

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

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



**С.П. Боткин**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

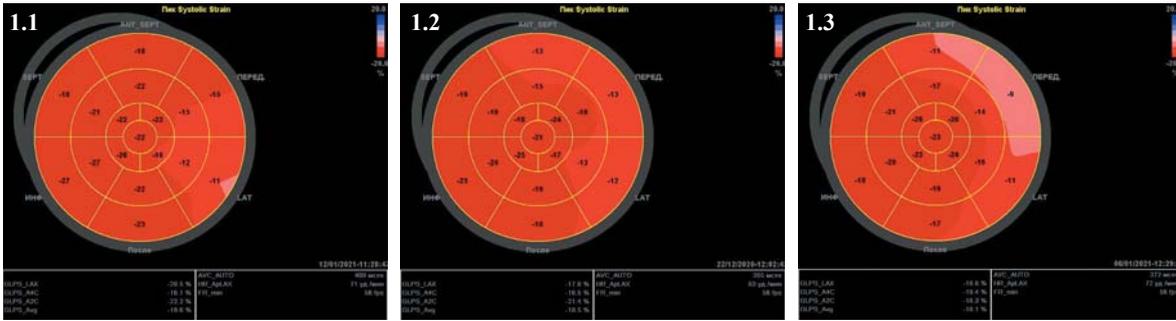
# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE (Russian Journal)

**1**

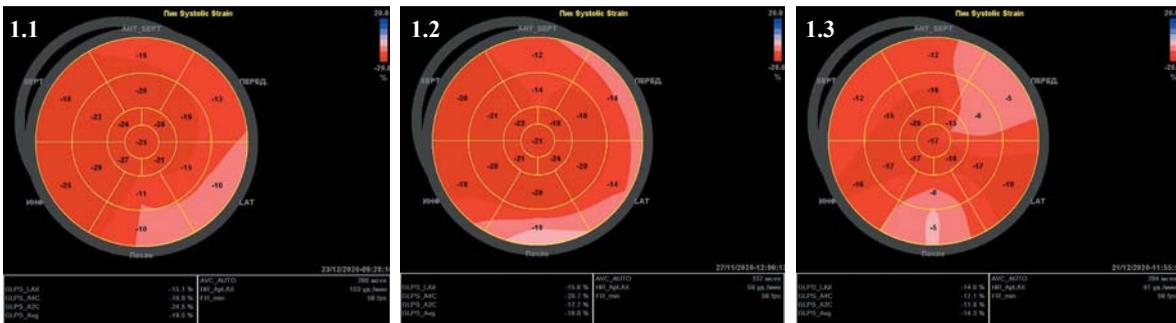
**Том 100**

**2022**



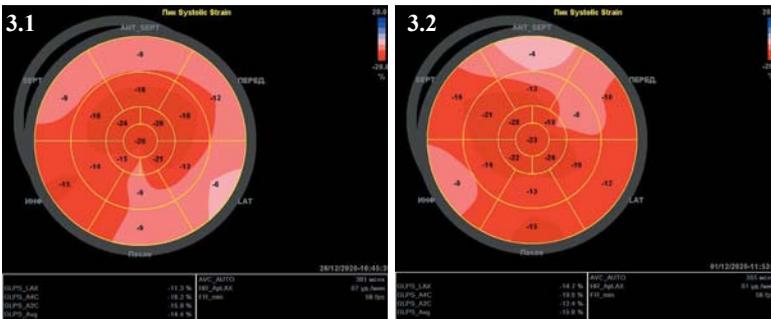
**Рис. 1.** Варианты сегментарной раскладки показателя продольной деформации миокарда (так называемый «бычий глаз») левого желудочка (AFI) в группе КТ-1.

1.1. Пациентка Я., 54 года. Поражение легочной ткани — 10%. AFI Avg — 19,6%, LAX — 20,5%, A4 — 16,1%, A2 — 22,2%, базальные сегменты — 18,8%. ФВ по Teicholtz — 71%, по Симпсону — 44%. 1.2. Пациент Ц., 50 лет. Поражение легочной ткани — 10%. AFI Avg — 19,1%, LAX — 18%, A4 — 17%, A2 — 22,4%, базальные сегменты — 16,3%. ФВ по Teicholtz — 73%, по Симпсону — 65%. 1.3. Пациент Т., 19 лет. Поражение легочной ткани — 10%. AFI Avg — 18,1%, LAX — 18,8%, A4 — 19,4%, A2 — 16,3%, базальные сегменты — 14,7%. ФВ по Teicholtz — 60%, по Симпсону — 61%



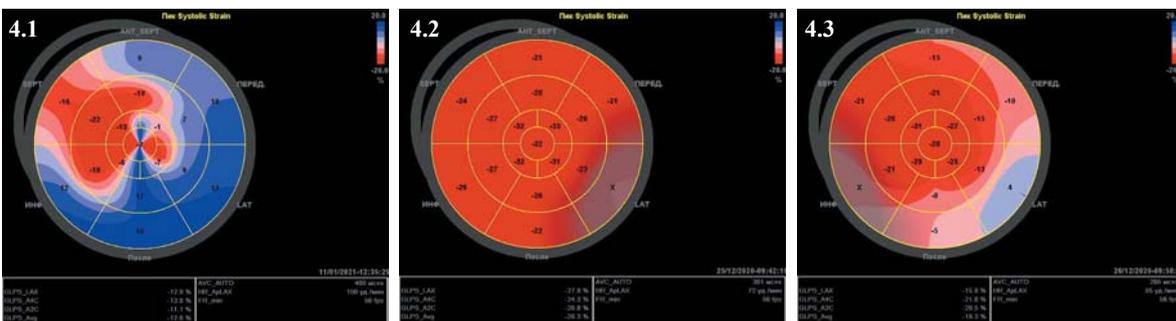
**Рис. 2.** Варианты сегментарной раскладки показателя продольной деформации миокарда ЛЖ (так называемый «бычий глаз») левого желудочка (AFI) в группе КТ-2.

2.1. Пациент С., 54 года. Поражение легочной ткани — 35%. AFI Avg — 19,5%, LAX — 15,1%, A4 — 18,9%, A2 — 24,5%, базальные сегменты — 15,3%. ФВ по Teicholtz — 75%, по Симпсону — 56%. 2.2. Пациент Б., 23 года. Поражение легочной ткани — 25%. AFI Avg — 18%, LAX — 15,8%, A4 — 20,7%, A2 — 17,7%, базальные сегменты — 14,7%. ФВ по Teicholtz — 64%, по Симпсону — 57%. 2.3. Пациентка Я., 52 года. Поражение легочной ткани — 25%. AFI Avg — 14,3%, LAX — 14%, A4 — 17,1%, A2 — 11,9%, базальные сегменты — 11,5%. ФВ по Teicholtz — 76%, по Симпсону — 54%



**Рис. 3.** Варианты сегментарной раскладки показателя продольной деформации миокарда ЛЖ (так называемый «бычий глаз») левого желудочка (AFI) в группе КТ-3.

3.1. Пациент Г., 71 год. Поражение легочной ткани — 50%. AFI Avg — 14,4%, LAX — 11,3%, A4 — 16,2%, A2 — 15,9%, базальные сегменты — 10%. ФВ по Teicholtz — 76%, по Симпсону — 46%. 3.2. Пациент С., 69 лет. Поражение легочной ткани — 60%. AFI Avg — 15,6%, LAX — 14,7%, A4 — 19,5%, A2 — 12,4%, базальные сегменты — 11%. ФВ по Teicholtz — 70%, по Симпсону — 54%



**Рис. 4.** Варианты сегментарной раскладки показателя продольной деформации миокарда ЛЖ (так называемый «бычий глаз») левого желудочка (AFI) в группе КТ-4.

4.1. Пациент Т., 72 года. Поражение легочной ткани — 80%. AFI Avg — 12,5%, LAX — 12,9%, A4 — 13,8%, A2 — 11,1%, базальные сегменты — 5,3%. ФВ по Teicholtz — 75%, по Симпсону — 44%. 4.2. Пациент И., 58 лет. Поражение легочной ткани — 80%. AFI Avg — 26,3%, LAX — 27,9%, A4 — 24,3%, A2 — 26,8%, базальные сегменты — 22,8%. ФВ по Teicholtz — 76%, по Симпсону — 66%. 4.3. Пациент В., 70 лет. Поражение легочной ткани — 80%. AFI Avg — 19,3%, LAX — 15,8%, A4 — 21,6%, A2 — 20,5%, базальные сегменты — 9,4%. ФВ по Teicholtz — 80%, по Симпсону — 62% (x — сегмент, в котором оценка показателя AFI невозможна вследствие плохой визуализации/расширение легочных полей, сегмент исключается из автоматического анализа)

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, несет  
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.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2022

Том 100, № 1

## 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.

**Г.Г. БОРЩЕВ** — д-р мед. наук, проф.

**О.И. ВИНОГРАДОВ** — д-р мед. наук, проф.

**В.В. ДАЛИНИН** — д-р мед. наук, проф.

**В.Г. ДЕМИХОВ** — д-р мед. наук, проф.

**Н.А. ЕФИМЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

**А.А. ЗАЙЦЕВ** — д-р мед. наук, проф.

**В.Т. ИВАШКИН** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

**М.Ш. КНОПОВ** — д-р мед. наук, проф.

**П.Н. КОВАЛЕНКО** — д-р мед. наук, проф.

**Е.В. КРЮКОВ** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

**А.М. ЛИЛА** — д-р мед. наук, проф.

**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

**Д.Н. ПАНФИЛОВ** — д-р мед. наук, проф.

**С.Н. ПЕРЕХОДОВ** — д-р мед. наук, проф.

**О.А. РУКАВИЦИН** — д-р мед. наук, проф.

**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.

**Н.И. СТУКЛОВ** — д-р мед. наук

**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)

**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)

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

2022

Volume 100, № 1

### 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.  
G.G. BORCHEV — MD, PhD, DSc, prof.  
O.I. VINOGRADOV — MD, PhD, DSc, prof.  
V.V. DALININ — MD, PhD, DSc, prof.  
V.G. DEMIKHOV — MD, PhD, DSc, prof.  
N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS  
A. A. ZAITSEV — MD, PhD, DSc, prof.  
V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS  
P.N. KOVALENKO — MD, PhD, DSc, prof.  
M.Sh. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.  
E.V. KRUKOV — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS  
A.M. LILA — MD, PhD, DSc, prof.  
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  
D.N. PANFILOV — MD, PhD, DSc, prof.  
S.N. PEREKHODOV — MD, PhD, DSc, prof.  
V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.  
O.A. RUKAVICIN — 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.  
N.I. STUKLOV — MD, PhD, DSc  
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)  
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

### Передовая

Симоненко В.Б., Абашин В.Г. Вакцинация как защита от особо опасных инфекций и инфекционных процессов, создающих чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения, имеющие международное значение

### Обзоры и лекции

Мельников А.П., Федоренко В.А. Риск тромбозных осложнений при гормональной терапии

Рассохин В.В., Беляков Н.А., Яковлев А.А., Симакина О.Е. Психоневрологические и поведенческие расстройства у пациентов с COVID-19

### Оригинальные исследования

Левин В.И., Овчинников Ю.В., Агапитов А.А., Нугаева Н.Р., Толстикова А.А. Опыт использования автоматизированного формирования электрокардиографического заключения при нарушениях внутрижелудочковой проводимости

Цоколов А.В., Ильин И.Б., Юмаев Р.Х., Вертёлкин А.В. Лабораторно-инструментальные и гистологические данные, характерные для изменений миокарда при COVID-19

### В помощь практическому врачу

Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Как повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*?

### Заметки и наблюдения из практики

Зейналов Ю.Л., Алиев Р.Я., Дьячкова Г.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных идиопатическим сколиозом методом транспедикулярной фиксации

### Дискуссия

Кац Я.А., Пархониук Е.В., Скриптова С.А. Современные подходы к решению проблемы коморбидности

## CONTENTS

### Editorial

Simonenko V.B., Abashin V.G. Vaccination as protection against particularly dangerous infections and infectious processes that create Public health emergencies of international importance

5

### Reviews and lectures

Mel'nikov A.P., Fedorenko V.A. Risk of thromboembolic complications during hormone therapy

11

Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Yakovlev A.A., Simakina O.E. Neuropsychiatric and behavioral disorders in patients with COVID-19

18

### Original investigations

Levin V.I., Ovchinnikov Yu.V., Agapitov A.A., Nugaeva N.R., Tolstikhina A.A. Experience with automated ECG interpretation in intraventricular conduction disturbances

32

Tsokolov A.V., Iliin I.B., Umaev R.H., Vertelkin A.V. Laboratory-instrumental and histological data characteristic of myocardial changes in COVID-19

40

### Guidelines for practitioners

Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. How to increase the effectiveness of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection?

47

### Notes and observations from practice

Zeynalov Yu.L., Aliyev R.Ya., Diachkova G.V. Immediate and long-term results of treatment of patients with idiopathic scoliosis by the method of transpedicular fixation

51

### Discussion

Kats Ya.A., Parkhoniuk E.V., Skriptsova S.A. Modern approaches to solving the problem of comorbidity

57

**История медицины**

*Симоненко В.Б., Абашинов В.Г., Меркушев И.А.* Два Виллие

63

*Кнопов М.Ш.* Научно-исследовательская работа Центрального института усовершенствования врачей в годы Великой Отечественной войны

68

*Крюков Е.В., Абашинов В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А.* История формирования фондов фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии

74

**History of medicine**

*Simonenko V.B., Abashin V.G., Merkushev I.A.* Two Villiers

*Knopov M.Sh.* Research work of the Central Institute of Advanced Training of Doctors during the Great Patriotic War

*Kryukov E.V., Abashin V.G., Simonenko V.B., Dulin P.A.* The history of the formation of the funds of the fundamental library Military Medical Academy

Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей:  
3.1.9, 3.1.15, 3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.22, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3.1.32

# Передовая

© СИМОНЕНКО В.Б., АБАШИН В.Г., 2022

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

## ВАКЦИНАЦИЯ КАК ЗАЩИТА ОТ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ, СОЗДАЮЩИХ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫЕ СИТУАЦИИ В ОБЛАСТИ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ МЕЖДУНАРОДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

<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 представлена краткая история эпидемий (пандемий) и вакцинации от наиболее агрессивных и распространенных инфекций, представляющих в настоящее время чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения, имеющие международное значение. Приведены данные о мерах борьбы с ними.*

**Ключевые слова:** вакцинация; вариоляция; эпидемия; пандемия; чума; натуральная оспа; полиомиелит; коронавирус; форт «Александр I» («Чумный»).

**Для цитирования:** Симоненко В.Б., Абашин В.Г. Вакцинация как защита от особо опасных инфекций и инфекционных процессов, создающих чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения, имеющие международное значение. *Клиническая медицина.* 2022;100(1):5–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-5-10>

**Для корреспонденции:** Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: AVG-56@list.ru

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

## VACCINATION AS PROTECTION AGAINST PARTICULARLY DANGEROUS INFECTIONS AND INFECTIOUS PROCESSES THAT CREATE PUBLIC HEALTH EMERGENCIES OF INTERNATIONAL IMPORTANCE

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

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

*The article presents a brief history of epidemics (pandemics) and vaccination in the most aggressive and widespread infections, currently representing Public health emergencies of international importance. Data on measures to combat them are provided.*

**Key words:** vaccination; variolation; epidemic; pandemic; plague; smallpox; polio; coronavirus; fort "Alexander I" ("Plague").

**For citation:** Simonenko V.B., Abashin V.G. Vaccination as protection against particularly dangerous infections and infectious processes that create Public health emergencies of international importance. *Klinicheskaya meditsina.* 2022;100(1):5–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-5-10>

**For correspondence:** Abashin Viktor Grigoryevich — tel.: 7 926 621-21-74, e-mail: AVG-56@list.ru

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

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

Received 16.10.2021

Человечество на протяжении веков сталкивается с возникновением новых или периодическим возвращением ранее встречавшихся и изученных инфекционных заболеваний. Они носят различный характер: от вспышки заболевания до пандемии.

В настоящее время существует исторически сформированный принцип разделения эпидемической заболеваемости по территориальным и временным параметрам: эпидемическая вспышка, эпидемия, пандемия.

С 2009 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в случаях резкого ухудшения эпидемиологической

обстановки стала объявлять «ситуацию угрозы общественному здоровью на международном уровне» (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC) [1].

