg S. Reactivation of acetylcholinesterase inhibited by alkylphosphates. *Arch. Biochem.* 1955;54:569–571.
27. Wilson I.B., Meislich E.K. Reactivation of Acetylcholinesterase Inhibited by Alkylphosphates. *Journal of the American Chemical Society*. 1953;75(18):4628–4629. ISSN 0002-7863
28. Конвенция «О запрещении применения, разработки и накопления химического оружия». Париж, 1993. [Convention on the Prohibition of the Use, Development and Stockpiling of Chemical Weapons. Paris, 1993. (in Russian)]
29. Ozerov M.Yu., Sarmanaev S.Kh., Teregulova Z.S. Pollution of tap water in the City of Ufa: 10 years later. *Toxicology Letters*. 2003;144:186. DOI: 10.1016/S0378-4274(03)90692-8
30. Сарманаев С.Х., Мулдашева Н.А., Каримова Л.К. Карбонил никеля: острая профессиональная заболеваемость на нефтехимическом производстве. *Медицина труда и экология человека*. 2020;4:14–18. [Sarmanaev S.Kh., Muldasheva N.A., Karimova L.K. Nickel carbonyl: acute occupational morbidity in petrochemical production. *Labor medicine and human ecology*. 2020;4:14–18. Online publication ISSN 2411-3794. (in Russian)]
31. Указ Президента РФ от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу». [Decree of the President of the Russian Federation № 97 of March 11, 2019 «On the Basics of state policy in the field of ensuring chemical and biological safety of the Russian Federation for the period up to 2025 and beyond». (in Russian)]
32. Пушкарева М.В., Шевырева М.П., Гончарук Н.Н., Май И.В., Андришунас А.М. Федеральный закон Российской Федерации «О химической безопасности» как инструмент минимизации рисков здоровью населения при обращении с химически опасными отходами. *Анализ риска здоровью*. 2018;3:31–39. [Pushkareva M.V., Shevyreva M.P., Goncharuk N.N., May I.V., Andrishunas A.M. Federal Law of the Russian Federation «On Chemical safety» as a tool for minimizing risks to public health when handling chemically hazardous waste. *Health risk analysis*. 2018;3:31–39. (in Russian)]. DOI: 10.21668/health.risk
33. Простакишин Г.П., Сарманаев С.Х., Гольдфарб Ю.С., Остапенко Ю.Н. Состояние и перспективы антидотной терапии острых поражений токсичными веществами в чрезвычайных ситуа-

- циях. *Медицина катастроф*. 2006;4:26–29. [Prostakishin G.P., Sarmanaev S.H., Goldfarb Yu.S., Ostapenko Yu.N. The state and prospects of antidote therapy of acute lesions with toxic substances in emergency situations. *Medicine of catastrophes*. 2006;4:26–29. (in Russian)]
34. Sarmanaev S., Bondarenko N., Kryijevskikh I., Akhmetov I., Tuktarova R. Case report of the rapid successful treatment of methemoglobinemia by occupational exposure to aniline. *Toxicology Letters*. 2019;314S1:227.
  35. Рогожников В.А., Болотников А.И., Сарманаев С.Х., Ахметов И.Р. Роль и место Токсикологического центра Федерального медико-биологического агентства в системе медицинского сопровождения особо опасных химических производств. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2007;1(19):5–10. [Rogozhnikov V.A., Bolotnikov A.I., Sarmanaev S.Kh., Akhmetov I.R. The role and place of the Toxicological center of the Federal Medical and Biological Agency in the system of medical support of especially dangerous chemical industries. *Medicine of extreme situations*. 2007;1(19):5–10. (in Russian)]
  36. Простакишин Г.П., Сарманаев С.Х., Аветисов Г.М. Основные недостатки и нерешенные вопросы ликвидации медико-санитарных последствий химических чрезвычайных ситуаций. *Медицина катастроф*. 2020;4:28–32. [Prostakishin G.P., Sarmanaev S.Kh., Avetisov G.M. The main shortcomings and unresolved issues of eliminating the medical and sanitary consequences of chemical emergencies. *Medicine of catastrophes*. 2020;4:28–32. (in Russian)]
  37. Paul E. Grundlagen und Erfolge der Chemotherapie, Lpz., 1911.
  38. Langley J. The autonomic nervous system, Cambridge, 1921 (рус. пер., М.–Л., 1925).
  39. Lefkowitz R.J. G protein-coupled receptor kinase 5 regulates airway responses induced by muscarinic receptor activation. *American Journal of Physiology — Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2004;286(2):L312–L319. DOI: 10.1152/ajplung.00255.2003
  40. Stephen P H Alexander et al. The concise guide to pharmacology 2019/20: G protein-coupled receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2019;176(1):S21–S141. DOI: 10.1111/bph.14748
  41. Pyne N.J., Pyne S. Receptor tyrosine kinase-G-protein-coupled receptor signalling platforms: out of the shadow? *Trends Pharmacol. Sci.* 2011;32(8):443–450.
  42. U.S. Alcohole Prohibition Law (1919–1933).
  43. Harger R.N. «Debunking» the drunkometer. *Am. J. Police Sci.* 1950;40(4):497–506.
  44. Сидорин Г.И., Фролова А.Д., Луковникова Л.В., Дьякова Л.И., Сходкина Н.И. Идеи Н.В. Лазарева и его школы в развитии современной токсикологии. *Психофармакол. биол. наркол.* 2005;5(4):1101–1107. [Sidorin G.I., Frolova A.D., Lukovnikova L.V., Dyakova L.I., Skhodkina N.I. The ideas of N.V. Lazarev and his school in the development of modern toxicology. *Psychopharmacol. biol. narcol.* 2005;5(4):1101–1107. (in Russian)]
  45. Софронов Г.А., Халимов Ю.Ш., Матвеев С.Ю., Кузьмич В.Г., Фомичев А.В. Клиническая токсикология в Академии: вчера, сегодня, завтра. *Военно-медицинский журнал*. 2013;12:39–45. [Sofronov G.A., Khalimov Yu.Sh., Matveev S.Yu., Kuzmich V.G., Fomichev A.V. Clinical toxicology at the Academy: yesterday, today, tomorrow. *Military Medical Journal*. 2013;12:39–45. (in Russian)]
  46. FDA. “Elixir Sulfanilamide” Available at <http://www.fda.gov/cder/about/history/Graphics/sulfanilamideLrg.jpg> (accessed December 2020).
  47. Частная патология и терапия поражений боевыми отравляющими веществами. Руководство для врачей. Савицкий Н.Н., 1939:288. [Private pathology and therapy of lesions with military toxic substances A guide for doctors. Savitsky N.N., 1939:288. (in Russian)]
  48. Roe O. Clinical investigations of methyl alcohol poisoning with special reference to the pathogenesis and treatment of amblyopia. *Acta Medica Scandinavica*. 1943;113(6):558–608. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1943.tb09182.x
  49. Litchfield J.T., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1949;96(2):99–113.
  50. Lundy P.M., Raveh L., Amitai G. Development of the Bisquaternary Oxime HI-6 Toward Clinical Use in the Treatment of Organophosphate Nerve Agent Poisoning. *Toxicological Reviews*. 2006;25(4):231–243. DOI: 10.2165/00139709-200625040-00004
  51. Rothstein A. Functional implications of interactions of extracellular ions with ligands of the cell membrane. *Circulation*. 1962;26:1189–200. DOI: 10.1161/01.cir.26.5.1189
  52. Гольдфарб Ю.С., Кабанова С.А., Слепцов В.И., Петриков С.С., Остапенко Ю.Н., Пощверия М.М. Создание основ службы неотложной клинической токсикологии в России. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(3):468–483. [Goldfarb Yu.S., Kabanova S.A., Sleptsov V.I., Petrikov S.S., Ostapenko Yu.N., Potshveria M.M. Creating the foundations of the emergency clinical toxicology service in Russia. *Journal named after N.V. Sklifosovsky. Emergency medical care*. (In Russian)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-468-483
  53. Williams R.T. Detoxication mechanisms in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1963;4(2):234–254. DOI:10.1002/cpt196342234
  54. Kopelman H. et al. The Epping Jaundice. *Brit. Med.* 1966;1:514–516.
  55. Chowdhury U.K. et al., Groundwater arsenic contamination in Bangladesh and West Bengal, India. *Environmental Health Perspectives*. 2000;108(5):393–397. DOI:10.1289/ehp.00108393
  56. Руководство по обеспечению качества питьевой воды — четвертое издание (Четвертое издание руководства ВОЗ по обеспечению качества питьевой воды, Женева, 2011). [Guidelines for ensuring the quality of drinking water—fourth edition (Fourth edition of the WHO guidelines for ensuring the quality of drinking water, Geneva, 2011). (in Russian)]

Поступила 18.05.2021

**Информация об авторах**

Сарманаев Салават Хамитович (Sarmanaev Salavat Khamitovich) — д-р мед. наук, профессор, заместитель руководителя Токсикологического центра ФМБА России

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir Borisovich) — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва) МО России, генерал-майор медицинской службы

*Абашин В.Г.<sup>1</sup>, Симоненко В.Б.<sup>2</sup>, Дулин П.А.<sup>2</sup>*

## ПРЕДАНИЯ ВЫБОРГСКОЙ СТОРОНЫ

<sup>1</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

*В статье представлены данные и некоторые сведения (предания) по истории Военно-медицинской академии, исторической топонимике Выборгской стороны, история зданий и ведущих сотрудников.*

**Ключевые слова:** Медико-хирургическая академия; Военно-медицинская академия; исторические факты и предания.

**Для цитирования:** Абашин В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Предания Выборгской стороны. *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):569–575. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-569-575>

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

*Abashin V.G.<sup>1</sup>, Simonenko V.B.<sup>2</sup>, Dulin P.A.<sup>2</sup>*

## LEGENDS OF THE VYBORG SIDE

<sup>1</sup>Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

*The article presents data and some information (legends) on the history of the Military Medical Academy, the historical toponymy of the Vyborg side, the history of buildings and leading experts.*

**Keywords:** Medical and Surgical Academy; Military Medical Academy; historical facts and legends.

**For citation:** Abashin V.G., Simonenko V.B., Dulin P.A. Legends of the Vyborg Side. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):569–575. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-569-575>

**For correspondence:** Viktor G. Abashin — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: avg-56@list.ru

Received 05.06.2021

Сейчас трудно представить, но своему территориальному, градостроительному и культурному развитию Выборгская сторона во многом обязана военной медицине и Медико-хирургической — Военно-медицинской академии.

Выборгская сторона до 1703 г. — это две чухонские деревни (Aikia и Agiska), луга и болота (Куликово поле), мортирный полигон шведской крепости Ниеншанц [2, 3, 4, 6].

Начальной точкой градостроительства и развития Выборгской стороны стало возведение на правом берегу Большой Невы первых каменных зданий Сухопутного и Морского госпиталей (Невского фасада) по распоряжению Петра I и по проекту архитектора Доменико Трезини [5, 6, 9].

Более чем 300-летняя история госпитального дела на Выборгской стороне сохранила массу легенд, преданий и мифов. С исторической точки зрения нам важны предания — сюжеты, связанные с историей: историческими личностями, локальной топонимикой или мимолетными штрихами истории.

Предания — переходящий из уст в уста, от поколения к поколению рассказ о былом.

*С.И. Ожегов [1]*

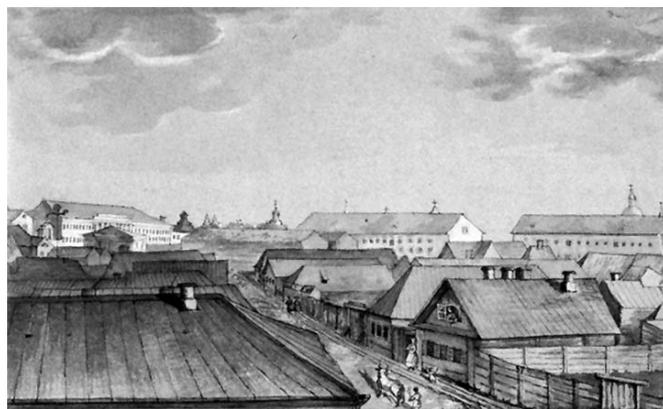
### **Госпитальная слобода — утраченная топонимика Выборгской стороны**

С момента начала работы военных госпиталей в восточной части Выборгской стороны слева и справа от Сухопутного и Морского госпиталей сформировались соответственно Сухопутная слобода и Морская слобода. К 1717 г. на месте Сухопутной слободы (вероятно, как более крупной) возникла Госпитальная слобода, в которой жили лекари и обслуживающий персонал генеральных Сухопутного и Адмиралтейского госпиталей.

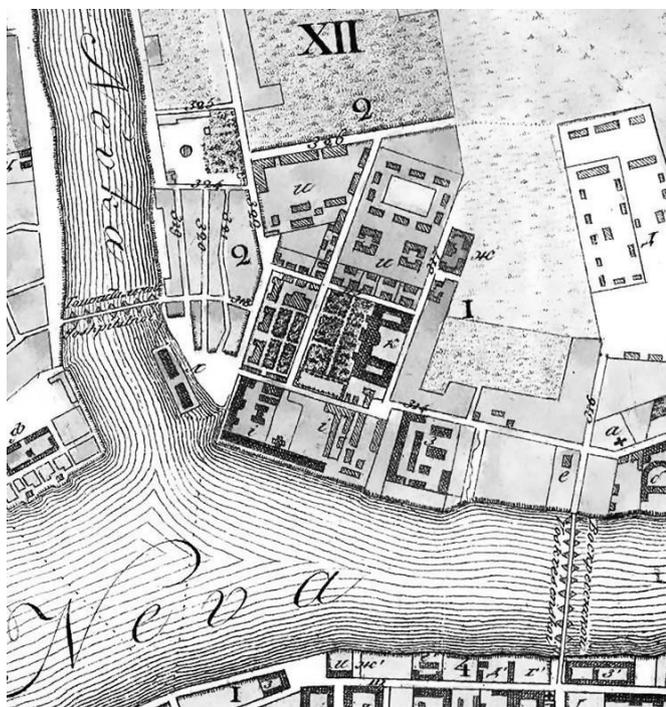
В северной части слободы к 1790-м гг. сформировались улицы: 1-я, 2-я и 3-я Слободка Сухопутной госпитали. В 1821–1822 гг., с появлением Новой улицы (совр. Финляндский проспект), они были переименованы в 1-ю, 2-ю и 3-ю Госпитальные улицы, отходившие от нее в обе стороны. Новая улица начиналась от наплывного моста, соединявшего Петроградскую и Выборгскую стороны. С 1784 г. мост назывался Выборгским. Какой-то период времени мост называли Госпитальным. Современное название Сампсониевский он получил в 1822 г.



*Перспектива 1-й Госпитальной улицы в сторону военного Сухопутного госпиталя на Выборгской стороне. Фосс А. 1842 г.*



*Вид 1-й Госпитальной улицы у пересечения с Ново-Сампсониевским проспектом на Выборгской стороне. Фосс А., 1844 г.<sup>1</sup>*



*Госпитальный мост на картах Санкт-Петербурга 1830-х гг. План Петербурга 1834 г.*

Понятие «Госпитальной слободы» сохранилось до 1858 г., когда Госпитальные улицы были переименованы в Саратовскую, Астраханскую и Оренбургскую улицы соответственно.

В 1849 г. Новая улица стала Ново-Сампсониевским проспектом — по названию Большого Сампсониевского проспекта, от которого она отходила.

14.07.1859 г. многие улицы Выборгской стороны получили наименования по городам Великого княжества Финляндского. Ново-Сампсониевский проспект был переименован в Финляндский проспект.

### Аллея Миниха

Впервые лиственная аллея была отмечена на картах Санкт-Петербурга в 1837 г. Она планировалась, как Сред-

ний проспект Выборгской стороны и вошла в первый проект «Комиссии о Санкт-Петербургском строении». Комиссия стала первой государственной градостроительной организацией в России. Она была учреждена после пожаров 1736–1737 гг. в Морской слободе (Адмиралтейская часть). Комиссию возглавил генерал-фельдцейхмейстер граф Бурхард Кристоф фон Мюнних<sup>1</sup>, членами ее являлись Н.Ф. Головин, М.Г. Головкин, А.Л. Нарышкин, Ф.И. Соймонов, И.Я. Шумахер и др.

В архитектурную группу вошли главный архитектор Петр Михайлович Еропкин и его помощники — архитекторы Михаил Григорьевич Земцов и Иван Кузьмич Коробов.

Лиственная аллея фельдмаршала Миниха (или Средний проспект) начиналась от береговой линии внутренних бассейнов напротив нестроенного церковного корпуса госпиталей и уходила на север. На картах 1861 г. она обозначена как внутренняя улица (центральная аллея) Ботанического сада академии. Аллея заканчивалась у Боткинской улицы (бывш. Самарской ул., Офицерской ул.). Далее начиналась «Мертвая аллея».



*«Мертвая аллея». «По академической легенде тополя на этой аллее были высажены по указанию Миниха при разметке территории Медико-хирургической академии».*

*Фото и текст из выпускного альбома Михаила Георгиевича Лаврова. Военно-медицинская академия РККА им. С.М. Кирова. 1935 г. Уточнение: во времена Б.-К. фон Мюнниха Медико-хирургической академии еще не было.*

<sup>1</sup> История России в живописи. Часть 3. <http://vk.com/albums-9>.

<sup>2</sup> Христофор Антонович Миних (09.05.1683, Нойенхунторф, Ольденбург — 16.10.1767, Санкт-Петербург).

Аллея Миниха существует и в настоящее время. Это центральная аллея парка академии (от Арабского домика до бывшего жилого дома Михайловской больницы баронета Виллие) и улицы Доктора Короткова.

### Архитектор Джованни Антонио Порто

«В анатомическом музее [Академии] хранится спиртовой препарат кожи лица [голова] с инъекрованными сосудами. По преданию, это лицо повесившегося архитектора, строившего академические здания» [6].

Проект строительства главного здания Медико-хирургической академии получил утверждение 18.12.1798 г., одновременно с указом Павла I о ее создании. Однако «имя автора остается [считается] неизвестным, а строительством здания руководил архитектор Антонио Порто» [7].

По одной из городских легенд, «в 1803 г. коллежского асессора Антонио Порто и его помощника обвинили в злоупотреблении и предали суду».

По другим данным, «...Антонио Порто, до 1809 года служивший в Монетном департаменте... с женой Ульяной Карловной уехал в Смоленскую губернию, где купил сельцо Туренское и, совершенно обрусев, получил дворянство и стал местным помещиком. К 1824 году относится последнее о нем упоминание» [8].

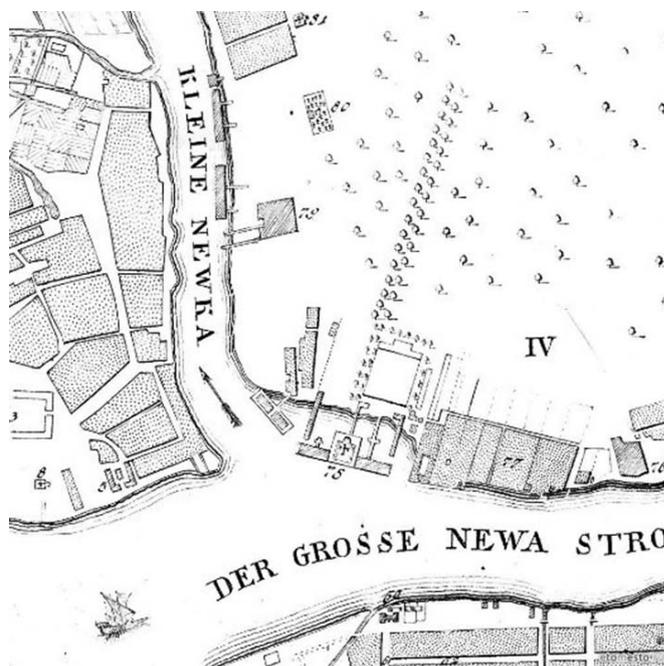
Чей же «спиртовой препарат» хранился в музее? Может быть, это была голова казненного Петром I любовника Екатерины Виллима Монса?..

### Император Павел I и лейб-медик Яков Васильевич Виллие

*Знакомство.* В Петербурге «случилось происшествие, быстро продвинувшее его [Я.В. Виллие] на общественную деятельность. Тогда жил в Петербурге посланником от датского двора барон Блом [Отто фон Блом, Otto Lehnsgraf von Blome auf Heiligenstedten, граф с 1819 г.], пользовавшийся искреннею дружбою императора Павла Петровича».

Барон Блом страдал рубцовыми стриктурами уретры с образованием множественных свищей. Однажды вследствие сужения уретры случилась острая задержка мочи. Мочевой пузырь «достиг невероятного объема и грозил разорваться. Тщетно лейб-медики Роджерсон [Джон Сэмюэль Роджерсон, Иван Самойлович Роджерсон, англ. John Samuel Rogerson; 1741–1823] и Бек [Иван (Иоганн) Филиппович Бек; 20.05.1735, Рига — 02.09.1811, Санкт-Петербург] истощали усилия провести катетер: он не проходил, причиняя только новые страдания».