Такое распространение получил, например, свиной грипп (пандемия 2009–2010 гг.), вызванный штаммом H1N1. По данным ВОЗ, на 27.08.2009 г. было зарегистрировано 255 716 случаев заболевания, из которых 2627 закончились смертью пациентов (летальность до 1,03%) [2].

Ближневосточный респираторный синдром (*Middle East respiratory syndrome, MERS, MERS-CoV*) в 2012–

2015 г. — зарегистрировано суммарно 2494 случая заболевания, 858 смертей. Летальность 34,4% [3].

Геморрагическая лихорадка Эбола, вызванная вирусом Эбола (*Ebola virus disease, EVD*), только в 2014 г. выявлена в 26 593 случаях, 11 005 из них закончились летально (летальность 41,4%) [4–6].

Возникновение эпидемий (пандемий) наиболее часто является естественным биологическим процессом.

Натуральная оспа — особо опасная вирусная инфекция, характеризующаяся тяжелым течением и высокой летальностью (*Variola major* — летальность 20–40%, до 90%; *Variola minor* — летальность 1–3%).

Классические описания натуральной оспы были представлены в трудах Ар-Рази (Абу Бакр Мухаммад ибн Закария ар-Рази; около 865 — около 925) и Авиценны (Абу Али Хусейн ибн Абдуллах ибн аль-Хасан ибн Али ибн Сина; ок. 980 — 1037) [7].

С XV в. Европа, по описанию современников, уже представлялась как бы сплошной оспенной больницей. Известный английский историк Томас Маколей замечает, что эта болезнь была в то время одной из самых ужасных пособниц смерти: «Моровая язва, или чума, была более смертельна, но зато она посетила наш берег лишь однажды или дважды на памяти людей, тогда как оспа неотступно пребывала между нами, наполняя кладбища покойниками» [7–9].

### Вариоляция и вакцинация

*Вариоляция* состояла в прививке оспенного гноя из созревшей пустулы больного натуральной оспой, приводившей к легкой форме заболевания. Этот способ был известен на Востоке с раннего Средневековья: в Индии — с VIII в., в Китае — с X в.

В Европу данная методика была впервые привезена из Турции супругой британского посла в Константинополе Мэри Уортли Монтегю в 1718 г., которая привила своего шестилетнего сына [9, 11].

### Вариоляции в России

В 1768 г. из Лондона был приглашен английский врач Томас Димсдейл (1712–1800) для проведения вариоляций в России.

Первым был привит мальчик Александр Марков (по некоторым данным — внебрачный сын Григория Орлова), от которого Т. Димсдейл получил «оспенную материю» для прививки императрице. А мальчику пожаловано дворянство и новая фамилия — Александр Данилович Оспенный (Марков, Оспин; 1763 — после 1796) [10, 11, 18, с. 67]<sup>1</sup>.

Императрица Екатерина II и великий князь Павел Петрович привились от оспы одними из первых. Екатерина II писала графу И.Г. Чернышеву: «Ныне у нас два разговора только: первый о войне, а второй о прививании».

<sup>1</sup> «Третий сын [Графа Григория Григорьевича] назывался Оспенным (Александр Данилович Оспин, род. в 1763 г. Прежде его звали Марков. 24 ноября 1768 г. ему пожаловано дворянское достоинство), так как от него была взята оспенная материя для великого князя Павла (для императрицы)» [18, 19].



Ар-Рази (Абу Бакр Мухаммад ибн Закария ар-Рази)



Авиценна (Абу Али Хусейн ибн Абдуллах ибн аль-Хасан ибн Али ибн Сина)

Оспу изучали и русские врачи. Первый председатель конференции Медико-хирургической академии Карл Рингебройг (Иван Христианович) получил докторскую степень за диссертацию «Rhazes — De variolis et morbillis» («Разес — об оспе и кори»). Докторская диссертация, Геттинген, 1780).

### Вакцинация

Английские фермеры заметили, что коровья оспа для человека заразна, но не смертельна. Доярки часто переносили коровью оспу, но впоследствии не заражались натуральной. В 1765 г. это подтвердили врачи Суттон и Джон Фьюстер (Фустер, 1738–1824).

В 1774 г. английский фермер Бенджамин Джести успешно привил коровьей оспой свою семью. Изучив это явление, врач Эдвард Дженнер создал на основе коровьей оспы первую среду для прививания [11].

14.05.1796 г. Э. Дженнер привил ею восьмилетнего мальчика Джеймса Фиппса. Спустя два года он выпустил знаменитую брошюру «Исследование причин и действие коровьей оспы». Через сто лет Луи Пастер из уважения к Э. Дженнеру предложил назвать основанные на прин-



Томас Димсдейл (1712–1800), барон Российской империи



Эдвард Энтони Дженнер (17.05.1749, Беркли — 26.01.1823, Беркли)

Передовая

ципе создания искусственного иммунитета препараты вакцинами: от латинского *vacca* — «корова».

Вакцинация сыграла основную роль в прекращении заболеваемости натуральной оспой.

Летом 1978 г. был зафиксирован последний известный случай оспы (в результате внутрилабораторного заражения), который унес жизнь 40-летней Дженет Паркер, медицинского фотографа.

### **Натуральная оспа как первое биологическое оружие**

История знает и факты применения в древности методов ведения биологической войны, или применения биологического оружия в военных целях.

В 334 г. до н.э., во время войны Александра Македонского (356–323 до н.э.) с Персией и осады им города Галикарнасса (современный Бодрум в Турции), греки, в полном соответствии со взглядами Гиппократов на эпидемический процесс, пытались вызвать мор в осажденном городе. Они забрасывали в город катапультами трупы собак и других павших животных.

По одной из версий, пандемия «черной смерти» в Европе началась после осады золотоордынским ханом Джанибеком в 1346 г. генуэзской крепости Каффа в Крыму. Генуэзский нотариус Габриэль де Мюсси, находящийся в то время в Каффе, записал, что, когда в монгольском войске появилась чума, хан приказал забрасывать катапультами погибших людей и грызунов в крепость. Покидающие город жители на кораблях перевезли чуму в Константинополь, откуда она и разошлась по Европе.

Как один из случаев использования оспы в качестве биологического оружия описываются события XVIII в.

К концу XVIII в. в английской армии активно вводили вакцинацию (вариоляции) от натуральной оспы. Во второй половине XVIII в. в британской колонии, находившейся на территории современных Великих озер, а также штатов Огайо и Иллинойс, главнокомандующий королевскими войсками в Северной Америке во время Семилетней войны генерал Джеффри Амхерст (Jeffery Amherst, 1st Baron Amherst; 29.01.1717–03.08.1797) преподнес делаварам в дар одеяла, зараженные вирусом оспы. Среди местного населения началась эпидемия, жертвами которой стали тысячи индейцев. В своем письме от 29.06.1763 г., которое Амхерст адресовал полковнику Г. Буке, готовившему в Ланкастере экспедицию в помощь осажденному форту, генерал писал: «Возможно ли распространить эпидемию оспы среди племен составших индейцев? Мы должны использовать любую хитрость, чтобы ослабить их».

Из письма генерала Амхерста от 16.07.1763 г. тому же полковнику Генри Буке: «Ты должен сделать все возможное, дабы заразить индейцев с помощью одеял, так же как ты должен использовать любой другой метод ради искоренения этой отвратительной расы» [12, 13].

### **Эпидемии и пандемии**

Первая документально зафиксированная масштабная эпидемия произошла в Афинах в 429 г. до н.э., вскоре после начала войны между Афинами и Спартой. Она полу-

чила название «фукидидовой чумы» по имени описавшего эпидемию древнегреческого историка Фукидида. Это была эпидемия брюшного тифа. Но в те годы любая эпидемия была «чумой» [8, 9, 14].

Потом были и другие эпидемии.

Чума — острое высококонтагиозное вирусное инфекционное заболевание. Изучали чуму и в России. Профессор Московской акушерской школы, доктор медицины Страсбургского университета Рудкий Илья Васильевич защитил диссертацию «De peste» («О чуме»). Докторская диссертация, Страсбург, 1781, 26 с. Диссертация находится в фундаментальной библиотеке ВМА им. С.М. Кирова. Шифр 4 1/7 315).

«Юстинианова чума» — эпидемия чумы, в течение 30 лет (с 540 по 570 г.) опустошавшая Европу, Ближний Восток и Северную Африку. Чума названа в честь византийского императора Юстиниана, правившего в 527–565 гг. Следствием эпидемии стало разорение Византийской империи, которая оказалась просто неспособна сопротивляться нашествию османов.

«Черная смерть» (чума), возникшая в 1346–1353 гг. По разным оценкам, болезнь уничтожила более половины населения Европы и изменила ход истории. Считается, что именно чума разрушила европейскую систему крепостного права, сократив численность дешевой рабочей силы и способствуя развитию технологических процессов.

«Американский мор» XVI в. Это собирательное название болезней европейско-азиатского происхождения, включая оспу, завезенных в Америку европейскими первооткрывателями. У индейцев отсутствовал иммунитет к этим болезням, что вызвало череду опустошающих эпидемий. Итогом был крах цивилизаций инков и ацтеков.

«Моровое поветрие» 1654–1655 гг. (одна из самых крупных эпидемий чумы в России) и «морозная язва» 1770–1772 гг. в Москве [15].

В XX в. была «манчжурская чума» — эпидемия чумы в Маньчжурии в 1910–1911 гг. Эпидемии предшествовали две войны: Ихэтуаньское (Боксерское) восстание 1898–1901 гг. (для России — Китайская война) и Русско-японская война 1904–1905 гг. и последующее разделение Китая. Эпидемия чумы в Маньчжурии в 1910–1911 гг. стала последней в ее истории [16].

Первая вакцина против чумы была разработана бактериологом Вальдемаром Хаффкином в 1897 г. Вальдемар Мордехай-Вольф Хаффкин (15.03.1860, Одесса — 26.10.1930, Лозанна) — выпускник Одесского университета, ученик И.И. Мечникова и Луи Пастера.

В настоящее время вакцинация против чумы проводится по эпидпоказаниям с помощью живой вакцины внутрикочно. Продолжительность иммунитета до 5 мес. Однако в основе борьбы с чумой лежат карантинные мероприятия.

### **Лаборатория по производству противобубонночумной вакцины**

Первая в России противочумная лаборатория была открыта в 1899 г. в форте «Александр I» профессором судебной медицины Сергеем Михайловичем Лукьяновым



**Форт «Александр I» («Чумный») — одно из долговременных оборонительных сооружений, входящих в систему обороны Кронштадта и Санкт-Петербурга**

(23.08.1855, Москва — 02.09.1935, Ленинград), директором Императорского института экспериментальной медицины.

Форт был реконструирован в 1897–1899 гг. в основном за счет средств принца Александра Петровича Ольденбургского. Форт был оборудован паровым отоплением конюшен, лифтом для подъема животных и печью для их кремации.

27.07.1899 г. состоялось торжественное освящение лаборатории. После этого в форте поселились несколько врачей, фельдшеров, служителей и нижних чинов. Для связи с внешним миром ученым форта был выделен маленький пароход с оригинальным названием «Микроб».

С января 1902 г. на должность заведующего лаборатории был назначен ветеринарный врач Владислав Иванович Турчинович-Выжникевич.

В течение трех лет работами по изучению эпидемиологии чумы в лаборатории руководил Василий Исаевич Исаев. В лаборатории работал участник обороны Порт-Артура Мануил Федорович Шрейбер.

Несмотря на строгий контроль, на территории лаборатории было зарегистрировано две вспышки чумы: в 1904 г., когда погиб доктор В.И. Турчинович-Выжникевич и заболел, но был вылечен фельдшер С. Поплавский;



**Борьба с чумой. Лаборатория для заготовки противочумных препаратов в форте «Александр I» в Кронштадте**

в 1907 г. — погиб доктор М.Ф. Шрейбер; заболел, но был вылечен доктор Л.В. Подлевский.

В 1899–1917 гг. «Чумный» форт использовался как лаборатория по исследованию чумы, производству вакцины и иммунной сыворотки. С 1905 г. деятельность лаборатории расширилась. Помимо чумы, в область изучения вошли другие патогенные микроорганизмы (возбудители холеры и сапа), начали готовить холерную вакцину, холерные и брюшнотифозные диагностические агглютинирующие сыворотки. Во время Русско-японской войны (1904–1905 гг.) в лаборатории была создана антидизентерийная сыворотка и налажено ее производство.

Полиомиелит (болезнь Гейне–Медина, детский спинальный паралич) — острое высококонтагиозное вирусное инфекционное заболевание. Об этом заболевании говорили: «Эта болезнь убила намного меньше людей, чем оспа, зато была куда более жестока к выжившим».

Поскольку полиомиелит, в отличие от оспы, не имеет внешних признаков, его инфекционная природа была установлена лишь в 1905–1907 гг. шведским врачом Отто Иваром Викманом (10.07.1872 г., Лунд — 20.04.1914 г., Зальцбаден).

Первая вакцина против полиомиелита была разработана вирусологом Хилари Копровским (05.12.1916, Варшава — 11.04.2013, Филадельфия) в 1950 г. Вторая инактивированная вакцина была создана в 1952 г. Джонасом Солком из Питтсбургского университета и представлена миру 12.04.1955 г. Впоследствии Альберт Сэйбин разработал еще одну живую полиомиелитную пероральную вакцину («живая вакцина Сэйбина»).

В настоящее время существует два типа вакцин: инактивированная Джонаса Эдварда Солка (1955 г.) для подкожного введения и живые вакцины Михаила Петровича Чумакова и Альберта Сэйбина для приема внутрь.

Полиомиелит был побежден вакцинацией. Каждая вакцинация от полиомиелита приближает день, когда Земля будет признана свободной от этого вируса. Однако в сентябре 2015 г. на Украине было зарегистрировано два случая полиомиелита с параличом (впервые в Европе с 2010 г.). В 2018 г. произошли вспышки цПВВП (цир-



**Во дворе лаборатории. Стадо северных оленей, которым производится противочумная прививка**

кулирующий полиовирус вакцинного происхождения) в Папуа-Новой Гвинее; цПВВП2 в Сомали, Кении, Конго, Нигере, Нигерии; цПВВП3 в Сомали. В связи с этим ВОЗ призывает к разработке новых вакцин.

Геморрагическая лихорадка Эбола — редкое, но крайне опасное заболевание. Вспышки эпидемии зафиксированы в Центральной и Западной Африке, летальность составляла от 25 до 90% (в среднем 50%). Геморрагическая лихорадка Эбола («заирский эболавирус») только в 2014 г. выявлена в 26 593 случаях, 11 005 и них закончились летально (41,4%) [17].

В 2019 г. только одна вакцина против лихорадки Эбола имела доказанные эффективность и безопасность на международном уровне — rVSV-ZEBOV. На тот момент в мире существовали еще две зарегистрированные в разных странах вакцины: Ad5-EBOV (разработана и лицензирована в Китае) и rVSV/Ad5 (разработана и лицензирована в России). Также разрабатываются перспективные вакцины Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo (компания Janssen) и rVSV-ZEBOV (компания Merck).

В России создано средство экстренной профилактики — иммуноглобулин (Вирусологического центра НИИ микробиологии Министерства обороны России). В нашей стране также зарегистрированы две вакцины: «ГамЭвак-Комби» — комбинированная векторная вакцина, разработанная НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи, и «ЭпиВакЭбола», разработанная Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор» совместно с Новосибирским институтом биорганической химии СО РАН.

## Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 и пандемия COVID-2019

Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*) — семейство, включающее в настоящее время до 43 видов РНК-содержащих вирусов, объединенных в два подсемейства, которые поражают млекопитающих (включая человека), птиц и земноводных. 7 видов коронавирусов могут поражать человека. Первый из них — HCoV-229E (*Alphacoronavirus*) был выявлен в середине 1960-х гг. До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве инфекционных агентов, вызывающих заболевания верхних дыхательных путей (по типу ОРЗ или ОРВИ) с крайне редкими летальными исходами.

2002 г. ознаменовался протекающими тяжело массовыми заболеваниями, которые также были вызваны коронавирусами. Наиболее известными являются следующие.