Для консультации (для наложения эпицистостомы) призвали военного хирурга Я.В. Виллие. Однако он просит временно отложить операцию: «С этими словами он бежит с катетером в руках к ювелиру, заставляет его обрезать конец катетера и закруглить его, а внутрь вставить стержень с острым концом, в роде троакара. Через два часа он возвратился к пациенту с импровизированным инструментом, проведя катетер до сужения, а самое сужение проколол вновь придуманным троакаром и — больной был спасен. Сделанная операция,



План императорского столичного города Санкт-Петербурга 1737 г. Первый из известных печатных планов Санкт-Петербурга, составленных на основании топографической съемки, проводившейся Петербургской академией наук. Съемки проходили с 1729 по 1737 г.

дав проход катетеру, не только устранила всякую опасность, но и послужила к полному излечению свищевых ходов».

Известие об этой операции тотчас же доведено до сведения императора Павла Петровича и он пожелал видеть молодого хирурга, которого и представили ему Роджерсон и Бек. «Вы спасли жизнь искреннему моему другу, — сказал Император Якову Васильевичу на этой первой аудиенции. — И я надеюсь не остаться у вас в долгу. А для первого знакомства я прошу вас сопутствовать мне в моем путешествии».

«Император собирался ехать в Казань, куда и Виллие сопутствовал ему. Он был в тот же день (25 февраля 1798 года) по именному повелению назначен придворным оператором, а на другой день произведен в надворные советники» [6, 11].

*Император и оператор.* «...Лекарь Виллие, находившийся при великом князе Александре Павловиче, был ошибкою завезен ямщиком на ночлег в избу, где уже находился император Павел, собиравшийся лечь в постель. В дорожном платье входит Виллие... Можно представить удивление Павла Петровича и страх, овладевший Виллием. Но все случилось в добрый час. Император спрашивает его, каким образом он к нему попал. Тот извиняется и ссылается на ямщика, который сказал ему, что тут отведена ему квартира. Посылают за ямщиком. На вопрос императора ямщик отвечает, что Виллие сказал про себя, что он анператор. „Врешь дурак <так>, — смеясь сказал ему Павел Петрович, — император я, а он оператор“. „Извините, батюшка, — сказал ямщик, кланяясь царю в ноги. — я не знал, что вас двое“» [6, 11].

## Предание о сохранении мощей преподобного Александра Свирского

Александр Свирский (в миру Амос; 1448, деревня Мандера, Обонежская пятина — 30.08.1533, Александро-Свирский монастырь) — православный святой, почитаемый в лике преподобных, игумен.

Существует несколько версий сохранения мощей Александра Свирского в музее (хранилищах) кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии.

22.10.1918 г. при приеме на учет богослужебного имущества Александро-Свирского монастыря «в литой раке, весящей более 20 пудов серебра, вместо нетленных мощей Александра Свирского была обнаружена восковая кукла».

19.12.1918 г. президиум исполкома Северной области поручил наркому здравоохранения создать врачебную комиссию со специалистом-химиком для исследования мощей. Комиссия была создана и установила, что мощи Александра Свирского не «восковая кукла и не скелет в тапочках», а нетленная человеческая плоть [10].

В 1919 г. мощи проходили экспертизу в судебно-медицинском подотделе при Обуховской больнице и на кафедре нормальной анатомии Военно-медицинской академии, подтвердивших «мумифицированное тело».

По преданию, после исследований и на фоне проводимой в стране кампании по ликвидации мощей последовал доклад начальника кафедры и президента академии Владимира Николаевича Тонкова об их кремации.

Однако в анатомическом музее ВМА (старейшем в России) долгие годы хранился незарегистрированный экспонат — «мумифицированное тело неизвестного мужчины». До 1954 г. академик В.Н. Тонков обеспечивал сохранность и надежную защиту мощей Александра Свирского. После его кончины и до конца XX века это делали сотрудники кафедры.

После передачи мощей преподобного Александра Свирского церкви и по благословению митрополита



В центре — начальник кафедры Тонков Владимир Николаевич, слева от начальника д-р мед. наук Николай Вениаминович Вухрев, справа с краю Долго-Сабуров Борис Алексеевич (впоследствии возглавлял кафедру нормальной анатомии в ВММА), сверху второй справа — Быстров Алексей Петрович (преподавал на кафедре нормальной анатомии ВММА).

Фотография примерно середины 1920-х гг.

Санкт-Петербургского и Ладожского Владимира 30.07.1998 г. святыня была открыта для поклонения православному народу в Александро-Свирском монастыре на р. Свирь.

## «Существуют три вида лжи: ложь, наглая ложь и статистика»

По преданию, проводя одну из экспедиций на Черном море и отвечая на вопрос своих студентов о медицинской статистике, Евгений Никанорович Павловский<sup>3</sup> предложил им сравнить число белых панамок на городском пляже и число случаев заболевания дизентерией за несколько дней. К удивлению студентов, графики совпали. Получалось, что заболеваемость дизентерией зависела от числа головных уборов.

Тогда Е.Н. Павловский предложил наложить на имеющиеся графики еще один — график температуры воды. Все три графика совпали.

Следовательно, не белые панамки, а температура определяла динамику заражения дизентерией и число головных уборов. Таким образом, правильно сформулированная задача определяет правильную интерпретацию получаемого статистического ответа.

## Клиники горловых, носовых и ушных болезней

При Владимире Игнатьевиче Воячке была произведена капитальная перестройка здания клиники (постройки 1902 г.). После реконструкции здание стало «трехэтажным с большой общеакадемической аудиторией, большой сурдокамерой и вестибулярной лабораторией, которая имела центрифугу диаметром 4 м и качели К.Л. Хилова».

По преданию, реконструкции предшествовал жизненный случай. В.И. Воячек оперировал арабского шейха, пожелавшего отблагодарить хирурга. Принять деньги В.И. Воячек не мог, но и отказать шейху было нельзя. Было решено представить это как «благотворительное пожертвование» на развитие клиники. Что и было сделано. Здание перестроили.

## Дом Воячка

В.И. Воячек жил рядом со своей клиникой, в доме № 1 (3), кв. 2 по ул. Клинической. Академик был почтенного возраста (1876–1971), но до последних дней на работу ходил в генеральской форме. Его всегда сопровождала экономка. Когда мимо генерал-лейтенанта В.И. Воячка проходил строй слушателей, раздавалась команда «Смирно!». Сам Владимир Игнатьевич ответить уже не мог, но за него команду «Вольно!» подавала экономка...

## Качели Хилова

Герман Степанович Титов стал вторым космонавтом в СССР. Его полет длился 1 сутки 1 час и 18 мин. В течение полета Г.С. Титов докладывал, что чувствует себя хорошо, однако на самом деле испытывал дискомфорт,

<sup>3</sup> Евгений Никанорович Павловский (1884–1965) — зоолог, энтомолог, создатель советской школы паразитологии, генерал-лейтенант медицинской службы (1943), начальник кафедры биологии и паразитологии академии.



*Клиники горловых, носовых и ушных болезней (на момент открытия)*

тошноту и головную боль. Причинами ухудшения состояния многие считали длительную невесомость, неизвестное космическое излучение и др.

По преданию, на каком-то этапе предварительных исследований «старик» В.И. Воячек от молодых ученых был задан «колкий» вопрос, что он думает о причинах состояния Г.С. Титова. Ответ академика был короткий, но емкий: «Вы плохо знаете мои работы. Посмотрите статьи от 1917 г. об ускорении Кориолиса».

В августе 1961 г. проф. В.И. Воячек и проф. К.Л. Хиллов были приглашены в Москву на совещание, где делалась попытка объяснения причины укачивания Г.С. Титова. На этом совещании проф. В.И. Воячек и проф. К.Л. Хиллов высказали предположение, что причиной укачивания космонавта в условиях орбитального полета является ускорение Кориолиса (вызывает раздражение всех трех полукружных каналов и дает большой активационный эффект). Позже в академии было проведено несколько серий исследований. Моделирование у животных и человека кумуляции ускорений Кориолиса подтвердило правильность предположений о причине возникновения укачивания у Г.С. Титова. Результатом исследований стало обязательное обследование космонавтов на качелях Хилова (качели с площадкой, сохраняющей при раскачивании горизонтальное положение).

### **Традиции выпускного курса**

Во многих учебных заведениях существуют многолетние традиции выпускного курса. Есть они и у слушателей Военно-медицинской академии.

Самой старой является традиция (истоки ее неизвестны) выпускников IV (морского) факультета. В день выпуска они драили до блеска «бюст» символа медицины богини Гигиены — скульптуры-фонтана работы скульптора Давида Ивановича Иенсена и архитектора Андрея Ивановича Штакеншнейдера, установленного в 1872–1873 гг.

Позднее появилась традиция начищать до блеска ботинки С.П. Боткину на его памятнике (скульптор Владимир Александрович Беклемишев) перед Михайловской



*Кафедра и клиника оториноларингологии после реконструкции*

больницей баронета Виллие (кафедра военно-полевой хирургии). В настоящее время это исполняют(ли) выпускники II (сухопутного) факультета. III факультету (авиационной и космической медицины) отводится честь начищать пуговицы сюртука С.П. Боткина. Истоки этой традиции известны. И они относятся опять-таки к морякам.

Была весна 1976 г. В этот год заканчивался казарменный период (3 года) последнего «слушательского набора» (далее были уже «курсанты»). Майским утром строй 3-го курса IV факультета проходил мимо памятника С.П. Боткину. В строю прозвучал вопрос [автор вопроса — 10-й взвод]: «6-й курс, покидая академию, чистит Гигиену. А мы, покидая казарму?». Тут же прозвучал короткий ответ [автор ответа — 9-й взвод]: «Ботинки Боткину».

На следующее утро ботинки сияли, а заодно и пуговицы сюртука...

Но эта традиция на IV факультете не прижилась.

### **Часовня у анатомии — церковь Николая Чудотворца**

По преданию, часовня (1872 г.) при Военном клиническом госпитале до какого-то времени не была разрушена в 1920–30-х гг. на фоне борьбы с религией благодаря В.И. Ленину. Часовню он посетил с Н.К. Крупской во время гражданской панихиды по умершему от сыпного тифа Марку Елизарову (мужу сестры В.И. Ленина Анны Ильиничны). Марк Тимофеевич Елизаров умер 10.03.1919 г. в клинике инфекционных болезней академии (в честь М.Т. Елизарова названы станция метро «Елизаровская» в Ленинграде и несколько улиц по всей стране). Однако это не спасло часовню в последующем.

### **Исторические символы кафедры акушерства и гинекологии К.Ф. Славянского — кафедры и клиники акушерства и гинекологии им. А.Я. Красовского**

Статуя Афины была привезена профессором Кронидом Федоровичем Славянским из-за границы и установ-



Часовня у анатомии — Никольская часовня для отпеваний — церковь Николая Чудотворца»



Статуя Афины Паллады.

Фото конца 1950-х гг.



«*Lenis Lucina, tuere matres, Rite maturos aperire partus*». «Кроткая Люцина, охраняй материнское чрево, правильно и своевременно помоги родить» (подстрочный перевод авторов).

Фото конца 1950-х гг. Надпись была утеряна при реконструкции здания в 1984 г. Текст надписи был восстановлен в 2003–2004 гг.

лена при открытии вновь построенного здания клиники акушерства и гинекологии в 1885 г.

В греческой мифологии Афина (у римлян Минерва) — дочь Зевса, родившаяся из головы своего отца в полной одежде война с копьем в руке и с железным шлемом на голове.

По преданию, Сфинкс на шлеме Афины был восстановлен (вылеплен) в послевоенные годы профессором кафедры (впоследствии ее начальником) полковником медицинской службы Всеволодом Андреевичем Струковым. Этого Сфинкса на кафедре ласково называли «мышка».

#### «*Lenis Lucina, tuere matres, Rite maturos aperire partus*»

История появления этой надписи на парадной мраморной лестнице клиники неизвестна. Данное выражение приписывается Гиппократу. Однако в несколько измененном виде это выражение есть и в сочинениях Горация<sup>4</sup> (фрагмент сочинения *Carmen Saeculare* — «Юбилейный гимн»).

«*Rite maturos aperire partus  
lenis, Pithyia, tuere matres,  
sive tu Lucina probas vocari  
seu Genitalis*»

«Ты, что в срок рожать помогаешь женам,  
Будь защитой им, Илифия, кроткой,  
Пусть Луциной ты предпочла бы зваться,  
Пусть Генитальной»

Сапфическая строфа.

Пер. Н.С. Гинцбурга

Римская богиня Люцина считается родовспомогательницей, покровительницей брака и охранительницей женщин. Часто ее отождествляют с Юноной. В греческой мифологии ей соответствует Илифия.

В Риме замужние женщины ежегодно 1 марта отмечали женский праздник — матроналии в честь Юноны-Люцины.

Сколько еще интересных исторических эпизодов, преданий и фактов хранит наша академия!

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ожегов С.И. Толковый словарь русского языка [Текст]: 10000 слов, терминов и выражений: [новое издание]. Сергей Иванович Ожегов; под общ. ред. Л.И. Скворцова. 28-е изд., перераб. М.: Мир и образование, 2015. 1375, [1] с.: портр. [Ozhegov S.I. Explanatory dictionary of the Russian language [Text]: 10000 words, terms and expressions: [new edition]. Sergey Ivanovich Ozhegov; under the general editorship of L.I. Skvortsov. 28th ed., reprint. M.: Mir i obrazovanie, 2015. 1375, [1] p.: portr. (in Russian)]
2. Бахтияров А.А. Брюхо Петербурга: общественно-физиологические очерки. Изд. Ф. Павленкова. Типография Товарищества «Общественная польза». 1888. 316 с. [Bakhtiarov A.A. The Belly of St. Petersburg: Socio-physiological essays. Ed. by F. Pavlenkova. Printing house of the Partnership «Public benefit». 1888. 316 p. (in Russian)]

<sup>4</sup> Квинт Гораций Флакк (лат. Quintus Horatius Flaccus), часто просто Гораций. Древнеримский поэт «золотого века» римской литературы.

3. Бахтияров А.А. Брюхо Петербурга: Очерки столич. жизни. А.А. Бахтияров. [Вступ. ст. и коммент. Ф.М. Лурье]. СПб.: РИА «Ферт», 1994:221. [Bakhtiarov A.A. The belly of St. Petersburg: Essays of the capital life. A.A. Bakhtiarov. [Introduction and commentary by F.M. Lurie]. St. Petersburg: RIA «Firth», 1994:221. (in Russian)]
4. Приамурский Г.Г. «В Полострово на воды и развлечения...». ООО «Белое и черное», Санкт-Петербург, 1996:16–30. [Priamursky G.G. «In Polyustrovo on water and entertainment...». LLC «White and black», St. Petersburg, 1996:16–30. (in Russian)]
5. Кепсу С. Петербург до Петербурга. История устья Невы до основания города Петра. СПб.: Издательство «Европейский дом», 2000:128. [Kepsu S. St. Petersburg to St. Petersburg. The history of the mouth of the Neva River before the founding of the city of Peter. St. Petersburg, Publishing House «European House». 2000:128. (in Russian)]
6. Ивановский Н.П. (ред.). История Императорской Военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет, 1798–1898. СПб., 1898. 1186 с. [Ivanovsky N.P. (ed.). The history of the Imperial Military Medical (former Medical-surgical) Academy for one hundred years, 1798–1898. St. Petersburg. 1898. 1186 p. (in Russian)]
7. Пунин А.Л. Архитектура Петербурга середины и второй половины XIX века. Том 3: 1860–1890-е годы. СПб.: Крига, 2019:297. [Punin A.L., the Architecture of St. Petersburg in the middle and the second half of the nineteenth century. Volume 3: 1860–1890 years. St. Petersburg, Kriga, 2019:297. (in Russian)]
8. Антонов В.В. Петербург: вы это знали? Личности, события, архитектура. Москва: Центрполиграф, 2012. ISBN 978-5-227-03759-6. [Antonov V.V. Petersburg: did you know that? Personalities, Events, Architecture. Moscow, Tsentrpoligraf, 2012. ISBN 978-5-227-03759-6. (in Russian)]. [http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=4570112](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=4570112).
9. 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)]
10. Отчет VIII-го отдела Народного комиссариата юстиции Съезду Советов. Отрывки из журнала «Революция и церковь», 1920;9–12:70–82. [Report of the VIII Department of the People's Commissariat of Justice to the Congress of Soviets. Excerpts from the journal «Revolution and the Church». 1920;9–12:70–82. (in Russian)]
11. Михайловская клиническая больница баронета Виллие (Петербург). Отчет по устройству Михайловской клинической больницы баронета Виллие, с биографическими сведениями об учредителе этой больницы. Санкт-Петербург. В типографии Якова Трея, Разъезжая, № 51/53. 1873. 181 стр., 1 портр. [Mikhailovskaya Clinical Hospital of Baronet Willie (St. Petersburg). Report on the organization of the Mikhailovsky Clinical Hospital of Baronet Villier, with biographical information about the founder of this hospital. St. Petersburg. In the printing house of Yakov Trey, Traveling, № 51/53. 1873. 181 pages, 1 portr. (in Russian)]

Поступила 05.06.2021

#### **Информация об авторах**

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Victor Grigoryevich) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir Borisovich) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний ВМА имени С.М. Кирова (филиал, г. Москва)

Дулин Петр Алексеевич (Dulin Pyotr Alekseevich) — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний ВМА имени С.М. Кирова (филиал, г. Москва)

© КОМАРОВ Р.Н., КУЗНЕЦОВ Н.А., 2021

Комаров Р.Н., Кузнецов Н.А.

**175 ЛЕТ КАФЕДРЕ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ХИРУРГИИ И КЛИНИКЕ  
ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ХИРУРГИИ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА  
(СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА)**

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

*В 1846 г. была создана клиника факультетской хирургии медицинского факультета Московского университета. Важную роль в ее становлении и дальнейшем развитии сыграли видные хирурги, руководившие этой клиникой в различное время (Ф.И.Иноземцев, В.А. Басов, Н.В. Склифосовский, А.А. Бобров, Н.Н. Бурденко и др.). Вклад каждого из них подробно освещается в данной статье.*

Ключевые слова: кафедра факультетской хирургии; клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко; история.

*Для цитирования:* Комаров Р.Н., Кузнецов Н.А. 175 лет кафедре факультетской хирургии и клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета). *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):576–582. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-576-582>*Для корреспонденции:* Комаров Роман Николаевич — д-р мед. наук., проф.; e-mail: komarovroman@rambler.ru

Komarov R.N., Kuznetsov N.A.

**175 YEARS OF THE FACULTY SURGERY DEPARTMENT AND N.N. BURDENKO FACULTY SURGERY  
CLINIC OF THE I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY  
(SECHENOV UNIVERSITY)**

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

*In 1846, the faculty surgery clinic of the Medical Faculty of Moscow University was established. An important role in its formation and further development was played by prominent surgeons who managed this clinic at various times (F.I. Inozemtsev, V.A. Basov, N.V. Sklifosovsky, A.A. Bobrov, N.N. Burdenko etc.). The contribution of all mentioned before is covered in detail in this article.*

Keywords: Faculty Surgery Department; N.N. Burdenko Faculty Surgery Clinic; history.

*For citation:* Komarov R.N., Kuznetsov N.A. 175 years of the Faculty Surgery Department and N.N. Burdenko Faculty Surgery Clinic of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(9–10):576–582. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-576-582>*For correspondence:* Komarov Roman Nikolayevich — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: komarovroman@rambler.ru*Conflict of interests.* The authors declare no conflict of interests.*Acknowledgments.* The study had no sponsorship.

Received 16.07.2021

В 1846 г. известный профессор Федор Иванович Иноземцев предложил провести реорганизацию преподавания хирургии на медицинском факультете Московского университета. В помещении бывшего московского отделения Медико-хирургической академии на Рождественке 26 сентября 1846 г. была открыта клиника факультетской хирургии Московского университета (с 1930 г. — Первого Московского медицинского института, с 1955 г. — Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, с 2010 г. — Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, с 2013 г. — Сеченовского Университета).

Ф.И. Иноземцев существенно модернизировал преподавание хирургии. Он составил новую программу занятий в клинике хирургических болезней, которая сохранялась на протяжении всего XIX и начала XX столетия.

В клинике факультетской хирургии Ф.И. Иноземцев впервые в России провел операцию под эфирным наркозом. Он уделял равное внимание как самой хирургиче-

ской операции, так и предоперационной подготовке и послеоперационному ведению больных, что способствовало улучшению результатов оперативных вмешательств. В собственном доме он организовал бесплатную «приемную» для бедных больных, где проводили их консультации с участием ассистентов и молодых врачей.

Ф.И. Иноземцев создал крупную медицинскую школу, из которой вышли такие выдающиеся представители отечественной медицины, как И.М. Сеченов, С.П. Боткин, Н.В. Склифосовский и др.