SARS-CoV (*Betacoronavirus B*) — возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (*Severe acute respiratory syndrome, SARS*) — атипичной пневмонии. Первый случай заболевания зарегистрирован в ноябре 2002 г. (начало эпидемии — 27.11.2002 г.) в китайской провинции Гуандун (на юге КНР, административный центр — г. Гуанчжоу). Эпидемия SARS: 8437 случаев, 813 смертей. Летальность 9,6%.

MERS-CoV (*Betacoronavirus C*) — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (*Middle East respiratory syndrome, MERS*), вызвавший вспышку

инфекционных заболеваний в 2012–2015 гг. Суммарно до 2494 случаев заболеваний, 858 смертей. Летальность 34,4%.

SARS-CoV-2 (*Betacoronavirus B; Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) — возбудитель, выявленный во второй половине 2019 г. и вызвавший пандемию пневмонии нового типа.

Учитывая высокую патогенность, вирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 отнесены ко II группе патогенности.

Официально считается, что пандемия COVID-2019 имела начало в Китае.

17.11.2019 г. По данным СМИ, зафиксировано первое заражение («нулевой пациент») SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related COronaVirus 2*) в Китае (*South China Morning Post*. 13.03.2020).

31.12.2019 г. Власти КНР официально объявили о введении режима эпидемии в г. Ухань.

09.02.2020 г. Национальная комиссия по здравоохранению Китая дала название заболеванию, вызванному вирусом 2019-nCoV (*2019-novel COronaVirus*), — NCP (*novel coronavirus pneumonia* — «новая коронавирусная пневмония»).

11.02.2020 г. ВОЗ не удовлетворилась китайским названием болезни и официально приняла свое: COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*).

В настоящее время признано, что единственным средством борьбы с новой коронавирусной инфекцией (и ее мутациями) является вакцинация населения.

Вакцины, зарегистрированные или одобренные как минимум одним национальным регулятором по состоянию на 23.03.2021 г.:

- Спутник V (Гам-КОВИД-Вак) — с 11.08.2020 в РФ;
- ЭпиВакКорона — с 13.10.2020 в РФ;
- Comirnaty (Pfizer/BioNTech) — с 02.12.2020 в Великобритании;
- Moderna — с 18.12.2020 в США и с 06.01.2021 в ЕС;
- AstraZeneca (Vaxzevria, Covishield) — с 30.12.2020 в Великобритании, с 29.01.2021 в ЕС, с 10.02.2021 в ВОЗ;
- BBIBP-CoV — с 09.12.2020 в ОАЭ;
- Sinopharm — с 25.02.2021 в Китае;
- CoronaVac — с 06.02.2021 в Китае;
- Convidicea — с 25.06.2020 (для военнослужащих Китая) с 25.02.2021 в Китае;
- Covaxin с 03.01.2021 в Индии;
- QazVac (QazCovid-in) — с 13.01.2021 в Казахстане;
- КовиВак — с 19.02.2021 в РФ;
- Janssen — с 27.02.2021 в США и с 11.03.2021 в ЕС;
- ZF2001 — с 01.03.2021 в Узбекистане;
- Sputnik Light — с 06.05.2021 в РФ.

По состоянию на 20.08.2021 г. 112 вакцин-кандидатов от SARS-CoV-2 находились на стадии клинических, и 184 — на стадии доклинических исследований.

На протяжении столетий вакцинация доказала свою эффективность в борьбе с распространенными инфекционными заболеваниями, представляющими угрозу для человечества.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Emergencies: International health regulations and emergency committees. 19 December 2019. Международные медико-санитарные правила и Комитеты по чрезвычайным ситуациям. ВОЗ 15.08.2021 г. [Emergencies: International health regulations and emergency committees. 19 December 2019. International Health Regulations and Emergency Committees. WHO 15.08.2021. (In Russian)]
- Временные методические рекомендации по лечению и профилактике гриппа А/Н1N1 Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Письмо от 25 августа 2009 г. №24-0/10/1-5039 (в редакции от 03 ноября 2009 г.). Временные методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А/Н1N1». [Temporary guidelines for the treatment and prevention of influenza A/H1N1 of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Letter dated August 25, 2009 No.24-0/10/1-5039 (as amended on November 03, 2009). Temporary guidelines «Treatment and prevention regimens for influenza caused by type A/H1N1 virus». (In Russian)]
- Должикова И.В., Гроусова Д.М., Зубкова О.В., Тухватулин А.И., Ковыршина А.В. Доклинические исследования иммуногенности, протективности и безопасности комбинированной векторной вакцины для профилактики ближневосточного респираторного синдрома. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2020;12;3(46):115–123. [Dolzhikova I.V., Grousova D.M., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., Kovyrshina A.V. Preclinical studies of immunogenicity, protectivity and safety of a combined vector vaccine for the prevention of Middle East respiratory syndrome. *Acta Naturae (Russian version)*. 2020;12;3(46):115–123. (In Russian)]
- Экклстон-Тернер М., Макардл С. Закон об ответственности и Всемирная организация здравоохранения: тематическое исследование вспышки Эболы в Западной Африке. Экклстон-Тернер Марк; Брассингтон Иэн (ред.). *Инфекционные заболевания в новом тысячелетии: правовые и этические проблемы*. Швейцария, Спрингер, 2020:89–110. [Eccleston-Turner M., McArdle S. The Law of Responsibility and the World Health Organization: a case study of the Ebola outbreak in West Africa. Eccleston-Turner Mark; Brassington Ian (ed.). *Infectious diseases in the new Millennium: legal and ethical problems*. Switzerland, Springer, 2020:89–110. (In Russian)]
- Хоффман Стивен Дж., Сильверберг Сара Л. Задержки в реагировании на глобальные вспышки болезней: уроки, извлеченные из Н1N1, Эбола и Зика. *Американский журнал общественного здравоохранения*. 2018;108(3):329–333. [Hoffman Steven J., Silverberg, Sarah L. Delays in responding to global disease outbreaks: Lessons learned from H1N1, Ebola and Zika. *American Journal of Public Health*. 2018;108(3):329–333. (In Russian)]
- Болезнь, вызванная вирусом Эбола. Информационный бюллетень № 103. Всемирная организация здравоохранения (январь 2016). [Ebola virus disease. Newsletter No. 103. World Health Organization (January 2016). (In Russian)]
- Оспа. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона в 86 т. (82 т. и 4 доп.). СПб., 1890–1907. [Smallpox. Brockhaus and Efron Encyclopedic Dictionary: in 86 t. (82 t. and 4 add.). St. Petersburg, 1890–1907. (In Russian)]
- Сморodinцев А.А. Беседы о вирусах. 2-е изд. Москва, Молодая гвардия, 1982:207. [Smorodintsev A.A. Conversations about viruses. 2nd ed. Moscow, Molodaya gvardiya, 1982:207. (In Russian)]
- Михель Д.В. Оспа в контексте истории. *Логос*. 2007;6(63):17–40. [Mikhail D.V. Smallpox in the context of history. *Logos*. 2007;6(63):17–40. (In Russian)]
- Дипломные гербы, не вошедшие в «Общий гербовник» (Польгалов, Бичурин, Шарьгин, Оспенный). Гербовед: ж. 1914. №4. [Thesis emblems not included in the “Armorial General» (Polygalov, Bichurin, Sharygin, Smallpox). *Gerboved: W*. 1914. No. 4. (In Russian)]
- Святловский В.В. Эдуард Дженнер. Его жизнь и научная деятельность. СПб.: тип. Ю. Н. Эрлих, 1891. [Swiatlowski V. Edward Jenner. His life and scientific activity. St. Petersburg, Printing House Yu.N. Erlich, 1891. (In Russian)]
- Memorandum by Sir Jeffery Amherst, May 4, 1763, НВР, series 21634, 161. Цит по. Grenier J. *First Way of War...* P. 144). Меморандум сэра Джеффри Амхерста, 4 мая 1763 года, НВР, серия 21634, 161. Цит по. Грень Ж. *Первый путь войны...* С. 144.
- Bouquet to Amherst, July 13, 1763, *ibid.*, series 21634, 215. Цит по. Grenier J. *First Way of War...* P. 145). Генри Буке — Амхерсту, 13 июля 1763 года, там же, серия 21634, 215. Цит по. Грень Ж. *Первый путь войны...* С. 145.
- Казанцев А.П., Матковский В.С. Справочник по инфекционным болезням. М., Медицина, 1985:320. [Kazantsev A.P., Matkovsky V.S. *Handbook of infectious diseases*. M., Medicine, 1985:320. (In Russian)]
- Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. Эпидемия чумы в Москве (1770–1972 гг.). *Клиническая медицина*. 2018;96(1)88–94. [Simonenko V.B., Abashin V.G., Dulin P.A. The plague epidemic in Moscow (1770–1972). *Clinical medicine*. 2018;96(1)88–94. (In Russian)]
- Крайнюков П.Е., Шмидт А.А., Абашин В.Г., Шанина Т.Б. Военные врачи Заамурского пограничного округа (к 120-летию создания округа). *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021;40(51–2):92–105. [Kraynyukov P.E., Schmidt A.A., Abashin V.G., Shanina T.B. Military doctors of the Amur frontier district (on the 120<sup>th</sup> anniversary of the establishment of the district). *News of the Russian Military Medical Academy*. 2021;40(51–2):92–105. (In Russian)]
- Болезнь, вызванная вирусом Эбола. Информационный бюллетень №103. Всемирная организация здравоохранения (январь 2016). [The disease caused by the Ebola virus. Newsletter No. 103. World Health Organization (January 2016). (In Russian)]
- Гельбиг Георг Адольф Вильгельм фон. Русские избранники: С портр. имп. Екатерины II по Даниелю Ходовецкому. Георг фон-Гельбиг, секретарь Саксон. посольства при дворе Екатерины II; Пер., [предисл.] и примеч. В.А. Бильбасова. Берлин: Ф. Готтгейнер, 1900. [4], IV, 534 с., 1 л. фронт. (портр.). [Gelbig Georg Adolf Wilhelm von. *Russian favorites: From the port. imp. Catherine II by Daniel Khodovetsky/Georg von Gelbig, Secretary of Saxon. embassies at the court of Catherine II; Trans., [preface.] and note by V.A. Bilbasov*. Berlin: F. Gottgeiner, 1900. [4], IV, 534 p., 1 l. front. (portr.). (In Russian)]
- Письмо Екатерины «К Графу И.Г. Чернышеву. 14 ч. Декабря 1768». Русский Архив, 1871, стр. 1321. [Letter Of Catherine «To Count I.G. Chernyshev. 14 h . December 1768». *Russian Archive*, 1871, p. 1321. (In Russian)]

Поступила 16.10.2021

#### Информация об авторах

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

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

## Обзоры и лекции

© МЕЛЬНИКОВ А.П., ФЕДОРЕНКО В.А., 2022

*Мельников А.П., Федоренко В.А.*

### РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, Москва, Россия

*В обзоре представлены современные данные о влиянии гормональных контрацептивов и препаратов гормональной заместительной терапии на риск развития тромбоэмболических осложнений. Обсуждается влияние компонентов препаратов и их дозировок на звенья системы гемостаза, использование гормональной терапии при экстрагенитальных заболеваниях, пути снижения тромбогенного риска гормонов при их обязательном использовании.*

**Ключевые слова:** *комбинированные оральные контрацептивы; гормональная заместительная терапия; неоральная контрацепция; тромбоэмболические осложнения.*

**Для цитирования:** Мельников А.П., Федоренко В.А. Риск тромбоэмболических осложнений при гормональной терапии. *Клиническая медицина.* 2022;100(1):11–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-11-17>

**Для корреспонденции:** Федоренко Виктория Александровна — e-mail: [fedorenko.vaf@mail.ru](mailto:fedorenko.vaf@mail.ru)

*Mel'nikov A.P., Fedorenko V.A.*

### RISK OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS DURING HORMONE THERAPY

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

*The review presents modern data of the effect of hormonal contraceptives and hormone replacement therapy drugs on the risk of thromboembolic complications. The effect of components of the drugs and their dosages on the hemostasis system is presented, the use of hormonal therapy in women with extragenital diseases is discussed, the ways of reducing the thrombogenic risk of hormones with their mandatory use are debated.*

**Keywords:** *combined oral contraceptives; hormone replacement therapy; non-oral contraception; thromboembolic complications.*

**For citation:** Mel'nikov A.P., Fedorenko V.A. Risk of thromboembolic complications during hormone therapy. *Klinicheskaya meditsina.* 2022;100(1):11–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-11-17>

**For correspondence:** Victoria A. Fedorenko — e-mail: [fedorenko.vaf@mail.ru](mailto:fedorenko.vaf@mail.ru)

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

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

Received 23.10.2021

Венозная тромбоземболия (ВТЭ), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА), входит в тройку лидеров в мире по летальности среди женщин экономически развитых стран: частота венозного ТГВ и ТЭЛА составляет 0,87–1,82 на 1000 человеко-лет и 0,45–0,95 на 1000 человеко-лет соответственно [1]. По данным Ø. Lidegaard и соавт., при исследовании населения Дании установлено, что частота ВТЭ составляет 2,1 на 10 000 женщин в год, а при использовании гормональных контрацептивов это число увеличивается до 8,1 на 10 000 в год [2].

Актуальность данной работы обусловлена тем, что гормональная контрацепция достоверно увеличивает риск ВТЭ у здоровых женщин. Возможны тромботические осложнения в виде артериального и венозного тромбоза: ТГВ, ТЭЛА, вплоть до смертельных исходов, инсульта, инфаркта миокарда [3]. ВТЭ при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) возможна

в нестандартных местах: венах сетчатки, верхней половины тела, почек и других [4]. В результате применения гормональной контрацепции только в США возможна смерть 300–400 здоровых женщин ежегодно [3].

По данным L. Manzoli и соавт., трехкратное увеличение частоты венозного тромбоза дает прирост в 100 наблюдений на 100 000 женщин-лет при использовании оральных контрацептивов (ОК), что составляет 13 000 ВТЭ ежегодно. Таким образом, среди 13 млн здоровых молодых женщин, принимающих контрацептивы, ежегодно 136–260 смертей от ВТЭ, 140 случаев инфаркта миокарда, 27 фатальных инсультов [5].

### Гормональная контрацепция

Современный опрос, проведенный T. Römer среди женщин в Германии, выявил частоту использования методов контрацепции: КОК — 47%, барьерная контрацепция — 46%, внутриматочная — 10%, мужская сте-

рилизация — 3%, календарный метод — 3%, женская стерилизация — 2%, измерение базальной температуры — 2%, применение вагинальных колец — 2%, инъекции Depo-Provera каждые 3 мес. — 1% [6].

### Комбинированные пероральные контрацептивы

В состав КОК входят четыре эстрогена: этинилэстрадиол (ЕЕ), 17 $\beta$ -эстрадиол (Е2), эстрадиол валерат (Е2V), местранол [4]. В гестагенном составе контрацептивов выделяют 4 поколения препаратов: 1-е поколение — норэтинодрел, норэтистерона ацетат; 2-е поколение — левоноргестрел; 3-е поколение — норгестимат, дезогестрел, гестоден, 4-е поколение — хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон [4, 7].

Контрацептивное действие препаратов обусловлено тем, что КОК первично ингибируют развитие фолликула и подавляют овуляцию. Прогестероновый компонент снижает пульсовый выброс гонадотропин-рилизинг-гормонов, секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также пик ЛГ в середине цикла, необходимый для овуляции, увеличивает толщину слизи цервикального канала, блокируя проникновение сперматозоидов, нарушает структуру эндометрия, затрудняя имплантацию [4, 7, 8], изменяет моторику маточных труб [7]. Наименьшим риском ВТЭ в КОК обладают гестагены: левоноргестрел, норэтистерон и норгестимат, особенно используемые в низких дозировках [6].

На обширном материале L. Keenan и соавт. установили, что использование левоноргестрела увеличивает риск ВТЭ в 2,79–4,07 раза, что является наилучшим результатом по сравнению с другими гормональными препаратами, которые увеличивают риск ВТЭ в 4,0–48,6 раза; при этом внутриматочные спирали с левоноргестрелом не увеличивают риск тромбоза [3]. По данным Ø. Lidegaard, риск венозного тромбоза при использова-

нии КОК с левоноргестрелом составляет 6 на 10 000 применений в год [2].

Частота ВТЭ достоверно возрастает при применении гормональной терапии, содержащей эстрогены и прогестины [9], это зависит от количества и типа гормональных препаратов и способа их введения (табл.). Применение КОК и гормональной заместительной терапии (ГЗТ) приводит к изменению гомеостаза организма пациентки с формированием протромботического фенотипа [10].