В 1859 г. Ф.И. Иноземцев вышел в отставку.

В 1860 г. заведующим кафедрой и директором клиники факультетской



**Федор Иванович Иноземцев  
(1802–1869)**

хирургии стал Василий Александрович Басов, возглавлявший ее на протяжении 20 лет до своей кончины.

В.А. Басов провел первую в России операцию трахеотомии, разработал и успешно осуществил в мировой науке в эксперименте на собаках операцию по наложению желудочной фистулы. Ему также принадлежит приоритет в лечении костных переломов (в частности, с погружением поврежденного локтевого сустава в ящик, наполненный алебастром). В.А. Басов провел много операций по удалению опухолей шеи, пластических операций на лице, совершил удачную пересадку роговицы у кролика. Хирургическая активность В.А. Басова ограничивалась существовавшей в то время опасностью септических послеоперационных осложнений. В.А. Басов стал новатором и в методике преподавания хирургии. На лекциях он демонстрировал муляжи, препараты, опыты на животных.

В 2012 г. в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова состоялась научно-практическая конференция, посвященная 200-летию со дня рождения В.А. Басова, в ходе которой были подчеркнуты его заслуги в изучении функций желудка, послужившие толчком к развитию желудочной хирургии.

В 1880 г. кафедру и клинику факультетской хирургии возглавил Николай Васильевич Склифосовский. Он был известен как крупный военно-полевой хирург, принимал участие в четырех войнах. Период заведывания кафедрой факультетской хирургии (1880–1893) оказался для него самым плодотворным в его работе как хирурга, преподавателя и общественного деятеля. Николай Васильевич стал последовательно внедрять в клиническую практику методы асептики и антисептики, что позволило существенно снизить послеоперационную летальность.

Н.В. Склифосовский начал проводить операции на щитовидной железе, выполнять экстирпацию гортани, гастростомию, герниопластику, костно-пластические операции, вошедшие во все мировые учебники хирургии под названием «русского замка», или «замка Склифосовского». Он воспитал плеяду блестящих хирургов и ученых, таких как А.А. Бобров, В.И. Добротворский, И.К. Спижарный, В.А. Красинцев и др.

Огромной заслугой Н.В. Склифосовского явилось строительство клинического городка на Девичьем поле. Основанием для этого послужило увеличение числа учащихся Московского университета. Начиная с 1881 г. медицинский факультет ежегодно выпускал около 200 врачей. Городская дума также просила расширить доступ в клиники жителям Москвы. По инициативе Н.В. Склифосовского медицинский факультет решил продать здания и землю на Рождественке, а на вырученные деньги построить новые клиники. В 1884 г. Городская дума безвозмездно передала университету на Девичьем поле участок земли размером около 100 000 кв. метров.

При разработке плана-проекта строительства клинического городка был учтен новейший отечественный и зарубежный опыт создания подобных заведений. Обладая огромным общественным авторитетом, Н.В. Склифосовский собрал крупные пожертвования на строительство.



*Василий Александрович Басов  
(1812–1880)*



*Николай Васильевич  
Склифосовский (1836–1904)*

Торжественная закладка сооружений клинического городка состоялась 22 сентября 1887 г. В 1890 г. была выстроена факультетская хирургическая клиника на 80 коек. В этом здании она размещалась до 1976 г.

В 1883 г. Н.В. Склифосовский стал одним из учредителей Русского хирургического общества и с 1883 по 1894 г. являлся его председателем. Он был также организатором и председателем первого Пироговского съезда врачей и первого Всероссийского съезда хирургов. В 2019 г. в клиническом городке Девичьего поля был установлен скульптурный монумент Н.В. Склифосовскому.

В 1893 г. Н.В. Склифосовский возглавил Императорский клинический институт великой княгини Елены Павловны в Санкт-Петербурге, руководителем кафедры и клиники факультетской хирургии стал Александр Алексеевич Бобров.

А.А. Бобров внес существенный вклад в развитие абдоминальной хирургии. Он значительно расширил объем операций на органах брюшной полости. Им был разработан закрытый способ операции при пузырьном эхинококкозе печени. Он отстаивал необходимость проведения аппендэктомии при остром аппендиците, предложил наложение гастроюнального анастомоза на выключенной петле тощей кишки, усовершенствовал метод герниопластики при паховой грыже, был одним из основоположников отечественной урологии. В то же время А.А. Бобров был основоположником консервативного направления в лечении костно-суставного туберкулеза.

Факультетская хирургическая клиника при А.А. Боброве стала инициатором разработки и внедрения в клиническую практику эндоскопических методов исследования — эзофагоскопии, цистоскопии, ректоскопии. Уже через год после открытия В.К. Рентгеном названных в его честь лучей в клинике был установлен рентгеновский аппарат.

А.А. Бобров увеличил число часов на преподавание хирургии в амбулатории, пристроив для этих целей специальное здание. Учениками А.А. Боброва были такие видные отечественные хирурги, как П.И. Дьяконов, А.В. Мартынов, Ф.А. Рейн, С.П. Федоров и др. При А.А. Боброве в клинике каждые 2 года издавались



*Александр Алексеевич Бобров  
(1850–1904)*



*Иван Павлович Алексинский  
(1871–1945)*



*Иван Константинович  
Спижарный (1857–1924)*

отчеты с анализом наблюдавшихся в клинике случаев тех или иных заболеваний.

Обширной была и общественная деятельность А.А. Боброва. В течение ряда лет он избирался председателем правления Общества русских врачей, был председателем Московского хирургического общества и одним из главных организаторов Общества российских хирургов и его всероссийских съездов, сыгравших важную роль в развитии отечественной хирургии. До 1946 г. клиника факультетской хирургии носила имя А.А. Боброва.

После смерти А.А. Боброва с 1904 по 1906 г. по поручению ученого совета медицинского факультета факультетской хирургической клиникой руководил Иван Павлович Алексинский.

В период с 1901 по 1903 г. И.П. Алексинский заведовал амбулаторным отделением клиники, читал курс лекций «Семиотика и диагностика хирургических болезней», руководил практическими занятиями студентов. В 1902 г. Алексинский стал заместителем директора клиники.

В 1906 г. кафедру и клинику факультетской хирургии возглавил Иван Константинович Спижарный. Он проводил операции на костях, суставах, сухожилиях; при лечении ложных суставов применял аутотрансплантацию костей. И.К. Спижарный впервые в России и мире предложил использовать при переломах трубчатых костей металлический штифт (метод внутрикостного остеосинтеза). И.К. Спижарный занимался изучением вопросов местной, спинномозговой и ректальной анестезии, в частности внутривенной анестезии по А. Биру. Он предложил свой метод мышечной пластики брюшной стенки при ее дефектах, разработал новый способ удаления языка.

В трудные годы Первой мировой и Гражданской войн И.К. Спижарному удавалось поддерживать работу клиники на достаточно высоком уровне. Постепенно обновлялись аппаратура и инструментарий, создавались оптимальные условия для работы эндоскопических и рентгеновских кабинетов, бактериологической и экспериментальной лабораторий.

И.К. Спижарный был председателем X съезда российских хирургов (1910), председателем Московского хирургического общества, заместителем председателя Общества российских хирургов, членом Пироговского общества. Несколько операций, проводимых и в настоящее время, названы его именем.

В 1924 г. заведующим кафедрой стал Николай Нилович Бурденко.

Его по праву можно считать основоположником отечественной нейрохирургии. Тогда же в клинике было открыто отделение, на базе которого были выполнены работы, посвященные повреждениям твердой мозговой оболочки, разработан оригинальный способ ее пластики, известный под его именем; опубликованы работы по диагностике опухолей мозга, проведены исследования травматического шока с участием физиологов, биохимиков и представителей других смежных специальностей. Совместно с Б.Н. Клосовским им была предложена операция бульботомии для лечения гиперкинетических расстройств.

Начиная с 1938 г. Н.Н. Бурденко, словно предчувствуя неизбежность войны, опубликовал работы о первичной хирургической обработке ран, первичном шве, объеме и характере хирургической помощи в войсковом районе, наркозе и анестезии в будущей войне.

В годы, предшествующие началу Великой Отечественной войны, Н.Н. Бурденко занимал ключевые позиции в медицине. Он был председателем ученого медицинского совета при Наркомздраве, главным консультантом Военно-санитарного управления, директором основанного им в 1934 г. Института нейрохирургии.

Перед началом Великой Отечественной войны Н.Н. Бурденко стал главным хирургом Красной армии. С этого времени основу его деятельности составляла военно-полевая хирургия. При участии Н.Н. Бурденко были подготовлены указания по военно-полевой хирургии, сформулирована и доведена до всех военно-медицинская доктрина, разработан ряд инструктивных документов, регламентирующих организацию и оказание хирургической помощи на фронтах войны. Генерал-полковник медицинской службы Н.Н. Бурденко часто выез-

жал на фронт, в полевые госпитали, осматривал военно-санитарные поезда.

Вместе с другими крупными учеными Николай Нилович добился организации Академии медицинских наук (АМН), разработал основные направления ее деятельности. На первой сессии АМН СССР Н.Н. Бурденко был избран ее президентом.

За период работы на кафедре факультетской хирургии под руководством Н.Н. Бурденко было защищено 20 докторских и 23 кандидатских диссертаций. Им было опубликовано 400 научных работ.

В ноябре 1946 г. Указом Президиума Верховного Совета СССР клинике факультетской хирургии Московского государственного университета было присвоено имя академика Н.Н. Бурденко.

Поскольку в годы Великой Отечественной войны Н.Н. Бурденко был чрезвычайно занят ответственной работой на посту главного хирурга Красной армии, с января 1942 г. заведование клиникой, превращенной в госпиталь, осуществлял профессор Всеволод Эрастович Салищев.

Он руководил клиникой и кафедрой факультетской хирургии до 1947 г. В годы Великой Отечественной войны в клинике факультетской хирургии для проведения испытаний новых методов лечения было выделено 50 хирургических коек. В 1943 г. кафедра факультетской хирургии за успехи в лечебной и научной работе получила переходящее Красное знамя. На торжественном собрании, на котором проходило вручение Красного знамени, присутствовал Н.Н. Бурденко. В 1947 г. кафедра факультетской хирургии вновь оказалась на первом месте, и Красное знамя, завоеванное в 1943 г., было закреплено за ней.

В 1947 г. заведующим кафедрой факультетской хирургии был назначен Николай Николаевич Еланский (1894–1964), профессор, генерал-лейтенант медицинской службы, одновременно являвшийся главным хирургом Советской армии.