Риск ВТЭ в основном зависит от содержания в препаратах эстрогенов, уменьшение количества эстрогенного компонента в современных КОК 2-го и 3-го поколений при сохраняющемся клиническом эффекте привело к снижению количества ВТЭ.

Современные КОК сочетают в себе разные компоненты прогестагенов: во 2-м поколении — левоноргестрел или норгестрел, в 3-м поколении — дезогестрел, гестоден или норгестимат. Такие гестагены, как ципротерона ацетат и дроспиренон, также встречаются в КОК, но преимущественно применяются в лечебных целях. КОК 3-го поколения вдвое опаснее по частоте развития тромбозомболических осложнений (ТЭО), чем КОК 2-го поколения. Компоненты ципротерона ацетат и дроспиренон обладают еще большим риском по сравнению с КОК 3-го поколения [11]. Более мягко на компоненты гемокоагуляции действуют недавно введенные в клиническую практику контрацептивы, содержащие Е<sub>2</sub> с номегэстрола ацетатом [12]. Прогестагены не оказывают отрицательное влияние на факторы гемокоагуляции как при оральном, так и при парентеральном применении, независимо от режима приема: циклического или постоянного [13].

У женщин старшего возраста, которым необходимо применение ГЗТ, исходный риск ВТЭ гораздо выше, поэтому гормональная терапия приводит к еще большему росту ВТЭ. Особенно велик риск ВТЭ в начале гормональной терапии [9]. Эффект эстрогенов реализуется посредством воздействия на эстрогеновые рецепторы ER $\alpha$ , ER $\beta$  и недавно открытый GPR30 [14]. По данным N.K. Terreg и соавт., остается открытым вопрос о частоте ВТЭ при сравнении перорального и других методов контрацепции [15]. По мнению P.M. Sandset и соавт. (2013), использование пластырей, вагинальных колец, трансдермальных препаратов с контрацептивной целью либо при ГЗТ связано с уменьшенной вероятностью развития ВТЭ по сравнению с традиционным пероральным способом применения [9].

### Мини-пили

Использование небольших доз прогестинив в контрацептивах, так называемые мини-пили, не связано с риском тромботических осложнений, однако применение их в более высоких дозах в других гормональных препаратах приводит к риску увеличения ВТЭ [9]. S. Mantha и соавт. подтверждают, что использование мини-пили не связано с повышенным риском ВТЭ по сравнению с женщинами, которые не используют гормональную контрацепцию [16].

### Гормональные препараты показаны в порядке убывания тромбогенности [10]

Гормональный препарат	Риск тромбоза
КОК первого поколения (прогестины норэтинодрел, норэтистерон, норэтистерона ацетат и 50 мг этинилэстрадиола)	6–12/10 000 женщин
КОК третьего поколения (прогестины дезогестрел или гестоден, норгестимат < 50 мг этинилэстрадиола)	9–12/10 000 женщин
КОК четвертого поколения (прогестин дроспиренон, диеногест или номегэстрола ацетат < 50 мг этинилэстрадиола)	9–12/10 000 женщин
КОК второго поколения (прогестины норгестрел или левоноргестрел и этинилэстрадиол < 50 мг)	5–7/10 000 женщин
Только прогестинсодержащие (норэтистерон, диацетат этинодиола, левоноргестрел, дезогестрел, линестрелон)	2–3/10 000 женщин
Внутриматочные системы (ВМС) с прогестинами (левоноргестрел)	2/10 000 женщин

## **Импланты**

Импланты вводятся подкожно в районе плеча для обеспечения надежной контрацепции на 3–5 лет с постепенным высвобождением препарата, они содержат прогестины: мегестрола ацетат, норэтиндром, норгестринон, этоногестрел. Возможно применение имплантов и в лечебных целях при тяжелой дисменорее. Использование депо медроксипрогестерона ацетата (depot medroxyprogesterone acetate, DMPA) не влияет на факторы коагуляции и не повышает кровяное давление, однако вызывает увеличение содержания липопротеидов низкой плотности, уменьшает периферическую дилатацию артерий [7]. Установлено, что использование имплантов с этоногестрелом увеличивает риск ВТЭ в 1,4 раза, а с DMPA — в 3,6 раз [3]. Частота ВТЭ, по данным Ø. Lidegaard и соавт., возрастала в 1,4 раза у женщин при использовании подкожных имплантов по сравнению с женщинами, не использующими гормональные контрацептивы [2]. Также небольшое влияние на параметры гемокоагуляции оказывает введение подкожно импланта этоногестрела [13].

## **Пластыри**

Применение пластырей с ЕЕ/норэргестромином увеличивает риск ВТЭ в 7–9 раз по сравнению с пациентками, не принимающими гормональную контрацепцию [3]. Частота ВТЭ, по данным Ø. Lidegaard и соавт., при использовании пластырей составляет 9,7 на 10 000 лет использования. По сравнению с приемом КОК, содержащих левоноргестрел, риск ВТЭ после использования пластыря составлял 2,3. В плазме крови у пациенток, которые используют пластыри, на 60% возрастает содержание эстрогенов по сравнению с теми женщинами, которые принимают КОК, что приводит к увеличению на 90% риска венозного тромбоза по сравнению с препаратами КОК, содержащими левоноргестрел, и соответствует уровню ВТЭ, наблюдаемому при применении КОК 3–4-го поколения. Риск возникновения ВТЭ при использовании пластырей — 14 на 10 000 лет применения [2]. Преимуществом использования пластырей по сравнению с КОК являются эффективная абсорбция и поддержание относительно постоянного уровня гормонов в сыворотке крови. Современные пластыри насыщают организм пациентки гормонами, количество которых сравнимо с пероральным приемом КОК, содержащих 0,02 мг ЕЕ и 0,06 мг гестодена. При этом наиболее частыми побочными эффектами были головная боль (9,5%) и раздражение в месте применения пластыря (8,5%). В целом пластыри хорошо переносятся и не снижают качество жизни пациентки. По данным I. Wiegratz и соавт., из 1631 пациентки, длительно использовавших пластыри, имели место 2 эпизода ТЭЛА — у одной пациентки отмечена избыточная масса тела и гетерозиготное носительство FV Лейдена, а также подозрение на синдром Мэя–Тернера, у второй пациентки не было предрасполагающих факторов к ВТЭ, кроме табакокурения [17]. Использование минимальных доз гормонов в пластырях минимизирует риск ВТЭ. Следует помнить, что концен-

трация норгестимата в гормональном пластыре составляет 6 мг, что гораздо больше, чем в одной таблетке (250 мкг). Комбинированное применение с целью контрацепции вагинального кольца и пластыря может повышать риск ВТЭ [12].

## **Вагинальные кольца**

Влагалищные кольца являются средствами доставки гормональных препаратов для контрацепции и лечения (эндометриоза, дефицита эстрогенов, при урогенитальной атрофии). Характеризуются постоянным пролонгированным высвобождением лекарственного препарата, при этом первый контакт препарата минует циркуляцию в печени, что обеспечивает большее всасывание. По характеру материала кольца бывают силиконовые, полиуретановые, из смеси полиэтилена с винил-ацетатом. С контрацептивной целью кольца содержат ЕЕ (эстрогенный компонент) и этоногестрел (прогестинный компонент), которые применяются в течение 3 нед. с недельным перерывом; а также имеются кольца, содержащие только прогестагены: прогестерон, левоноргестрел и нестерон для постоянного использования [18]. Установлено, что кольца, содержащие ЕЕ/этоногестрел, увеличивают риск ВТЭ в 6,5 раза [3]. Частота ВТЭ, по данным Ø. Lidegaard и соавт., при применении влагалищных колец — 7,8 на 10 000 лет использования. По сравнению с пациентками, применяющими КОК с левоноргестрелом, риск ВТЭ составлял 11 на 10 000 лет использования. Учитывая вышесказанное, пациенткам рекомендуются КОК с левоноргестрелом или норгестиматом, которые имеют меньший риск ВТЭ, чем пластыри или вагинальные кольца [2].

## **Внутриматочные контрацептивы**

Наибольшую трудность подбора контрацепции врачи испытывают при консультировании пациенток с высоким риском тромбоза и коагулопатии. Использование с этой целью у 99 пациенток длительно действующего внутриматочного контрацептива, содержащего 52 мг левоноргестрела, хорошо себя зарекомендовало: отсутствовали осложнения в виде кровотечений, а длительное применение (более 4 лет) было ассоциировано с аменореей или олигоменореей, несмотря на применение оральных антикоагулянтов у пациенток с тромбозом в анамнезе или коагулопатией [19].

Актуальной клинической задачей является контрацепция у женщин детородного возраста, имеющих высокий риск развития венозных и артериальных тромбозов. Выбор препаратов ограничен контрацептивами, содержащими прогестины (таблетки, внутриматочные контрацептивы, подкожные импланты), обратимой контрацепцией длительного действия (long-acting reversible contraception, LARC), хирургической стерилизацией [20].

Пациенткам с высоким риском тромбоза не противопоказаны LARC. Они состоят из внутриматочного контрацептива с левоноргестрелом или с подкожным имплантом с этоногестрелом либо это медь-содержащий внутриматочный контрацептив и проявляют высокий

контрацептивный эффект. Наиболее частый побочный эффект — нарушение менструального цикла вплоть до развития аменореи.

Пациенткам, получающим антикоагулянтную терапию, противопоказано введение внутриматочных спиралей с медью или установка подкожного импланта ввиду риска кровотечений. При выборе контрацептива следует учитывать репродуктивные планы женщины, необходимость коррекции меноррагии, финансовые возможности пациентки [20].

По данным Ø. Lidegaard и соавт., пациентки, использовавшие внутриматочные контрацептивы с левоноргестрелом, не имеют повышенного риска ВТЭ (относительный риск 0,6). Использование внутриматочных спиралей с левоноргестрелом достоверно снижает риск венозного тромбоза по сравнению с КОК с левоноргестрелом; риск возрастает при повышении дозы левоноргестрела [2].

Использование внутриматочных контрацептивов, содержащих гестагены, левоноргестрел, приводит к желаемому эффекту при еще меньших дозах прогестинов в крови, не связано с увеличением риска ВТЭ и рекомендуется пациенткам, относящимся к группе риска [9].

### Гормональная заместительная терапия

Следует помнить, что ГЗТ применяется, как правило, у пациенток старше 40 лет, когда могут прогрессировать изменения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции (увеличение содержания фибриногена, FVII, FVIII), снижение содержания антикоагулянтов (кофактора гепарина II) и торможения фибринолиза (рост содержания PAI-1) наряду с другими биохимическими изменениями, например увеличением количества холестерина и триглицеридов [21]. При наличии выраженных симптомов менопаузы — приливов и ночной потливости, развивающихся при снижении или потере выработки половых гормонов яичниками, — применяются ГЗТ, состоящие из E<sub>2</sub>, конъюгированного конского эстрогена и/или прогестерона [8].

Современные представления о механизме действия ГЗТ не позволяют рекомендовать гормональные препараты для предупреждения сосудистых осложнений, инфаркта миокарда и инсульта. Максимальная частота тромботических осложнений наблюдается при начале лечения КОК и ГЗТ [4].

I. Rośaś и соавт. оценивали эффекты таблетированных препаратов и гормонального пластыря при ГЗТ на параметры гемостаза. Установлено, что скорость полимеризации выше при использовании таблетированных гормональных препаратов, показатель лизиса фибринового сгустка достоверно замедлялся в обеих группах, но более — при использовании таблетированной формы. Активность тромбина была достоверно выше в плазме после приема ГЗТ по сравнению с данными контрольной группы и трансдермальными контрацептивами. Активность плазмина была более высокой у контрольной группы. Наивысший уровень ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI), был у пациенток, получавших таблетки,

менее выраженные показатели были в группе, применявшей пластырь, а наименьшие — в группе контроля. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, каким образом гормональная терапия способствует ВТЭ и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии, особенно при применении таблеток. Исследования проводились у пациенток, которые принимали препараты в течение полугода [22].

### Гормональная терапия на фоне приема антикоагулянтов

Женщинам с острым эпизодом ВТЭ гормональная контрацепция противопоказана, за исключением пациенток, находящихся на антикоагулянтной терапии. После острого эпизода ВТЭ возможно использование перорального гестагенного монопрепарата [6]. Из антикоагулянтов при риске ВТЭ применялись варфарин (преимущественно) и ривароксабан [19]. Пациенткам, находящимся на антикоагулянтной терапии, не показано назначение КОК и инъекционных контрацептивов, содержащих DMPA, ввиду его тромбогенного действия [20].

Описаны случаи тромбоза венозного синуса с проявлениями в виде нарушения зрения, головных болей, шума и свиста в ушах, отека зрительного нерва, появления извитости сосудов глазного дна, повышения внутричерепного давления на фоне применения DMPA [23].

### Предупреждение ТЭБ при обязательном лечении гормонами

При выполнении хирургической стерилизации для профилактики ВТЭ следует назначать антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ) либо нефракционированным гепарином [20].

Первоочередной задачей врачей является исключение группы пациенток, которым противопоказаны КОК с целью контрацепции, особенно с наличием факторов риска ВТЭ: тромбофилией, сахарным диабетом, в возрасте старше 35 лет, табакокурящим, а также пациенткам с артериальной гипертензией, головной болью, включая мигрень, эпилепсией, опухолями печени. Таким пациенткам следует подбирать препарат гестагена в виде таблеток, внутриматочных контрацептивов либо вагинальных колец [6].

### Механизмы влияния гормонов на факторы гемостаза

Базовая генерация тромбина является маркером риска ТЭО у здоровых пациенток [24]. При приеме КОК происходит увеличение содержания факторов свертывания, фибриногена (FI), протромбина (FII), FVII, FVIII, FX и снижение антикоагулянтов: антитромбина III, протеина S, ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) [3, 9, 10, 22]. В отличие от физиологически протекающей беременности, прием КОК сопровождается параллельным увеличением фибринолитической активности, ростом содержания ТАП, снижением активности PAI-1 [9]. По данным D. Khialani, этинилэстрадиол увеличивает фибринолитическую

активность организма [12]. Факторы, по которым определяется гиперкоагуляция, обнаруживаются в крови пациенток: повышаются протромбиновые фрагменты F1+2, тромбин-антитромбиновые комплексы (ТАТ-комплексы), содержание D-димера, имеется повышенная резистентность к активированному протеину С (APC) при приеме КОК и пероральной ГЗТ, параллельно происходит снижение свободной фракции протеина S и уменьшение активности TFPI. Содержание маркеров воспаления возрастает при использовании высоких доз ГЗТ по сравнению с низкими дозами, при которых частота ВТЭ невелика или отсутствует [9]. Компоненты гормональной терапии по-разному воздействуют на глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ): его содержание возрастает при использовании эстрогенов и снижается при применении прогестагенов. Влияние гормонов на гомеостаз пациенток опосредуется ГСПГ — уровни ГСПГ достоверно увеличиваются у пациенток, принимающих КОК (но не при изолированном применении прогестинов), положительно коррелируют с увеличением APC-резистентности и генерацией тромбина в организме [25], содержанием FII и отрицательно — с активностью протеина S [24]. ГСПГ может быть использован как биомаркер протромботического состояния у женщин, применяющих гормональную контрацепцию, поскольку его сывороточный уровень возрастает при увеличении содержания эстрогенов; назначение прогестерона снижает уровень ГСПГ. При использовании КОК 3-го поколения и КОК, содержащих ципротерона ацетат, уровни ГСПГ были максимальными [24]. Однако следует помнить, что низкие уровни этого белка могут наблюдаться при сахарном диабете 2-го типа, остеопорозе [25], синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), метаболическом синдроме [26]. Предлагается использование ГСПГ в качестве маркера венозного тромбоза, наряду с показателем APC-резистентности среди пациенток, получающих гормональную терапию в форме вагинальных колец [2].

Гормональная терапия многократно увеличивает риск ВТЭ, если имеется тромбофилия в генах: протромбина FII G20210A, FV (фактора Лейдена) [9], а также при дефиците антитромбина III, протеина S, протеина C, что ставит вопрос о целесообразности обследования на тромбофилию пациенток, которым предстоит подбор гормональных контрацептивов [12].

Действие КОК на тромбоциты неоднозначно, зависит от компонентов препаратов, эстрогены повышают содержание фактора фон Виллебранда путем прямой стимуляции клеток эндотелия. Действие эстрогенов на гемокоагуляцию можно оценить как формирование протромботического состояния: увеличивается уровень фибриногена, протромбина FII, FVII и FX, значительно возрастает APC-резистентность, снижается содержание FV, TFPI и антитромбина, угнетается действие антикоагулянтов [4], увеличивается содержание антигена протеина C и его активность, но при этом растут и уровни ингибиторов протеина C —  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина [27]. Содержание антигена протеина S снижается (как свободного, так и общего), этот эффект

боле выражен при использовании прогестинов 3-го поколения. Действие на фибринолиз: увеличивается содержание тканевого активатора плазминогена (ТАП), TAFI, снижается содержание PAI-1 [4]. Применение эстрогенов приводит к провоспалительному эффекту. Высокие дозы эстрогенов с большей вероятностью сочетаются с ТЭО. Пероральное применение эстрогенов сопровождается повышенным риском ВТЭ. Выяснено действие эстрогенов на факторы гемокоагуляции: эстрогены (ЕЕ, Е<sub>2</sub>) через рецепторы ER $\alpha$  снижают экспрессию маточной РНК TFPI и его концентрацию, в ответ на применение эстрогенов увеличивается образование активированного FX [28]. Прокоагулянтная активность увеличивается за счет активации фермента гепараназы при применении КОК [27].

Учитывая, что прием гормональных препаратов приводит к гиперкоагуляции, для оценки ее степени перспективно исследование и использование таких биомаркеров, как фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF), интерферон  $\alpha$  (Interferon alpha — IFN- $\alpha$ ), интерлейкин-15 (Interleukin-15 — IL-15), и цитруллинированный гистон H3 (Citrullinated histone H3 — H3cit), при принятии решения о выборе гормонального препарата [1].

### Гормональная терапия и экстрагенитальная патология

КОК могут быть использованы у пациенток с неосложненным сахарным диабетом при учете возникающих факторов риска. ДМРА противопоказан пациенткам с сахарным диабетом 2-го типа, но при наличии гестационного сахарного диабета в анамнезе данный метод контрацепции может быть использован. При наличии осложнений сахарного диабета подбор контрацептивов более сложный, поскольку диабетическая нефро-, нейро-, ретино- и микроангиопатия являются относительными или абсолютными противопоказаниями к использованию КОК. Выбор осуществляется среди таких методов, как контрацептивы, содержащие гестагены (кроме ДМРА), внутриматочные контрацептивы [6].

Пациентки старше 35 лет, курящие более 15 сигарет в день, имеют высокий риск ВТЭ (включая развитие инфаркта миокарда). Им противопоказано назначение КОК, но возможно проведение монотерапии гестагенами или применение внутриматочных контрацептивов с левоноргестрелом [6].

При наличии гипертензии, даже хорошо контролируемой, назначение КОК относительно противопоказано. Цифры АД, превышающие 160/100 мм рт. ст., являются абсолютным противопоказанием к применению КОК. Таким пациенткам рекомендуются гестагены [6].

Использование КОК связано с возможностью развития новообразований печени, поэтому при имеющейся патологии органа гормональные препараты противопоказаны [6].

У пациенток с мигренью с аурой назначение КОК абсолютно противопоказано в связи с многократным увеличением риска инсульта, относительно противопока-

зана монотерапия гестагенами и использование систем с левоноргестрелом.

Женщины с эпилепсией вынуждены принимать противосудорожные препараты на протяжении всей жизни. Гормоны, применяемые с контрацептивной целью, могут проявлять неблагоприятный фармакологический эффект при взаимодействии с противосудорожными препаратами, влияя на функцию печени и образование гормонов в этом органе. В то же время противосудорожные препараты могут снижать эффект гормональной контрацепции, поэтому у пациенток с диагнозом «эпилепсия» предпочтительно назначение левоноргестрелосодержащих спиралей или спиралей с медью как способа контрацепции [6].

### Заключение

Наиболее трудным контингентом для назначения КОК и ГЗТ являются пациентки с ВТЭ в анамнезе, тромбофилией высокого тромбогенного риска: гомозиготным носительством FV Лейден, протромбина FII, сочетанным носительством гетерозигот FV и FII, с тяжелым дефицитом антитромбина, протеина С, протеина S, с антифосфолипидным синдромом, пациентки с неблагоприятным семейным анамнезом по ВТЭ, экстрагенитальной патологией: сочетанной сердечно-сосудистой патологией, плохо контролируемой артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инсультом, мигренью с аурой, курящие, старше 35 лет. Наиболее оптимальным методом контрацепции у этого контингента следует считать LARC [4].

Неоральные методы контрацепции являются современными и безопасными для пациенток с риском развития ВТЭ, хотя осложнения встречаются и при их использовании [15].

Следует помнить, что пациентки, не применяющие контрацептивы, в перспективе могут быть беременны и родоразрешены оперативным путем. Это увеличивает вероятность развития ВТЭ, но не принимается в расчет при сравнении групп, получающих гормональную контрацепцию, и контрольных групп. Следует помнить, что имеет место гиподиагностика ВТЭ при беременности и таким образом занижается риск ВТЭ среди пациенток, не употребляющих КОК [29].

Следует согласиться с D. Khialani и соавт., что для безопасного подбора КОК необходимо оценивать четыре клинических признака: возраст, индекс массы тела, курение, семейный анамнез и девять генетических маркеров: определение F5L (rs6025), F2 (rs1799963), F11 (rs2289252), KNG1 (rs710446), PROC1 (rs9574), 2 ABO subtypes (rs8176750 and rs8176719), CYP2C9 (rs1799853), and SUGCT (rs4379368). Возникновение преходящих тромбогенных факторов (хирургического вмешательства, иммобилизации, травмы ноги, онкологической патологии) диктует необходимость оценки целесообразности продолжения/отмены КОК [12].

Из полученной информации следует, что у пациенток при использовании имплантов либо внутриматочных спиралей, содержащих левоноргестрел, риск ВТЭ уве-

личивается незначительно по сравнению с женщинами, не применяющими половые стероиды [2].

Перспективно использование новых антикоагулянтов, точкой приложения которых являются FXI и FXII, совместно с гормональной контрацепцией у пациенток, перенесших острый эпизод ВТЭ [1].

Перед лечением гормонами пациентки должны быть обследованы. Биохимические исследования включают определение общего холестерина, его фракций, триглицеридов. Пациентка не должна относиться к группе риска по развитию гипертонической болезни, иметь патологию печени, неврологическую симптоматику, входить в группу риска по развитию рака молочной железы. При наличии семейного тромботического анамнеза целесообразно обследование женщины на тромбофилию. Проведение ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей показано пациенткам, имевшим венозные тромбозы в анамнезе. При наличии гинекологической патологии и лечении гормонами следует определить цель и длительность лечения, а также наличие противопоказаний к назначению половых стероидов.

В перспективе возможно определение маркеров гиперкоагуляции, которые позволят стратифицировать пациенток с планируемой гормональной терапией по группам риска ВТЭ.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nicholson M., Chan N., Bhagirath V., Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *Clin. Med.* 2020;9(8):2467. DOI: 10.3390/jcm9082467
- Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ.* 2012;344:e2990. DOI: 10.1136/bmj.e2990
- Keenan L., Kerr T., Duane M., Van Gundy K. Systematic Review of Hormonal Contraception and Risk of Venous Thrombosis. *Linacre Q.* 2018;85(4):470-477. DOI: 10.1177/0024363918816683
- Abou-Ismaïl M.Y., Sridhar D.C., Nayak L. Estrogen and Thrombosis: a Bench to Bedside Review. *Thromb. Res.* 2020;192:40-51. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.008
- Manzoli L. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism a Systematic Review and Metaanalysis. *Drug. Saf.* 2012;35(3):191-205. DOI: 10.2165/11598050-000000000-00000
- Römer T. Medical eligibility for contraception in women at increased risk. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019;116(45):764-774. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0764
- Regidor P.A. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget.* 2018;9(77):34628-34638. DOI: 10.18632/oncotarget.26015
- Shufelt C.L., Pacheco C., Tweet M.S., Miller V.M. Sex-specific physiology and cardiovascular disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1065:433-454. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4\_27
- Per Morten Sandset Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb. Res.* 2013;131(1):4-7. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70009-4
- Gialeraki A., Valsami S., Pittaras T., Panayiotakopoulos G., Politou M. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2016. DOI: 10.1177/1076029616683802
- van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P., Doggen C.J., Rosendaal F.R. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921. DOI: 10.1136/bmj.b2921

12. Khialani D., Rosendaal F., van Hylckama Vlieg A. Hormonal Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020;46(8):865–871. DOI: 10.1055/s-0040-1715793
13. Schindler A.E. Differential effects of progestins on hemostasis. *Maturitas.* 2003;46(1):31–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.016
14. Eyster K.M. The estrogen receptors: an overview from different perspectives, in Estrogen Receptors. *Methods Mol. Biol.* 2016;1366:1–10. DOI: 10.1007/978-1-4939-3127-9\_1
15. Tepper N.K., Dragoman M.V., Gaffield M.E., Curti K.M. Non-oral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception.* 2017;95(2):130–139. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.10.005
16. Mantha S., Karp R., Zwicker J.I. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4944. DOI: 10.1136/bmj.e4944
17. Wiegatz I., Bassol S., Merz M. Effect of a low-dose contraceptive patch on efficacy, bleeding pattern, and safety. *Reprod. Sci.* 2014;21(12):1518–25. DOI: 10.1177/1933719114532840
18. Rafiei F., Tabesh H., Mottaghy K. Development of Hormonal Intra-vaginal Rings: Technology and Challenges. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(7):789–806. DOI: 10.1055/a-1369-9395
19. Brull E.P., Fernandes A., Monteiro I., Bahamondes L., Juliato C.R.T. Safety and bleeding patterns of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system among women with thrombosis or coagulopathy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020;151(3):355–361 DOI: 10.1002/ijgo.13378
20. Gray B., Floyd S., James A.H. Contraceptive Management for Women Who Are at High Risk of Thrombosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2018;61(2):243–249 DOI: 10.1097/GRF.0000000000000356
21. Mari D., Ogliari G., Castaldi D., Vitale G., Bollini E.M., Lio D. Hemostasis and ageing. *Immun. Ageing.* 2008;5:12. DOI: 10.1186/1742-4933-5-12
22. Połać I., Borowiecka M., Wilamowska A., Nowak P. Coagulation and fibrinolytic parameters in women and the effects of hormone therapy; comparison of transdermal and oral administration. *Gynecol. Endocrinol.* 2013;29(2):165–8. DOI: 10.3109/09513590.2012.730567
23. Barmas-Alamdari D., Sodhi G.S., Spitze A.R. Extensive cerebral venous sinus thrombosis due to medroxyprogesterone acetate. *Neuroophthalmology.* 2020;45(1):52–55. DOI: 10.1080/01658107.2020.1797823
24. Hugon-Rodin J., Alhenc-Gelas M., Hemker H.C., Brailly-Tabard S., Guiochon-Mantel A., PluBureau G., Scarabin P.Y. Sex hormone-binding globulin and thrombin generation in women using hormonal contraception. *Biomarkers.* 2017;22(1):81–85. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1204010
25. Arathimos R., Millard L.A.C., Bell J.A., Relton C.L., Suderman M. Impact of sex hormone-binding globulin on the human phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 2020;29(11):1824–1832. DOI: 10.1093/hmg/ddz269
26. Simons P.I.H.G., Valkenburg O., Stehouwer C.D.A., Brouwers M.C.G.J. Sex hormone-binding globulin: biomarker and hepatokine? *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(8):544–553. DOI: 10.1016/j.tem.2021.05.002
27. Kemmeren J.M. et al., Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V (Leiden) mutation: a randomized trial. *Blood.* 2004;103(3):927–33. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1285
28. Ali H.O., Stavik B., Dørum E., Iversen N., Sandset P.M., Skretting G. Oestrogen induced downregulation of TFPI expression is mediated by ERα. *Thromb. Res.* 2014;134(1):138–43. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.04.004
29. Kline J.A., Richardson D.M., Than M.P., Penaloza A., Roy P.M. Systematic review and meta-analysis of pregnant patients investigated for suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2014;21(9):949–59. DOI: 10.1111/acem.12471

Поступила 23.10.2021

**Информация об авторах/Information about the authors**

Мельников Андрей Павлович (Mel'nikov Andrey P.) — канд. мед. наук, старший научный сотрудник акушерского физиологического отделения МОНИИАГ, ORCID: 0000-0002-7426-9040  
Федоренко Виктория Александровна (Fedorenko Victoria A.) — клинический ординатор по специальности акушерство и гинекология МОНИИАГ, ORCID: 0000-0002-4365-5440

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Рассохин В.В.<sup>1,2,3</sup>, Беляков Н.А.<sup>1,2,3</sup>, Яковлев А.А.<sup>1</sup>, Симакина О.Е.<sup>1,2</sup>**ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>ФГБН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», 197101, Санкт-Петербург, Россия

*В статье обсуждаются эпидемиологические, этиопатогенетические, клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 может проходить через физиологические барьеры и достигать кровотока или лимфы, распространяясь в центральной нервной системе человека, инфицировать клетки хозяина по многим метаболическим путям, что определяет особенности клинической картины психоневрологических и поведенческих расстройств у пациента, представленные спектром фенотипов (синдромов), так или иначе ассоциированных с основным инфекционным процессом. Описаны прямое вирус-индуцированное поражение, иммунная дисфункция, избыточное воспаление и тромбофилия/гиперкоагуляция, цитокиновый и метаболический дисбаланс, аутоиммунные изменения, которые являются патогенетическими механизмами развития психоневрологических заболеваний у пациентов с COVID-19. В обзоре обоснована необходимость комплексного обследования, междисциплинарного подхода и многокомпонентной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Динамическое наблюдение за реконвалесцентами COVID-19 позволит объективно говорить о риске развития отдаленных последствий инфицирования SARS-CoV-2, а сохранение клинической настороженности в отношении возможного развития неврологических симптомов у большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 поможет оказать эффективную помощь как в острый период заболевания, так и в период выздоровления, восстановления и комплексной реабилитации: неврологической, психологической, скелетно-мышечной.*

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2; COVID-19; центральная нервная система; психоневрологические и поведенческие расстройства; головной мозг; лечение; наблюдение; реабилитация.

**Для цитирования:** Рассохин В.В., Беляков Н.А., Яковлев А.А., Симакина О.Е. Психоневрологические и поведенческие расстройства у пациентов с COVID-19. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):18–31.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-18-31>

**Для корреспонденции:** Рассохин Вадим Владимирович — e-mail: [ras-doc@mail.ru](mailto:ras-doc@mail.ru)

Rassokhin V.V.<sup>1,2,3</sup>, Belyakov N.A.<sup>1,2,3</sup>, Yakovlev A.A.<sup>1</sup>, Simakina O.E.<sup>1,2</sup>**NEUROPSYCHIATRIC AND BEHAVIORAL DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19**<sup>1</sup>Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, 197376, Saint Petersburg, Russia<sup>3</sup>St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, 197101, Saint Petersburg, Russia

*The article discusses the epidemiological, etiopathogenetic, clinical, and diagnostic aspects of central nervous system damage in COVID-19. The SARS-CoV-2 virus can pass through physiological barriers and reach the bloodstream or lymph, spreading in the central nervous system of an infected person, infect host cells through many metabolic pathways, which determines the features of the clinical picture of neuropsychiatric and behavioral disorders in the patient, represented by a spectrum of phenotypes (syndromes), one way or another associated with the main infectious process. As a rule, this is a clinical diagnosis based on the results of a comprehensive examination of a patient with COVID-19. Direct virus-induced damage, immune dysfunction, excessive inflammation, thrombophilia/hypercoagulation, cytokine and metabolic imbalance, and autoimmune changes that are pathogenetic mechanisms in developing neuropsychiatric diseases in patients with COVID-19 are described. The review substantiates the need for a comprehensive examination, an interdisciplinary approach, and multicomponent therapy of patients with a new coronavirus infection. Dynamic monitoring of COVID-19 convalescents will allow us to objectively talk about the risk of developing long-term consequences of SARS-CoV-2 infection, and maintaining clinical alertness regarding the possible development of neurological symptoms in most patients with the new COVID-19 coronavirus infection will help to provide effective assistance both in the acute period of the disease and during recovery, recovery and comprehensive rehabilitation: neurological, psychological, musculoskeletal.*

**Key words:** SARS-CoV-2; COVID-19; central nervous system; neuropsychiatric and behavioral disorders; brain; treatment; observation; rehabilitation.