Научные исследования Н.Н. Еланского в годы войны и после нее были посвящены преимущественно различным вопросам военно-полевой хирургии: разработке рациональной хирургической помощи во время крупных операций, методике хирургической обработки ран, первичному и вторичному шву, организации переливания крови, специализированной хирургической помощи во фронтовом районе, лечению и реабилитации легкораненых, лечению огнестрельных переломов костей и повреждений крупных суставов.

В послевоенные годы в факультетской хирургической клинике наряду с вопросами военно-полевой хирургии Н.Н. Еланский много внимания уделял абдоминальной, торакальной и сосудистой хирургии, совершенствованию методов лечения хирургической инфекции.

Под его руководством был разработан комплекс лечебных мероприятий, включающий использование гемодиализа при возникновении острой почечной недостаточности. Первый гемодиализ на отечественном аппарате «искусственная почка» в клиниках Девичьего поля



*Николай Нилович Бурденко  
(1876–1946)*



*Всеволод Эрастович Салищев  
(1886–1960)*

был проведен в 1960 г. Благодаря усилиям Н.Н. Еланского, в 1963 г. в клинике было открыто специализированное отделение острого гемодиализа (т.н. отделение «искусственная почка»), в котором на протяжении ряда лет оказывалась помощь пострадавшим. Это был один из первых центров гемодиализа в Советском Союзе для лечения больных с острой почечной недостаточностью. Под руководством Н.Н. Еланского сотрудниками клиники был детально изучен синдром длительного раздавливания мягких тканей.

В 1950 г. в клинике было открыто торакальное отделение и стали проводиться работы по изучению легочных нагноений, рака легкого. С 1947 г. начали выполняться операции на пищеводе по поводу рака и доброкачественных стриктур, а с 1961 г. — операции на сердце (по поводу митрального стеноза, констриктивного перикардита и др.). С приходом Н.Н. Еланского началось детальное изучение последствий резекций желудка. Разработка операции гастроэюноанастомоза позволила предотвратить развитие тяжелых постгастрорезекционных нарушений.

Организация в 1957 г. анестезиологического отделения, отделения реанимации и кабинета функциональной диагностики способствовала не только улучшению условий для научных исследований, но и снижению частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов.

После смерти Н.Н. Еланского заведующим кафедрой факультетской хирургии стал его ближайший ученик Михаил Ильич Кузин.

Одновременно с работой в клинике с 1966 по 1974 гг. он был ректором Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Ему удалось переоснастить институт новой аппаратурой, привлечь к работе на кафедрах талантливых ученых, усовершенствовать учебный процесс, расширить территорию института за счет передачи ему стадиона «Спартак», здания на ул. Россолимо и площадки для строительства нового здания ЦНИЛ. За период работы М.И. Кузина в должности ректора были построены 3 клиники и начато строительство центрального клинического корпуса, в который в 1976 г. переехала факультетская хирургическая клини-



*Николай Николаевич  
Еланский (1894–1964)*



*Михаил Ильич Кузин  
(1916–2009)*

ка им Н.Н. Бурденко. Количество коек в клинике возросло до 250, число операционных увеличилось до 7, были открыты полноценные специализированные отделения легочной, сосудистой, общей, онкологической и эндокринной хирургии. Кроме того, были созданы 2 отделения реанимации и интенсивной терапии для пациентов после чистых операций и пациентов с гнойными заболеваниями и сепсисом. В клинике была организована лаборатория анестезиологии, а гнойное отделение интенсивной терапии было усилено персоналом для проведения острого гемодиализа.

М.И. Кузин начал оперативное лечение миастении и опухолей вилочковой железы. За разработку и внедрение в клиническую практику различных видов ваготомии, позволивших улучшить результаты хирургического лечения больных язвенной болезнью, сотрудники факультетской хирургической клиники (П.М. Постолов, В.С. Помелов и Н.М. Кузин) в 1987 г. были удостоены звания лауреатов Государственной премии СССР.

Под руководством М.И. Кузина было подготовлено 42 доктора и более 60 кандидатов медицинских наук. Им было опубликовано более 500 научных статей и 20 монографий. Сотрудниками кафедры факультетской хирургии во главе с М.И. Кузиным в 1986 г. был подготовлен и издан учебник «Хирургические болезни», выдержавший затем еще 4 издания (в 1995, 2002, 2014, 2020 гг.).

М.И. Кузин в 1967 г. был избран членом-корреспондентом, а в 1975 г. — действительным членом АМН СССР. В течение 10 лет (1980–1990) Михаил Ильич состоял членом президиума академии. С 1976 по 1988 г. М.И. Кузин параллельно с работой на кафедре руководил Институтом хирургии им. А.В. Вишневого. На протяжении 20 лет он занимал должность главного хирурга Минздрава СССР. В течение 12 лет М.И. Кузин был председателем Общества хирургов Москвы и Московской области и длительное время — заместителем председателя правления Всесоюзного общества хирургов. М.И. Кузин был одним из организаторов и сопредседателем международного комитета и председателем советского комитета международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны», созданного в 1981 г. Работа

движения в 1985 г. была удостоена Нобелевской премии мира.

В 1991 г. М.И. Кузин перешел на должность консультанта, а руководство кафедрой факультетской хирургии принял Николай Михайлович Кузин (1951–2013), который возглавлял ее до 1998 г.

Основными направлениями научно-практической деятельности профессора Н.М. Кузина были хирургическая гастроэнтерология и онкология (нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, злокачественные новообразования пищевода, желудка, толстой и прямой кишки). Коллектив, возглавляемый Н.М. Кузиным, с середины 80-х гг. XX столетия был пионером в хирургическом лечении пациентов с морбидным ожирением. Осенью 1984 г. Н.М. Кузин первым в стране выполнил модифицированную им горизонтальную гастропластику — операцию формирования малого желудка синтетической фторлавансановой лентой-бандажом. Он также первым в стране выполнил в 1996 г. при морбидном ожирении из лапароскопического доступа операцию бандажирования желудка шведским регулируемым бандажом.

В клинике стали шире применяться лапароскопические вмешательства на органах брюшной полости (желудке, двенадцатиперстной кишке, желчевыводящих протоках). В сотрудничестве с лабораторией лазерной спектроскопии разрабатывалась методика фотодинамической терапии рака желудка, пищевода и бронхов.

Новое направление получила эндокринная хирургия. Была разработана методика магнитно-резонансной и компьютерно-томографической диагностики опухолей надпочечников и эндокринных опухолей поджелудочной железы, усовершенствована методика их хирургического лечения. Новые методы диагностики, внедренные в клиническую практику, позволили точнее и раньше диагностировать очаговые поражения печени, гемангиомы, эхинококковые и врожденные кисты. В клинике стали чаще проводить обширные резекции печени и поджелудочной железы по поводу опухолей.

Н.М. Кузин был автором более 300 научных работ, среди которых 5 монографий. Под его руководством защищено 6 докторских и 13 кандидатских диссертаций.

В 1999 г. заведующим кафедрой стал член-корр. РАМН Сергей Антимозович Дадвани (1950–2000).

Научная деятельность С.А. Дадвани была посвящена разработке неинвазивных методов диагностики хирургических заболеваний аорты и артерий нижних конечностей, лечению перитонита у больных с полиорганной недостаточностью, совершенствованию малоинвазивных методов лечения заболеваний органов брюшной полости.

Под руководством С.А. Дадвани, являвшегося с 1997 г. проректором по лечебной работе и директором клинического центра Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, была проведена модернизация лечебных, диагностических и лабораторных служб клинического городка. Сохраняя сложившиеся на кафедре традиции, С.А. Дадвани значительно расширил круг научных исследований, проводимых в клинике.



*Николай Михайлович Кузин  
(1951–2013)*



*Сергей Антимозович Дадвани  
(1950–2000)*



*Юрий Леонидович  
Шевченко*

Под его руководством был создан ряд новых подразделений (в частности, отделение малоинвазивной хирургии), широкое распространение получили лапароскопические операции на органах брюшной полости. Были усовершенствованы методы хирургического лечения больных с алиментарно-конституциональным ожирением, разработаны и внедрены в практику малоинвазивные методы диагностики и лечения кист печени (в том числе паразитарных), поджелудочной железы, селезенки, выполняемые под контролем ультразвукового исследования. Клиника добилась серьезных успехов в диагностике и лечении пациентов с синдромом Иценко–Кушинга.

Сергей Антимозович — автор более 150 научных работ. Под его руководством были защищены 2 докторских и 5 кандидатских диссертаций

С.А. Дадвани профессионально занимался автоспортом, являлся членом сборных СССР по ралли и кольцевым автогонкам.

С 2000 по 2005 г. кафедрой и клиникой факультетской хирургии руководил академик РАН и РАМН, генерал-полковник медицинской службы Юрий Леонидович Шевченко.

После его прихода на базе клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко был развернут Научно-исследовательский институт грудной хирургии, включавший торакальное отделение и вновь образованное отделение сердечно-сосудистой хирургии. После длительного перерыва в клинике были возобновлены оперативные вмешательства на сердце, в том числе с применением искусственного кровообращения. За цикл работ по гнойно-септической кардиохирургии Ю.Л. Шевченко был удостоен в 2000 г. Государственной премии Российской Федерации.

В 2002 г., благодаря усилиям Ю.Л. Шевченко, был создан Национальный медико-хирургический центр (НМХЦ) им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в состав которого вошли также члены коллегии Минздрава РФ, президиума РАН и РАМН. В том же году на базе НМХЦ им. Н.И. Пирогова была создана кафедра грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии. НМХЦ им. Н.И. Пирогова стал базой, на которой был развернут филиал кафедры факультет-

ской хирургии и где проходили обучение студенты 6-го курса. Будучи с 1999 по 2004 г. министром здравоохранения РФ, должность президента центра Ю.Л. Шевченко исполнял на общественных началах. В настоящее время он является президентом НМЦХ им. Н.И. Пирогова, президентом Российской ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. Кроме того, Ю.Л. Шевченко — доктор богословских наук, митрофорный протоиерей, ктитор госпитального храма Святителя Николая Чудотворца при Пироговском центре.

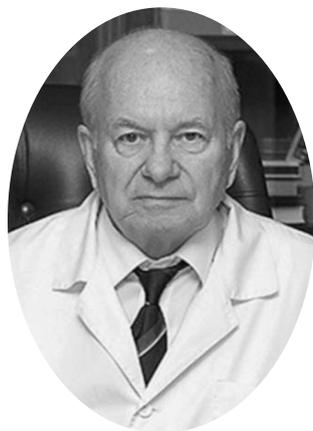
С 2006 по 2019 г. кафедрой факультетской хирургии и клиникой факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского руководил академик РАН Александр Федорович Черноусов.