**For citation:** Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Yakovlev A.A., Simakina O.E. Neuropsychiatric and behavioral disorders in patients with COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):18–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-18-31>

**For correspondence:** Vadim V. Rassokhin — e-mail: [ras-doc@mail.ru](mailto:ras-doc@mail.ru)

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

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

Накопленный опыт наблюдения за пациентами с COVID-19 показал, что новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, это не просто болезнь легких, в патологический процесс могут вовлекаться сердце, почки и печень, у многих пациентов появляются неврологические проблемы, включая «мозговой туман», потерю обоняния и вкуса и инсульты. Исследователи и клиницисты обращают внимание на то, как часто происходят повреждения головного мозга в остром и постковидном периоде и какими клиническими проявлениями они сопровождаются. При этом становится яснее, что COVID-19 повреждает мозг разнонаправлено: он может напрямую атаковать определенные клетки мозга, уменьшить приток крови к ткани мозга или вызвать выработку иммунных молекул, которые наносят вред клеткам мозга [1].

Предлагаемые клиничко-диагностические и лечебные алгоритмы и подходы ведения пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволяют не во всех случаях предотвратить потерю обоняния, памяти, развитие инсультов и других проблем, как раз наоборот, описываются такие «фенотипы» течения COVID-19, при которых описываемые явления могут у пациентов появиться совершенно неожиданно и непредсказуемо, независимо от тяжести течения заболевания, остроты периода, длительности постковидного периода. Возникает закономерный вопрос: возможно ли вмешательство на раннем этапе заболевания для профилактики и быстрого устранения этих последствий, чтобы у людей не было ранних и долгосрочных проблем со стороны нервной системы и психоэмоциональной сферы?

В когортных исследованиях неврологические проявления (неврологические симптомы, сообщенные пациентами, зафиксированные в медицинской документации) встречаются довольно часто. Так, S.H-Y. Chou и соавт. описывают их наличие у 82% из 3055 пациентов, госпитализированных с COVID-19 [2]. Самыми частыми симптомами были головная боль (37%) и anosmia или ageusia (26%). Наиболее распространенными неврологическими признаками и/или синдромами оказались острая энцефалопатия (49%), кома (17%) и инсульт (6%), в то время как менингит и/или энцефалит были редкими находками (0,5%). Авторы указали на тесную связь клинически зафиксированных неврологических расстройств с повышенным риском госпитальной смерти. Наличие ранее существовавших неврологических нарушений было связано с повышенным риском развития неврологических признаков и/или синдромов при COVID-19 [2].

После COVID-19 у пациентов наблюдаются длительные недомогания, диффузные миалгии, симптомы депрессии и инсомнии, мигреноподобные головные боли [3–7], часто невосприимчивые к традиционным анальгетикам, и головные боли с поздним началом, которые многие связывают с высокими уровнями цитокинов. В небольшом исследовании среди 100 пациентов примерно у 38% постоянные головные боли продолжались и через 6 нед. после возникновения [7, 8]. Потеря вкуса и запаха также может сохраняться после исчезновения других симптомов примерно у 1/10 части пациентов при последующем наблюдении

до 6 мес. [9, 10]. Отмечались когнитивные нарушения с колебаниями или без них, включая «мозговой туман» (нарушение концентрации, памяти, восприимчивой речи и/или исполнительных функций [11–13].

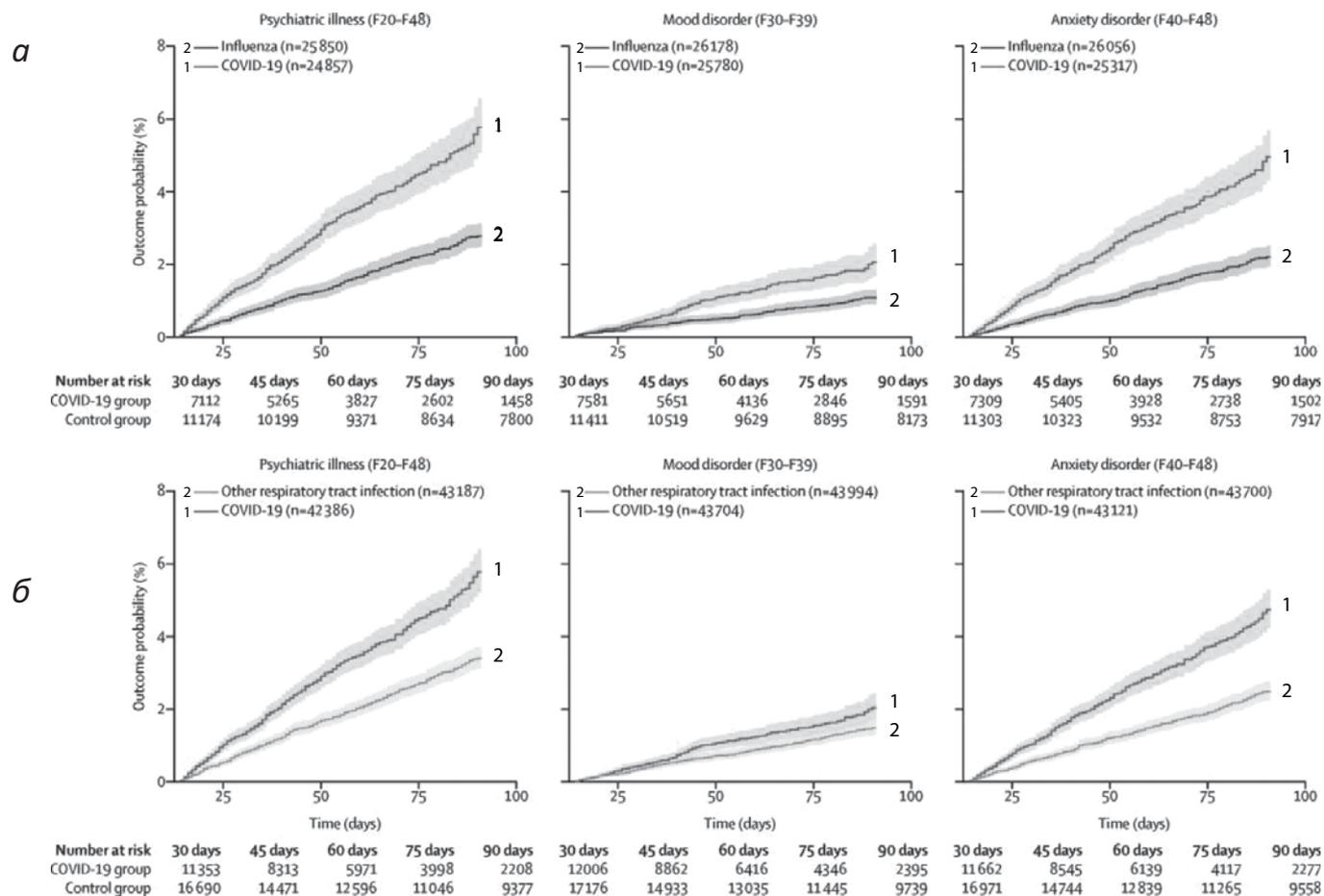
У больных COVID-19 развивается ряд психиатрических симптомов, сохраняющихся или проявляющихся через несколько месяцев после инфицирования SARS-CoV-2. В когорте из 402 пациентов, перенесших COVID-19 в Италии, через 1 мес. после госпитализации примерно в 56% случаев были отмечены психиатрические последствия: посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), депрессия, тревожность, бессонница и обсессивно-компульсивная симптоматика [14, 15]. Клинически значимая депрессия и тревога наблюдались примерно у 30–40% пациентов после COVID-19, у четверти пациентов через 6 мес. наблюдения после острого периода COVID-19 встречаются тревога, депрессия и проблемы со сном. Примечательно, что клинически значимые симптомы ПТСР регистрируются примерно у 30% пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации, и могут проявляться на ранних стадиях острой инфекции или спустя несколько месяцев [16].

Крупномасштабный анализ данных 62 354 человек, перенесших COVID-19, из 54 медицинских организаций в США оценил частоту первого и рецидивирующего психического заболевания между 14 и 90 днями после постановки диагноза в 18,1% [17]. Общая вероятность диагноза нового психического заболевания в течение 90 дней после постановки диагноза COVID-19 составляет 5,8% (тревожное расстройство — 4,7%; расстройство настроения — 2%; бессонница — 1,9%; деменция (среди них в возрасте  $\geq 65$  лет) — 1,6%) среди 44 759 пациентов без известных ранее психических заболеваний. Все эти показатели были значительно выше, чем в сопоставимых контрольных когортах пациентов с диагнозом гриппа и других инфекций дыхательных путей (рис. 1).

Осложнения острого COVID-19, такие как ишемический или геморрагический инсульт, гипоксически-аноксическое поражение, синдром задней обратимой энцефалопатии и острый диссеминированный миелит, могут привести к затяжным или постоянным неврологическим расстройствам, требующим длительной и обширной реабилитации. Кроме того, после тяжелых миопатий и невропатий, возникающих во время острого COVID-19 или в результате действия нервно-мышечных блокаторов, могут сохраняться остаточные симптомы продолжительностью от нескольких недель до месяцев [18–22].

Неврологические проявления не являются лидирующими в клинической картине заболеваний, вызванных коронавирусами [23]. Тем не менее уже накоплены данные о возможных поражениях нервной системы и их роли в развитии дыхательных, сенсорных, двигательных, вегетативных и других расстройств центральной и периферической нервной системы (рис. 2).

Частота встречаемости и продолжительность психоневрологических симптомов, наиболее часто встречающихся в постковидный период у пациентов с COVID-19, представлены в таблице и на рис. 3.



**Рис. 1.** Кривые Каплана–Мейера для появления первых психиатрических диагнозов после диагностики COVID-19 по сравнению с гриппом (а) и другими инфекциями дыхательных путей (б) [17]

**Частота встречаемости и продолжительность психоневрологических симптомов у пациентов с COVID-19**

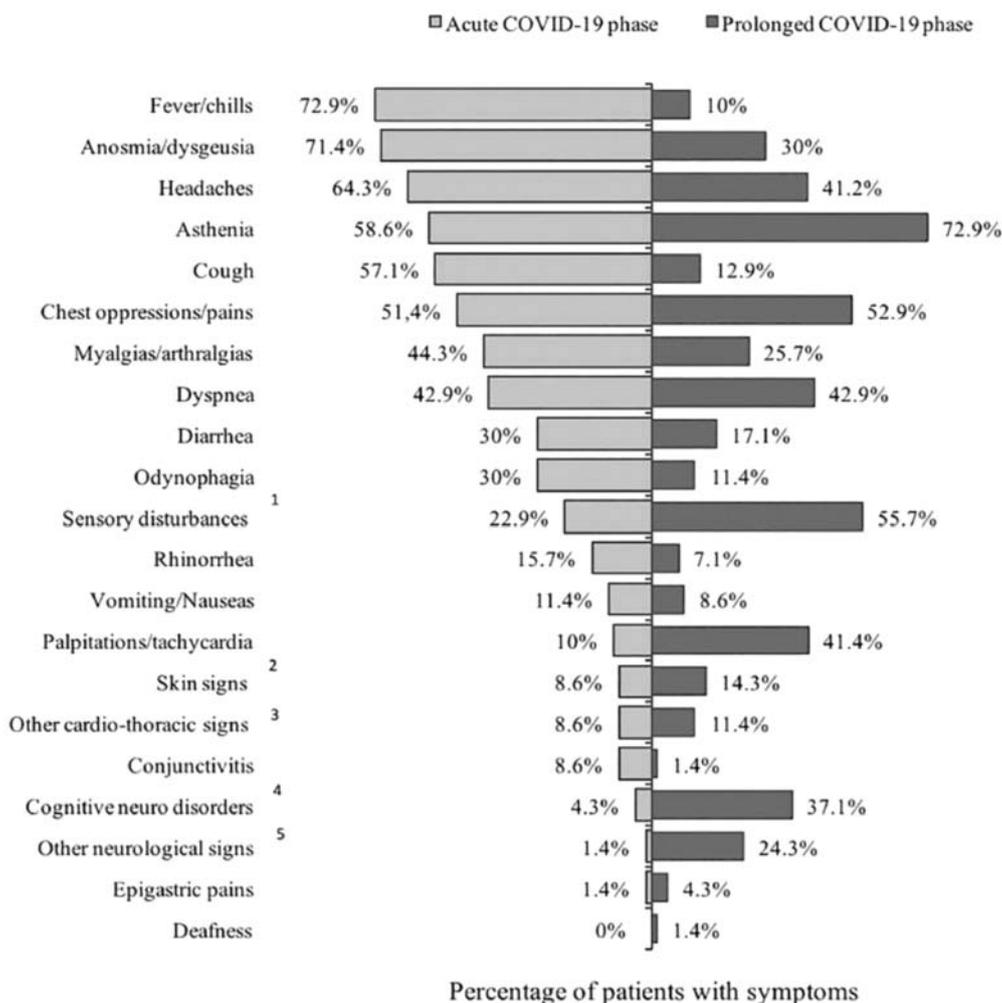
Симптомы	Количество/пациенты/страна	Длительность
Повышенная утомляемость (наиболее частый симптом)	53%/госпитализированные пациенты/Италия	До 9 нед.
	39%/все пациенты/Великобритания	До 12 нед.
	97% из 35% с симптомами/амбулаторные пациенты/CDC/США	2–3 нед.
Расстройства памяти/концентрации/восприимчивой речи и/или исполнительных функций — «мозговой туман»	34%/28%/20%/у пациентов после госпитализации/Франция	До 3 мес.
	1/3 амбулаторных пациентов/CDC/США	До 2–3 нед.
Головная боль	18% пациентов с симптомами/CDC/США	До 4 нед.
	38% (из 100 пациентов) после возникновения/все пациенты/Испания	6 нед.
	2%/все пациенты /Великобритания	До 3–4 нед.
Боли	25% в груди, животе, суставах, мышцах/Италия	До 6 нед.
Нарушения сна	26%/все пациенты/Великобритания	У пациентов после госпитализации до 3–4 мес.
	31%/все пациенты/Франция	
Посттравматическое стрессовое расстройство тревожность, депрессия, обсессивно-компульсивная симптоматика	56% из 402/госпитализированные пациенты/Италия	Через 1 мес.
	30-40%/тяжелое течение COVID-19	До 6 мес.
	25%/все пациенты/Китай	До 6 мес.
Потеря вкуса и запаха	30%/пациенты, нуждающиеся в госпитализации/Италия, Китай, США и др.	Ранний период после острого COVID-19 — 4–6 мес.
	1/10 часть пациентов/после исчезновения других симптомов/Великобритания, Франция	До 6 мес.
Новые неврологические симптомы после острой болезни COVID-19	Более чем у четверти пациентов/среди 70 пациентов, не госпитализированных, после исчезновения других симптомов/Франция	С 4 нед.



\*Адаптировано из: Pincherle A, Jöhr J, Pancini L, Leocani L, Dalla Vecchia L, Rylvin P, Schiff ND and Diserens K (2020) Intensive Care Admission and Early Neuro-Rehabilitation. Lessons for COVID-19? *Front. Neurol.* 11:880. doi: 10.3389/fneur.2020.00880

**Рис. 2. Классификация основных клинических форм поражения ЦНС при COVID-19.**

Адаптировано из: Pincherle A., Jöhr J., Pancini L. et al. Intensive care admission and early neuro-rehabilitation. Lessons for COVID-19? *Front. Neurol.* 2020. 11: 880. doi: 10.3389/fneur.2020.00880



**Рис. 3. Частота встречаемости постоянных и/или возобновляющихся поздних симптомов острой фазы COVID-19 по сравнению с симптомами в постковидный период у 70 пациентов с момента подтверждения SARS-CoV-2 [24]:**

1 — сенсорные нарушения: нарушение равновесия, покалывание, жжение и нейрогенные боли; 2 — признаки поражения слизистых оболочек и кожи: акроцианоз, сыпь, гиперемия лица, экзема, отек языка, зуд, воспаление сосудов, спонтанный эксхимоз; 3 — другие кардиологические признаки: внезапное недомогание, снижение насыщения кислородом; 4 — когнитивные психические расстройства: нарушения памяти, юмора или внимания, дезориентация; 5 — другие неврологические признаки: нарушения глотания, нарушение регуляции температуры и речи

*Патофизиологические механизмы поражений.* Все больше данных свидетельствует о том, что коронавирус вызывает «мозговой туман» и другие неврологические симптомы через следующие основные механизмы: прямое вирусное инфицирование, тяжелое системное воспаление, нейровоспаление, микрососудистый тромбоз и нейродегенерация [11, 25–27] (рис. 4).