Его приход ознаменовался углубленной разработкой и внедрением в клиническую практику оригинальных методов хирургического лечения злокачественных и доброкачественных заболеваний пищевода, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка, болезней оперированного желудка и пищевода, рефлюкс-эзофагита, нейромышечных заболеваний пищевода.

Под руководством А.Ф. Черноусова была создана отечественная научная школа по рациональному использованию достижений молекулярной биологии и регенераторной медицины в хирургической практике. В частности, разработана оригинальная панель молекулярно-генетических маркеров, пригодных для предоперационной диагностики раннего рака желудка и облигатных предраковых состояний, маркеров, коррелирующих с распространенностью опухолевого процесса, вероятностью метастазирования и эффективностью адъювантной химиотерапии; внедрена в хирургию иммуномодуляция репаративных процессов.

А.Ф. Черноусов — автор более 500 статей, опубликованных в отечественной и зарубежной печати, в том числе 29 монографий, учебников и учебных пособий. С сентября 2019 г. он является почетным профессором кафедры.

С сентября 2019 г. кафедрой факультетской хирургии и клиникой факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко



*Александр Федорович  
Черноусов*



*Роман Николаевич  
Комаров*

Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского руководит профессор Роман Николаевич Комаров.

Р.Н. Комаров проводит реконструктивные операции при опухолевых поражениях сердца и магистральных сосудов, активно внедряет гибридные методы хирургического лечения патологии сердца и сосудов. Ряд операций Р.Н. Комаров провел впервые в Российской Федерации (например, полную замену корня аорты модифицированным кондуитом, содержащим аутоперикардиальный клапан). Именно владение техникой операций в грудной и брюшной полостях позволяет Роману Николаевичу оперировать больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями этих локализаций. Впервые

в мировой хирургической практике им была выполнена сочетанная операция — одномоментная экстирпация пищевода с заменой его стеблем из большой кривизны желудка и протезирование митрального клапана (2021). Р.Н. Комаров впервые в мире выполнил пластику гомографтом при операции больного с саркомой правых отделов сердца (2021). Также впервые в мире он провел репротезирование митральным гомографтом в трикуспидальную позицию при тромбозе механического клапана, установленного в правые отделы.

Зона профессиональных интересов Р.Н. Комарова обширна и включает в себя онкологические операции, плановую абдоминальную хирургию, рентгенохирургию, аритмологию и другие области медицины. Он является автором более 300 научных публикаций, 6 монографий.

Завершая экскурс в историю, следует подчеркнуть, что кафедра и клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) являются старейшей хирургической школой в России, которая внесла и продолжает вносить огромный вклад в развитие хирургии в нашей стране.

Поступила 16.07.2021

#### **Информация об авторах**

Комаров Роман Николаевич (Komarov Roman Nikolayevich) — д-р мед. наук., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

## ВАДИМ СЕМЕНОВИЧ СМОЛЕНСКИЙ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



21 сентября 1921 г. родился один из самых ярких учеников А.Л. Мясникова, который возглавил госпитальную терапевтическую клинику и одноименную кафедру Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова после смерти своего учителя.

Вадим Семенович родился в Ереване, куда его мать, русскую женщину из Костромской губернии, отправил его отец, армянин Атабеков. Отец был революционером и познакомился с матерью, когда сидел в тюрьме, а мать была дочерью тюремной уборщицы. Вскоре родители развелись, и его отчимом стал Семен Смоленский — тоже революционер, который впоследствии работал дипломатом и торгпредом страны в Германии. Вадим жил в Берлине около трех лет и блестяще освоил там немецкий язык. После возвращения в Москву, где семья проживала в «Доме на набережной», Вадим старательно учился и активно занимался комсомольской работой, был секретарем комсомольской организации школы. Но наступили тяжелые времена. Его отчим, чью фамилию он носил, был арестован и исчез. Вадим не согласился с тем, что отчим шпион, о чем выступил на комсомольском собрании. Из комсомола все же он был исключен. Несмотря на клеймо «врага народа», ему удалось поступить во Второй Московский медицинский институт им. И.В. Сталина, который во время войны был эвакуирован в Омск. После окончания четвертого курса Вадиму дали диплом врача и отправили на фронт простым солдатом, но главный врач полка, в который прибыл молодой специалист, приказал ему надеть офицерские погоны без звездочек. После окончания войны старший лейтенант В.С. Смоленский был направлен в военный госпиталь им. Н.Н. Бурденко, где проработал несколько лет. Но ему хотелось совершенствоваться. Вадиму Семеновичу удалось попасть на прием к академику А.Л. Мясникову, который взял его в аспирантуру.

После защиты кандидатской диссертации, в которой впервые в мире было доказано влияние повышения артериального давления на развитие атеросклероза, В.С. Смоленский стал ассистентом кафедры, потом доцентом. За время работы под руководством А.Л. Мясникова ему приходилось ездить в Сибирь для изучения урвской болезни, летать на станцию «Северный полюс». Работал он успешно и стал главным помощником А.Л. Мясникова в клинике и на кафедре. В 1964 г. В.С. Смоленский защитил докторскую диссертацию, посвященную заболеваниям аорты, и написал монографию на эту же тему. Несмотря на то что А.Л. Мясников организовал для него место профессора кафедры, В.С. Смоленский ушел на работу в 3-е главное управление Минздрава на должность главного терапевта и руководителя клинического отдела Института биофизики.

В 1965 г. после смерти А.Л. Мясникова Вадим Семенович был приглашен вновь в «Первый мед» и занял должность директора госпитальной терапевтической клиники и заведующего одноименной кафедрой. Неумный реформатор, он создал в клинике специализированные отделения кардиологии с кардиореанимацией, гематологии, пульмонологии, эндокринологии, гастроэнтерологии и отделение патологии суставов. Будучи председателем комиссии Минздрава по преподаванию внутренних болезней, для улучшения подготовки врачей Вадим Семенович предложил создать на шестом курсе обучения субординатуры по внутренним болезням, хирургии, акушерству и гинекологии, а после окончания института — интернатуру. В 1972 г. он разделил состав кафедры, создав новую кафедру госпитальной терапии для субординаторов, которую вывез в городскую больницу №20, где и проработал до 1987 г. Под влиянием семейных обстоятельств Вадим Семенович внезапно оставил кафедру и ушел заниматься частной практикой. Но это продолжалось не так долго. В 1992 г. он вновь вернулся в Первый медицинский институт и стал учить студентов и врачей, постоянно консультируя больных и читая свои замечательные лекции.

Вадим Семенович был одним из организаторов Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, а также Всероссийской ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга–А.Л. Мясникова, став ее первым президентом. Он настоял на том, что эти ассоциации были примером демократии. Президенты избирались на срок в два года и могли вновь становиться президентами не ранее чем через три последующих срока.

Вадим Семенович активно участвовал в создании классификации сердечной недостаточности, написал учебник по внутренним болезням, который пользовался большой популярностью. Отличный врач, блестящий



лектор, замечательный человек, Вадим Семенович оставил отличную клиническую школу. Авторы последнего учебника по внутренним болезням, по которому учатся

сегодняшние студенты медицинских вузов, посвятили его своему учителю — Вадиму Семеновичу Смоленскому.

Профессор И.Н. Бокарев

## ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ МАКОЛКИН (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



5 октября 2021 г. исполнилось 90 лет со дня рождения видного отечественного терапевта, члена-корреспондента Российской академии наук, заслуженного деятеля науки РФ, профессора Владимира Ивановича Маколкина.

Он родился в 1931 г. в городе Саранске в семье химиков, выпускников Казанского университета, отец его потом работал в Московском институте народного хозяйства им. Г.В. Плеханова, где был избран заведующим кафедрой физической и коллоидной химии. В 1955 г. Владимир Иванович окончил I Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова, и вся дальнейшая его жизнь была связана со старейшей терапевтической клиникой страны — факультетской терапией. В 1955–1957 гг. он в ней закончил клиническую ординатуру и по личной инициативе заведующего кафедрой Владимира Никитича Виноградова был оставлен в аспирантуре. Формирование Владимира Ивановича как врача, ученого и педагога проходило под непосредственным руководством крупнейшего отечественного терапевта, академика АМН СССР В.Н. Виноградова (личного врача Сталина) и его ближайших сотрудников В.Г. Попова, Н.С. Смирнова, И.И. Сивкова. После защиты кандидатской диссертации (1961) он работал ассистентом, доцентом, а с 1968 г. после защиты докторской диссертации, посвященной клиническим аспектам применения векторкардиографии, стал профессором кафедры факультетской терапии. В 1977 г. Владимир Иванович возглавил факультетскую терапевтическую кафедру и клинику им. В.Н. Виноградова и был ее директором в течение 27 лет, до 2004 г. Дольше его руководил клиникой только Г.А. Захарьин. В 2011 г. В.И. Маколкину одному из первых в университете было присвоено звание почетного заведующего кафедрой Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Продолжая традиции этой школы, В.И. Маколкин оставался прежде всего терапевтом, клини-

цистом широкого профиля, всю жизнь сохранявшим искренний и глубокий интерес к внутренней медицине и непосредственной работе с больным. Тематика научных исследований В.И. Маколкина всегда отличалась большой широтой интересов. Его работы охватывали различные области внутренней медицины, отличались яркой клинической направленностью, стремлением понять механизмы развития болезни, улучшить диагностику и усовершенствовать лечение. Вместе с тем В.И. Маколкину было свойственно стремление к обобщениям, поиску закономерностей течения внутренних болезней, определению их стадийности и различных клинических проявлений заболеваний. Кардиология стала для Владимира Ивановича особенно любимой областью внутренней медицины со времен его работы с В.Н. Виноградовым и В.Г. Поповым. Многие годы В.И. Маколкин увлеченно изучал изменения электрической активности сердца при различных заболеваниях с помощью методов ЭКГ и векторкардиографии, которыми он виртуозно владел, как и методами непосредственного обследования больного. Плодом обобщения огромного клинического опыта стали монографии «Электрокардиография и векторкардиография в диагностике пороков сердца» (1973), «Предсердная электрокардиография» (1973), «Приобретенные пороки сердца» (1976, 1986, 2000 и 2003 гг.), а также «ЭКГ: анализ и толкование» (2000 г.). Длительное время В.И. Маколкин работал над проблемой функциональной патологии сердца и накопил бесценный опыт в изучении этой трудной для понимания и лечения группы заболеваний. В России В.И. Маколкину принадлежит приоритет в постановке данной проблемы и выработке соответствующего направления исследований. Им было выдвинуто положение о «дисрегуляторно-метаболическом субстрате» функциональных болезней сердца. Итогом явились монографии «Нейроциркуляторная дистония в практике терапевта» (1985 г.) и «Нейроциркуляторная дистония» (1995 г.). В последние годы особое внимание Владимира Ивановича привлекали «вечные» проблемы кардиологии: серия работ посвящена изучению некоторых звеньев патогенеза начальных стадий артериальной гипертонии с использованием новейших методов диагностики (исследование микроциркуляции методом лазерной флоуметрии), разработке патогенетически обоснованной тактики антигипертензивной терапии (фармакотерапия и нелекарственные методы), изучению метаболических расстройств у кардиологических больных. Этим вопросам посвящены монографии «Гипертоническая болезнь» (2000 г.), «Микроциркуляция в кардиологии» (2004 г.), «Метаболический синдром» (2010 г.). Значительная часть трудов В.И. Маколкина и его сотрудников посвящена содружественной патологии внутренних органов: под его руководством выполнен цикл работ по изучению поражения сердца,

печени, желудка, поджелудочной железы при хроническом алкоголизме. Данные исследования позволили создать принципиальную схему эволюции висцеральных поражений при хронической алкогольной интоксикации. Все эти работы отличались новизной и вносили существенный вклад в совершенствование диагностики и терапии данной группы заболеваний. Изучение состояния сердечно-сосудистой системы, кроветворения, поджелудочной железы и желудка при хронических диффузных заболеваниях печени явилось продолжением синдромного подхода в клинике внутренних болезней, начатую М.П. Кончаловским и продолженную З.А. Бондарь. Тем самым продемонстрирована преемственность традиционных научных направлений факультетской терапевтической клиники. В.И. Маколкин был также инициатором создания и организатором отделения патологии суставов, которое сегодня вошло в состав центра суставной боли Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Всю жизнь Владимир Иванович был увлеченным педагогом, которого глубоко волновала методология учебного процесса; он стремился сохранить лучшие отечественные традиции обучения внутренней медицине в условиях ее неизбежной специализации. В.И. Маколкин является соавтором учебника «Внутренние болезни» для медицинских вузов, выдержавшего шесть изданий и удостоенного премии Правительства РФ (2002 г.). В 1990 г. в издательстве «Мир» учебник «Внутренние болезни» был издан на английском языке. В.И. Маколкиным с сотрудниками были разработаны принципиально новые учебные пособия управляющего типа,

банк обучающих и контролируемых задач и тестов, способствующих росту самостоятельности и творческому подходу к обучению. Неподдельный интерес к воспитанию врачей-интернистов Владимир Иванович сохранил до последних дней работы в клинике. Перу В.И. Маколкина принадлежат более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищены 12 докторских и 72 кандидатских диссертации. Более 20 лет он возглавлял специализированный ученый совет по защите докторских диссертаций, являлся членом правления Всероссийского научного общества кардиологов, Российского научного общества терапевтов, членом редколлегии журналов «Кардиология», «Сердечная недостаточность», «Артериальная гипертония» и ряда других. Владимир Иванович был также избран членом совета старейшин при ученом совете Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Владимир Иванович был прекрасным врачом, щедро отдававшим пациентам свои знания и огромный клинический опыт.

Он прекрасно разбирался в искусстве, особенно в музыке. Его любимой певицей была Анна Нетребко. Любил спорт. Отлично катался на горных лыжах, хорошо играл в теннис, но больше всего любил футбол, был искренним поклонником московского «Спартака».

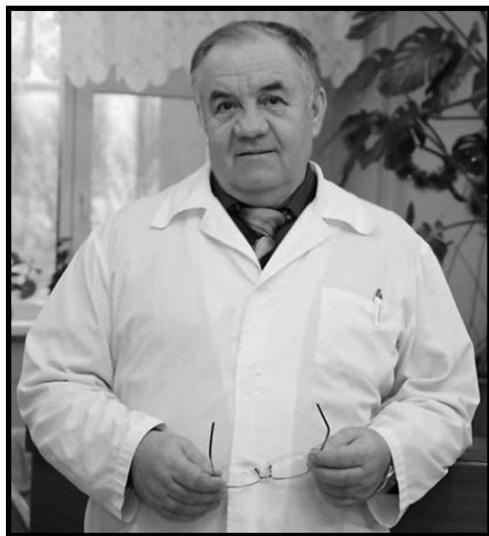
В.И. Маколкин скоропостижно скончался на 81-м году жизни.

Светлая память о прекрасном человеке, враче, педагоге и ученом, Владимире Ивановиче Маколкине должна навсегда сохраниться в отечественной медицине.

Профессор И.Н. Бокарев

# Некролог

## ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ПАВЛОВИЧА МЕДВЕДЕВА



23 октября 2021 года в возрасте 72 лет ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева» Александр Павлович Медведев.

Александр Павлович родился 1 июля 1949 г. в деревне Старое Поле Дальнеконстантиновского района Нижегородской области. Его отец, директор местной школы, был удивлен желанием сына стать хирургом, и после окончания сыном 10-го класса поехал с ним в город Горький искать «хирургический институт», где учат таких специалистов. В институт молодой человек поступил и стал очень серьезно изучать медицину. Занимаясь в студенческом кружке кафедры, которой руководил академик Б.А. Королев, Александр настолько освоился с профессией хирурга, что, будучи в родной деревне после прохождения врачебной студенческой практики, смог самостоятельно прооперировать и излечить мужчину, которому в пьяной драке вонзили нож в сердце. Закончив Горьковский медицинский институт им. С.М. Кирова в 1972 г., Александр Павлович был распределен в Дальнеконстантиновскую ЦРБ, где и начал свой путь в качестве хирурга. Но академик Б.А. Королев вызвал его в город Горький и буквально заставил его поступить в аспирантуру. Активная хирургическая практика не мешала молодому врачу продолжать заниматься научной деятельностью, любовь к которой ему была привита в студенческом научном обществе. Александр Павлович начал изучать осложнения кардиохирургических вмеша-

тельств, проводимых в отделении приобретенных пороков сердца горьковской городской клинической больницы №5. Полученные результаты исследований легли в основу написания кандидатской диссертации на тему «Послеоперационные осложнения после протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения», успешно защищенной в институте имени академика Б.В. Петровского. После окончания аспирантуры Александр Павлович был принят на работу ассистентом кафедры госпитальной хирургии «ГМИ имени С.М. Кирова», которая располагалась на базе ГКБ №28 города Горький. Он ежедневно ассистировал своим учителям Б.А. Королеву и С.С. Добротину во время кардиохирургических вмешательств. Проявив незаурядные мануальные навыки, а также неиссякаемый интерес к науке, Александр Павлович по распоряжению академика Б.А. Королева был переведен на должность ординатора отделения приобретенных пороков сердца ГКБ №5, где начал выполнять весь спектр оперативных вмешательств на сердце и магистральных сосудах. В последующем, с 1986 по 1988 г., работал в должности кардиохирурга во 2-м кардиохирургическом отделении приобретенных пороков сердца и в 1988 г. возглавил это отделение.

Александр Павлович приступил к разработке комплексного хирургического лечения гнойно-септических заболеваний сердца, в первую очередь инфекционного эндокардита. Предложенные им и его командой варианты хирургического лечения поливалентных форм инфекционного эндокардита, позволили существенным образом снизить показатели летальности с 30–40 до 6%. Александром Павловичем были разработаны и внедрены в клиническую практику оригинальные операции при абсцессах корня аорты, абсцессах митрально-аортального контакта, инфекционном разрушении фиброзного кольца митрального клапана. Он один из первых успешно выполнил серию операций Бенталла–де Боно при ложных септических аневризмах корня аорты. Кроме этого, Александр Павлович внедрил в практику вариант одномоментной спленэктомии с коррекцией пороков клапанного аппарата сердца при эндокардите с наличием множественных абсцессов селезенки, а также доказал возможность выполнения реконструктивных клапаносохраняющих методик в рассматриваемой группе пациентов. Результатом проводимой новаторской работы была защита докторской диссертации на тему «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита» (1997 г.), а в дальнейшем — защита еще 4 докторских и 6 кандидатских диссертаций уже под его непосредственным руководством. Преследуя идею помощи людям, Александр

Павлович взялся за изучение одного из наиболее катастрофически протекающих острых заболеваний сердечно-сосудистой хирургии — ТЭЛА. Преодолевая многочисленные трудности, несогласие ряда коллег, а зачастую и вступая в конфронтацию, Александр Павлович смог наладить логистическую систему помощи больным с ТЭЛА в Нижегородской области, отражением чего явились результаты хирургического лечения, летальность при которых и по сей день в нашей клинике стремится к нулю.

С 1995 по 2019 г. Александр Павлович заведовал кафедрой госпитальной хирургии имени академика Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ. В 1998 г. Александру Павловичу было присвоено звание профессора по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». Он является автором более 1000 научных работ, 10 патентов на изобретение и одного открытия. Под его руководством защищено 26 кандидатских и 6 докторских диссертаций. За огромный вклад в развитие науки в 2000 г. Александр Павлович вошел в число лучших людей XXI века по данным Международного биографического центра (Англия, Кембридж). Трижды являлся лауреатом Премии Нижнего Новгорода (1998, 2005, 2010), лауреатом премии им. академика Б.А. Королева. В 2017 г. он был удостоен премии «Призвание» в номинации «За проведение уникальной операции, спасшей жизнь человека», в том же году был признан человеком года по версии журнала «Деловой квартал». Александр Павлович

являлся действующим академиком Академии проблем качества, Российской академии медико-технических наук, а также членом ряда профессиональных ассоциаций: Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, Ассоциации общих хирургов России, Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов. Был президентом Международного конгресса, посвященного тромбозам и геморрагиям.

Александр Павлович до последнего времени активно оперировал в Специализированной кардиохирургической клинической больнице имени академика Б.А. Королева, в ГКБ №5 Нижнего Новгорода, а также в других регионах страны. Его отличительной чертой являлось желание помочь любому человеку, причем помочь не только словом, но и делом. Выполняя самые тяжелые операции, Александр Павлович спас жизни тысячам благодарным пациентам.

Все мы искренне скорбим вместе с родными и близкими Александра Павловича.

В нашей памяти он навсегда останется жизнерадостным, непоколебимым, неповторимым хирургом, прекрасным человеком, мудрым наставником.

Эта потеря невосполнима. Но дело Александра Павловича будет продолжено его учениками и верными соратниками.

Коллектив Специализированной кардиохирургической клинической больницы имени академика Б.А. Королева.  
Редколлегия журнала «Клиническая медицина»  
выражает искренние сердечные соболезнования  
родным, близким, коллегам и пациентам  
Александра Павловича Медведева.