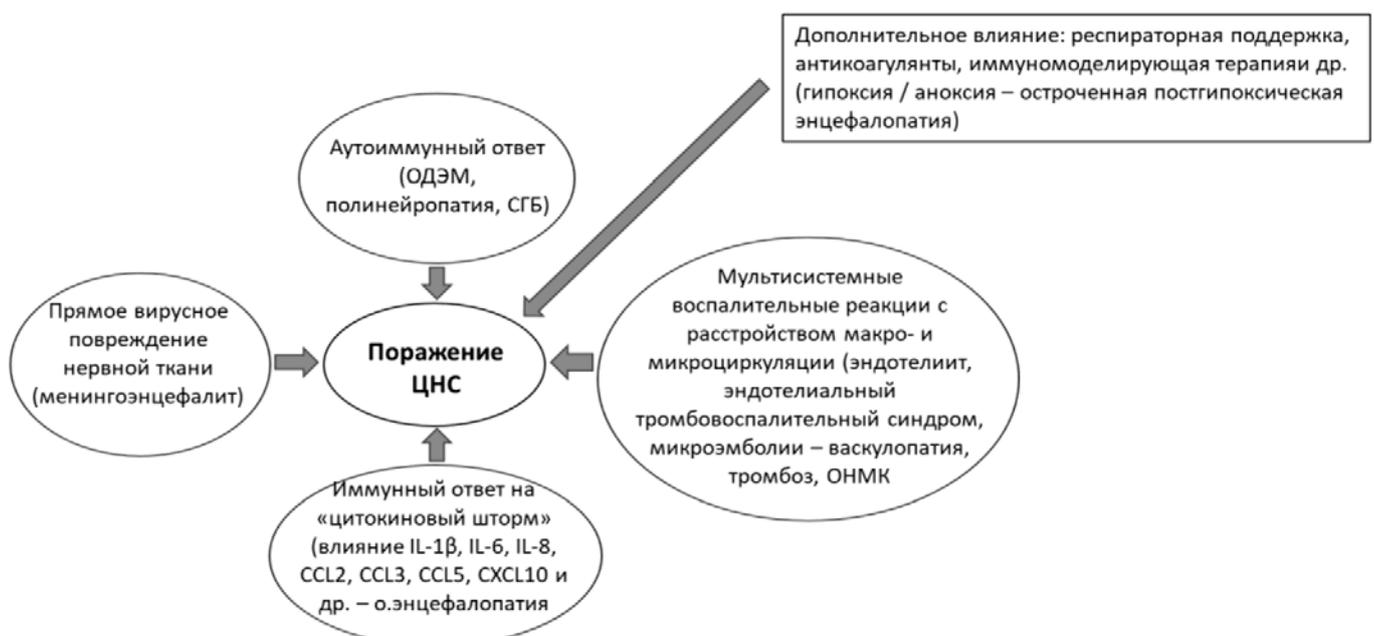
В начале пандемии исследователи предположили, что вирус может проникать в мозг и заражать нейроны — клетки, ответственные за передачу и обработку информации. Но более поздние наблюдения показали, что вирусу трудно преодолеть защитную систему мозга — гематоэнцефалический барьер — и что он не обязательно атакует нейроны каким-либо существенным образом. Несмотря на то что ранее сообщалось об обнаружении при других коронавирусных инфекциях вирусных частиц в головном мозге [28], убедительных доказательств заражения нейронов SARS-CoV-2 пока нет. Тем не менее к повреждениям нейронов могут приводить токсическое воздействие белков вируса, клеточных факторов — рецепторных и корцепторных, аутоиммунные повреждения, дисбаланс цитокинов, хемокинов, БАВ, дерегуляция функций, отек интерстиция, нарушение транспорта электролитов, метаболитов, нарушение кровоснабжения, ишемия, нарушение рН, уменьшение взаимодействия между нейронами, другими клетками, другие инфекционные и неинфекционные заболевания.

Серия аутопсий показала, что SARS-CoV-2 также может приводить к изменениям в паренхиме и сосудах головного мозга (возможно, за счет воздействия на гематоэнцефалический и гематоликворный барьеры), что вызывает воспаление в нейронах, клетках микроглии и сосудистой сети головного мозга. Более того, уровни иммунной активации напрямую коррелируют с когнитивно-поведенческими изменениями. Хроническое вос-

падение наряду со сниженной способностью реагировать на новые антигены и накоплением Т-клеток памяти (признаки старения иммунитета при старении и повреждении тканей) может играть роль в развитии стойких последствий COVID-19 [29–31].

Негативное влияние могут также оказывать функциональное нарушение лимфодренажа, вирусная инвазия во внеклеточные пространства обонятельного эпителия и разнообразные поражения обонятельного комплекса. «Мозговой туман» у тяжелобольных пациентов с COVID-19 может возникать вследствие пребывания пациента в условиях отделения реанимации или интенсивной терапии (ОРИТ), ПТСР, а после COVID-19 легкой степени тяжести причиной «мозгового тумана» может быть дисавтономия [13, 32, 33]. У 20–40% пациентов, выписанных из ОРИТ, наблюдаются долговременные когнитивные нарушения в рамках так называемого «посткритического синдрома» [34]. Свою роль, безусловно, играют гипоксия с развитием ацидоза, нарушение микроциркуляции вследствие иммунного повреждения с развитием нарушений свертывания, проявляющимися тромбозами и кровоизлияниями, отек на фоне васкулита, вирусный энцефалит.

В головном мозге АПФ2 экспрессируется в эндотелиоцитах, астроцитах, олигодендроцитах, микроглиоцитах, нейронах, то есть практически во всех клетках, поддерживающих жизнедеятельность и функциональную активность головного мозга и висцеральную регуляцию органов и тканей. При этом плотность рецепторного аппарата у отдельных людей отличается не столь существенно и находится в пределах одного порядка величин, вместе с тем характер, степень и продолжительность психических и неврологических расстройств и синдромов весьма разнообразны в процессе и после перенесенной коронавирусной инфекции [35–38].



**Рис. 4. COVID-19: ведущие механизмы поражения ЦНС.** ЦНС — центральная нервная система, ОДЭМ — острый диссеминированный энцефаломиелит, СГБ — синдром Гийена–Барре

Несмотря на большое количество клинических наблюдений, результатов вскрытий умерших пациентов, неясно, какая часть из них была вызвана прямой инвазией вируса в ЦНС по сравнению с косвенными эффектами, обусловленными системными реакциями на тяжелое заболевание. По-прежнему не хватает всестороннего исследования наличия SARS-CoV-2 в тканях ЦНС. В работе G.E. Serrano и соавт. [39] было проведено обширное нейроанатомическое исследование вируса, обнаруженного с помощью ПЦР в 16 областях мозга у 20 человек, умерших от COVID-19 (средний возраст 77 лет, 11 мужчин): в ядрах черепных нервов, включая обонятельную луковицу, спинномозговом дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва и ядре тройничного нерва, а также в участках, которые могли подвергаться гематогенному инфицированию (сосудистое сплетение, гипоталамус, постремная зона мозгового вещества). У большинства имелись типичные возрастные невропатологические изменения, у 2 пациентов была тяжелая неврологическая патология (большой острый инфаркт мозга, геморрагический энцефалит), что было связано с COVID-19. У других пациентов были верифицированы неспецифические гистопатологические изменения: очаги изменения белого вещества с обнаружением белка-предшественника  $\beta$ -амилоида, иммунореактивность и редкие периваскулярные мононуклеарные клетки. У 4 (20%) пациентов имелась РНК SARS-CoV-2 в одной или нескольких областях мозга: обонятельной луковице, миндалинах, энторинальной области, височном и лобном неокортексе, спинном мозге, мягкой и паутинной мозговых оболочках. У пациента с энцефалитом был выявлен SARS-CoV-2 в гистопатологически пораженной области, энторинальной коре головного мозга, в то время как у пациента с большим острым инфарктом головного мозга вирус не был обнаружен во всех областях мозга [39].

В исследовании, проведенном с использованием сведений британского биобанка, в котором хранятся генетические данные, подробные медицинские записи и результаты сканирования мозга в допандемическую пору более чем 40 000 людей, изучено, насколько массивные и долгосрочные повреждения вещества головного мозга сопровождают наиболее частые неврологические расстройства. Из 782 участников было отобрано 394 человека (случаи) с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 в период с марта 2020 г. по апрель 2021 г. Остальные 388 человек были контрольной группой (люди, не болевшие COVID-19). «Случаи» были сопоставлены с контрольной группой по таким факторам, как возраст, пол, этническая принадлежность, артериальное давление и индекс массы тела. Симптомы заболевания у большинства пациентов были умеренными или отсутствовали совсем. Исследователи пригласили как пациентов с положительным результатом теста, так и пациентов вошедших в контрольную группу для второго сканирования мозга, которое позволило им оценить изменения, произошедшие с момента проведения первоначального (допандемического) сканирования. Рассмотрено 2360 различных измерений мозга. Отме-

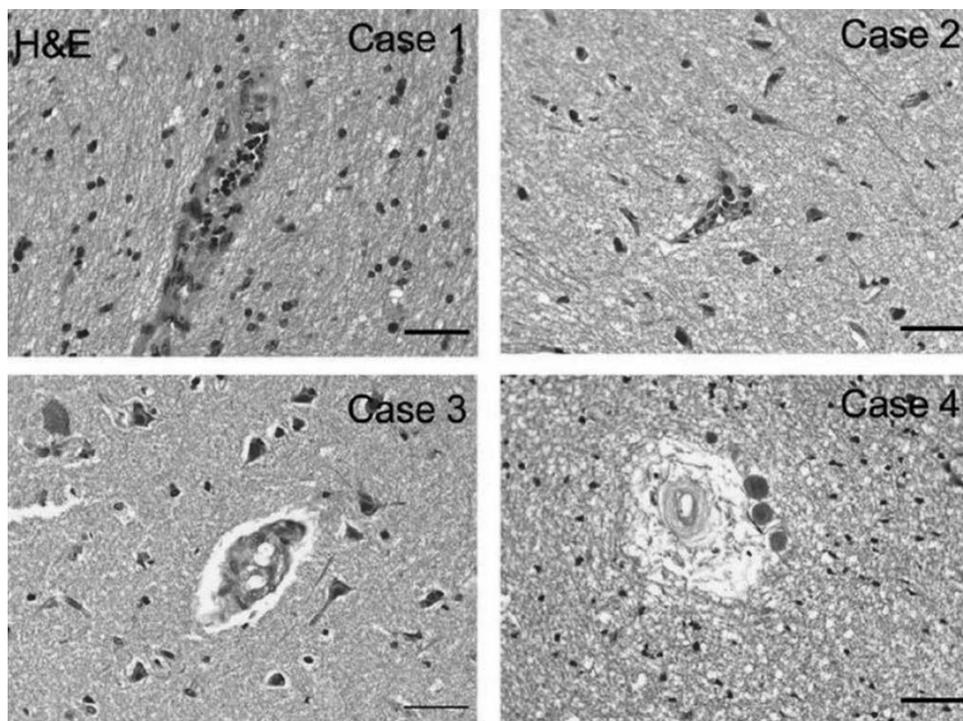
чено, что при сравнении изображений мозга у людей до и после COVID-19 обнаруживается потеря серого вещества в нескольких областях коры головного мозга, что подтверждает наличие серьезных и длительных последствий инфицирования SARS-CoV-2. Все признаки, свидетельствующие об уменьшении ткани мозга, связанном с инфекцией COVID-19, были в его областях, предназначенных для обоняния. Различия в измерениях между двумя сканированиями сопоставляли с инфекционным статусом участников — подтверждена статистически значимая связь с COVID-19. Интерпретация результатов и выводов предусматривала как прямое патогенное воздействие COVID, вызванное проникновением вируса в мозг через нос, так и то, что изменения в обонятельных областях мозга (частях, которые обрабатывают запах) являются следствием потери вкуса и запаха, а не ее причиной. Действительно, большинство людей с COVID испытывают временную потерю обоняния, что, возможно, является раздражающим, но довольно доброкачественным симптомом. К счастью, у большинства пациентов с COVID обоняние восстанавливается через несколько месяцев, и исследователи сделали предположение, что изменения головного мозга также будут временными.

Выявленные изменения мозга, вызванные COVID-19, добавляют дополнительные опасения по поводу серьезности и продолжительности заболевания. Длительные симптомы имеют четкую биологическую основу. Подобные постинфекционные симптомы были описаны для других инфекционных заболеваний, таких как грипп. Полное выздоровление от тяжелой болезни, какой бы ни была ее причина, часто занимает много времени. А некоторые из наиболее пострадавших пациентов так и не выздоровели [40].

*Инфицирование астроцитов.* По мнению экспертов, одним из способов доступа SARS-CoV-2 к мозгу является прохождение через обонятельную слизистую оболочку носовой полости, которая граничит с мозгом. Но даже в этом случае в мозг не проникает большое количество вирусных частиц [41]. В настоящее время исследования показывают, что SARS-CoV-2 может инфицировать астроциты — большую группу звездчатых клеток в головном мозге, которые выполняют множество функций, в том числе снабжают нейроны питательными веществами. Наблюдения показывают, что SARS-CoV-2 поражает преимущественно именно астроциты, а не другие клетки мозга. Исследователи подвергли воздействию вируса органоиды мозга — миниатюрные мозговидные структуры, выращенные в лаборатории из стволовых клеток. SARS-CoV-2 почти полностью инфицировал астроциты по сравнению со всеми остальными клетками [42].

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, где при анализе образцов мозга 26 человек, умерших от COVID-19, в пяти случаях обнаружено инфицирование SARS-CoV-2 клеток мозга — 66% из них были астроцитами (рис. 5) [43].

Во всех исследованных пораженных тканях головного мозга, особенно в астроцитах, обнаружены очаги инфекции и репликации SARS-CoV-2. Результаты данного



**Рис. 5.** Поражение центральной нервной системы и размножение в астроцитах SARS-CoV-2. Гистопатологические изменения, выявленные с помощью изображений H&E посмертной ткани мозга людей, умерших от COVID-19. Были проанализированы образцы от 26 человек; у 5 — инфицирование SARS-CoV-2.

Случай 1 — интрапаренхиматозный сосуд головного мозга с краем воспалительных клеток через эндотелий; случай 2 — очаговая инфильтрация воспалительными клетками — диапедез; случай 3 — интрапаренхиматозное повреждение сосудов; случай 4 — периваскулярный отек и старческое атулакса

исследования подтверждают модель, в которой SARS-CoV-2 достигает мозга, заражает астроциты и, следовательно, приводит к гибели или дисфункции нейронов. Эти дерегулируемые процессы также могут способствовать структурным и функциональным изменениям, наблюдаемым в мозге пациентов с COVID-19.

Зараженные астроциты могут объяснить некоторые неврологические симптомы, связанные с COVID-19, особенно усталость, депрессию и «мозговой туман», который включает спутанность сознания и забывчивость. Подобные симптомы могут не отражать повреждение нейронов, но быть проявлением нарушения каких-либо функций. Это может быть связано с уязвимостью астроцитов, даже если они не заражены вирусом. В исследовании А.С. Yang и соавт. сравнивали мозг 8 умерших людей, болевших COVID-19, с мозгом 14 человек из контрольной группы. Исследователи не нашли следов SARS-CoV-2 в мозге инфицированных людей, но обнаружили, что в некоторых астроцитах была нарушена экспрессия генов, которые не работали должным образом, была нарушена связь между астроцитами и нейронами [44].

**Роль перицитов в инфицировании ЦНС.** Уже имеются доказательства того, что SARS-CoV-2 может влиять на мозг, уменьшая приток крови к нему, нарушая функцию нейронов и в итоге приводя к их гибели. В исследовании L. Wang и соавт. показано, что SARS-CoV-2 может инфицировать перицитоподобные клетки органных структур коры головного мозга [45]. Перициты — это клетки, обнаруженные на мелких кровеносных сосудах, капилля-

рах, по всему телу, в том числе в головном мозге, которые считаются точками инфицирования SARS-CoV-2. Перициты способствуют созреванию астроцитов, продукции компонентов базальной мембраны, а также выполняют еще ряд важных функций по поддержанию гомеостаза клеток головного мозга. Имея высокую экспрессию рецепторов АПФ2, эти клетки служат вирусными «центрами репликации» в корковом веществе, при этом вирус не только распространяется на астроциты, но также опосредует транскрипционные реакции воспаления через систему интерферона типа I.

Нейробиологи из Университетского колледжа Лондона в своем исследовании на срезах мозга хомяка подтвердили способность SARS-CoV-2 влиять на поведение перицитов за счет блокады функционирования их рецепторов, вызывая сужение капилляров. Это может объяснять развитие некоторых инсультов, развивающихся в острый и отдаленные периоды COVID-19 [46]. В настоящее время в двух клинических испытаниях изучается влияние лозартана — лекарственного средства для коррекции артериального давления — при лечении в некоторых случаях COVID-19.

**Аутоиммунные механизмы поражения ЦНС.** Появляется все больше свидетельств того, что некоторые неврологические симптомы и повреждения являются результатом чрезмерной реакции собственной иммунной системы организма и даже перебоев в работе после контакта с коронавирусом. За последние 15 лет стало ясно, что в ответ на инфекцию иммунная система некоторых

людей непреднамеренно вырабатывает аутоантитела, которые атакуют их собственные ткани. Это может вызвать долгосрочные заболевания, например оптический нейромиелит, при котором люди испытывают такие симптомы, как потеря зрения и слабость в конечностях. В обзоре Н. Prüss и соавт. были обобщены доказательства того, что эти аутоантитела могут проходить через гематоэнцефалический барьер и вносить свой вклад в неврологические расстройства — от нарушения памяти до психоза [47].

Этот путь также может действовать при COVID-19. В исследовании Н. Prüss и соавт. были исследованы кровь и спинномозговая жидкость 11 человек с тяжелым течением COVID-19, у которых наблюдались неврологические симптомы [48]. Во всех случаях находились продуцированные аутоантитела, способные связываться с нейронами. И есть свидетельства того, что внутривенное введение пациентам иммуноглобулина, другого типа антител, для подавления патогенного действия аутоантител весьма эффективно.

Любой из путей поражения ЦНС (инфицирование астроцитов, перичитов, выработка аутоантител) не исключают друг друга, могут наблюдаться одновременно, и, вероятно, люди с COVID-19 испытывают неврологические симптомы по ряду причин.

Психиатрические последствия SARS-COV-2 ассоциированы с затяжными депрессиями (отмечаются у 60% переболевших) и суицидальными мыслями (20%). Исследования показывают увеличение числа случаев ПТСР, панических атак, обсессивно-компульсивных расстройств на фоне COVID-19 по сравнению с прединфекционным периодом [37, 38].

К этому можно добавить разрушающее действие социальных факторов, присущих пандемии. Широкий спектр психологических и социальных исследований показал, что к числу основных факторов, оказавших негативное воздействие на психическое и соматическое здоровье многих людей, в первую очередь следует отнести карантинные. Вынужденная самоизоляция, потеря социальных контактов для большинства людей стала причиной ряда психологических проблем, в числе которых бессонница, одиночество, стресс, клиническая депрессия, страх, апатии, признаки острого стрессового расстройства. Сокращение доходов населения и меры жесткой бюджетной экономии в период COVID-19 также неизбежно привели к повышению уровня тревожности, снижению самооценки у значительного числа людей и, как следствие, к более высоким показателям употребления психоактивных веществ и росту числа самоубийств. Неуверенность в себе и завтрашнем дне, беспокойство в период неопределенности провоцируют эмоциональное истощение, ослабляют иммунитет, что, в свою очередь, оказывает негативное воздействие на нервную систему человека, приводит к обострению хронических болезней. Страхась COVID-19 и паникуя от негативных новостей, человек может спровоцировать у себя и другие соматические проблемы.

Долгосрочные психологические последствия пандемии еще неясны, но можно предположить, что риск де-

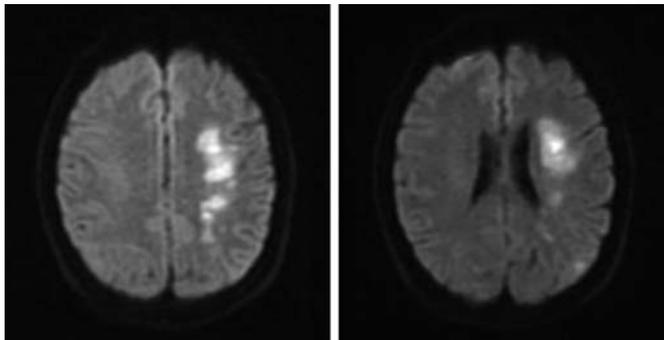
прессии, стрессовых расстройств и аддиктивного поведения на фоне пандемии может возрасти [37, 49].

### **Клинические аспекты поражения нервной системы при COVID-19**

Среди наиболее тяжелых вариантов повреждения центральной и периферической нервной системы, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, следует выделить острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острую некротизирующую геморрагическую энцефалопатию, менингоэнцефалит, синдром Гийена–Барре, центральный понтинный миелолиз в рамках осмотического демиелинизирующего синдрома. На сегодняшний день происходит формирование статистической базы данных о развитии различных неврологических заболеваний как центральной, так и периферической нервной системы в ранний (до 6 мес.) и поздний (свыше 6 мес.) период после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Высказываются мнения о возможном влиянии COVID-19 на дебют и течение таких заболеваний, как хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и др.

*ОНМК при новой коронавирусной инфекции COVID-19.* Их отличие в первую очередь состоит в более тяжелом течении, повышенном риске летального исхода, а также риске дальнейшей инвалидизации, связанной с развитием у пациента стойкого неврологического дефицита. Частота развития ОНМК среди пациентов, переносящих COVID-19, по данным разных авторов, составляет от 0,9 до 6,0% и более чем в 7 раз превышает частоту развития инсульта в популяции [50]. В наиболее крупном на сегодняшний день наблюдении приводится статистика 119 967 случаев COVID-19, данные были собраны на шести континентах в 70 странах на базе 457 инсультных центров. Согласно полученным данным частота ОНМК составила 1,48% на 119 967 госпитализаций вследствие COVID-19 [51]. Среди факторов риска развития ОНМК при COVID-19 основное значение, как правило, имеет декомпенсация сопутствующих заболеваний, в первую очередь таких, как сахарный диабет, атеросклероз коронарных и церебральных артерий, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия [50].

Клинические проявления ОНМК при COVID-19 имеют ряд особенностей, среди которых более молодой возраст пациентов (частота развития инсульта в возрасте от 30 до 50 лет в 7 раз превышает риск инсульта среди других возрастных категорий), возможность развития ОНМК и на фоне бессимптомно протекающей новой коронавирусной инфекции, высокая частота развития ОНМК с тяжелым течением (по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) более 19 баллов). Для ОНМК с тяжелым течением характерны высокий риск летального исхода по причине системного воспаления, которое провоцирует отек головного мозга и формирование крупных очагов поражения, а также частые геморраги-



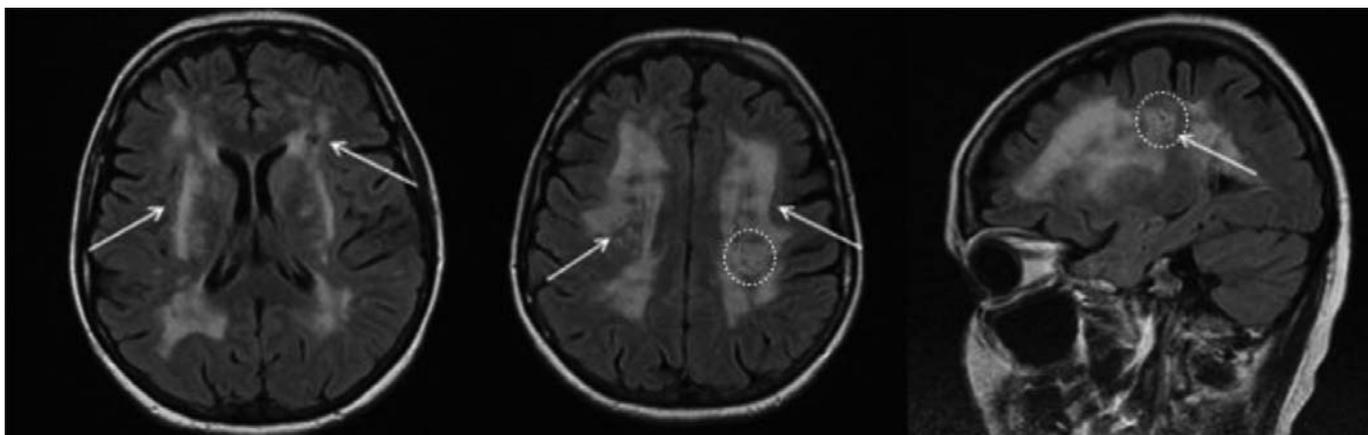
**Рис. 6.** МР-картина острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемии у пациента 58 лет с тяжелым течением COVID-19

ческие трансформации, многоочаговость с вовлечением нескольких бассейнов [52]. Существенно усугубляется процесс у пациентов на фоне сахарного диабета, а также выраженного атеросклероза церебральных и брахиоцефальных артерий.

Развитие ОНМК чаще происходит в острый период коронавирусной инфекции на фоне пика гипертермии и пневмонии. Для «классического» варианта ОНМК наиболее характерно крупноочаговое повреждение в каротидном сосудистом бассейне по типу тромботической окклюзии. COVID-ассоциированный инсульт имеет существенное отличие из-за отсутствия связи тромбоза с атеросклеротической бляшкой и преобладающего влияния на развитие ишемии процессов воспаления эндотелия сосудистой стенки по типу острого васкулита (рис. 6). При оценке основных показателей коагулограммы у пациентов с COVID-ассоциированным инсультом отмечаются следующие изменения: уровень D-димера увеличивается в 14–46% случаев, при этом отмечается корреляция между уровнем D-димера и тяжестью ОНМК; число тромбоцитов снижается в 5–18% случаев, отмечается корреляция между степенью тромбоцитопении и тяжестью инсульта; протромбиновое время (ПТВ) удлинится в 2–11% случаев; АЧТВ удлинится в 6–26% случаев.

COVID-19 существенно повышает также риск развития ОНМК при заболеваниях, связанных с генетически детерминированной дисфункцией церебральных артерий. Описаны случаи клинического дебюта церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, CADASIL-синдром (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). CADASIL-синдром является редким генетическим заболеванием, обусловленным мутацией в гене *NOTCH-3* на хромосоме 19q12, с аутосомно-доминантным типом наследования. CADASIL-синдром характеризуется низкой распространенностью, в мире регистрируется 2–5 случаев на 100 000 человек. Клинические проявления CADASIL-синдрома, как правило, представлены рецидивирующими ишемическими эпизодами, впоследствии приводящими к деменции, нарушениям баланса равновесия, функции тазовых органов. Ранний признак CADASIL-синдрома — это мигрень с аурой, которая встречается у 20–50% пациентов. Транзиторные ишемические атаки и лакунарные инфаркты головного мозга при CADASIL-синдроме встречаются у 60–85% больных в возрасте 50–60 лет [53]. Морфологической характеристикой синдрома CADASIL является системная артериопатия с преимущественным поражением мелких церебральных артерий и артериол. Типичны концентрическое утолщение сосудистой стенки за счет субэндотелиальной фиброзной пролиферации и гиалиноза интимы, фибриноидный некроз и интрамуральный отек. Указанные изменения могут наблюдаться не только в церебральных сосудах, но и в артериях внутренних органов (почках, печени, селезенке), а также в скелетных мышцах и коже.

Длительное время течение CADASIL-синдрома может быть бессимптомным. Нередки случаи выявления радиологических признаков типичной для CADASIL картины лейкоэнцефалопатии у пациентов без каких-либо симптомов поражения нервной системы. В то же время COVID-19, способствуя активации процессов эндотелиальной дисфункции, ремоделированию артери-



**Рис. 7.** МР-картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии у пациентки 42 лет с тяжелым течением COVID-19 и генетически подтвержденным CADASIL-синдромом.

МР-признаки остаточных ишемических изменений в левой теменной доле (обратное развитие ОНМК)

альной стенки, гиперкоагуляции и повышая риск тромбозов, усугубляет течение бессимптомного CADASIL-синдрома.

В качестве клинического примера можно привести случай наблюдения на базе клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ пациентки 42 лет с впервые выявленным и генетически подтвержденным CADASIL на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившейся развитием ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии. Результаты магнитно-резонансной томографии (рис. 7) соответствовали радиологическим критериям CADASIL: наличие многочисленных двусторонних, симметричных перивентрикулярных очагов в белом веществе головного мозга, гиперинтенсивных на T2 и FLAIR; преимущественное повреждение лобной, теменной и височной областей; наличие лакунарных инсультов, петехиальных внутривентрикулярных кровоизлияний.

Возникающие в более позднем периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 вторичные дегенеративные изменения в веществе головного мозга могут служить причиной развития когнитивных нарушений и инсультоподобных состояний [54].

Еще одним грозным осложнением со стороны центральной нервной системы на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 является *острая некротизирующая геморрагическая энцефалопатия* (ОНГЭ).

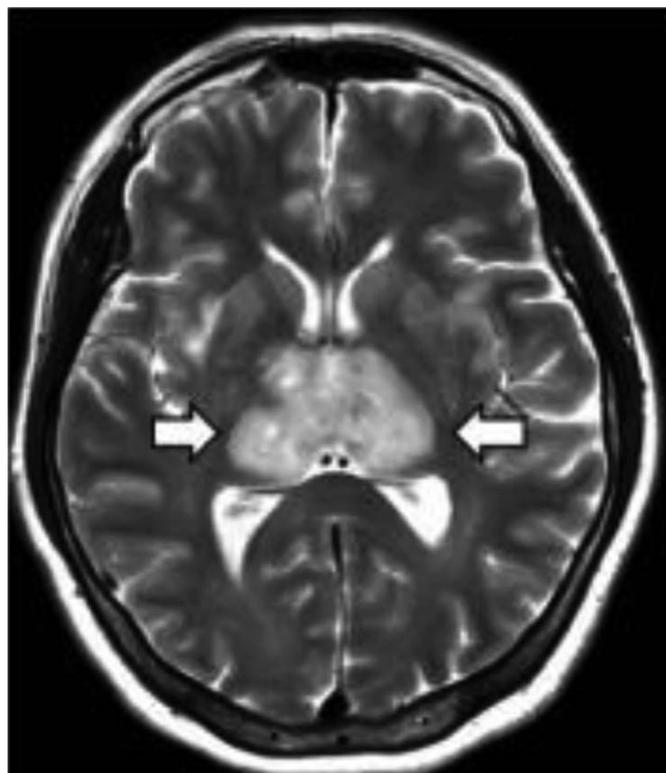


Рис. 8. МР-картина острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии с формированием симметричных двусторонних гиперинтенсивных в режиме T2 сигналов от медиальных отделов таламуса с геморрагическим пропитыванием по периферии [55]

ОНГЭ является весьма редким осложнением COVID-19, описаны лишь единичные случаи, однако клиническая значимость и достоверная частота развития данного осложнения при тяжелых формах COVID-19 может быть недооценена в связи со сложностью прижизненной диагностики.

Первый клинический случай COVID-19, ассоциированный с острой некротизирующей геморрагической энцефалопатией был описан 31 марта 2020 г. в журнале *Radiology* у 50-летней пациентки. По результатам компьютерной томографии головного мозга у пациентки на фоне тяжелого течения COVID-19 обнаружены симметричные двусторонние очаги поражения в области таламуса, при МРТ головного мозга в режиме T2 были выявлены гиперинтенсивные сигналы от медиальных отделов зрительных бугров с геморрагическим «ободком», медиальных отделов височных долей и подостровковых зон с обеих сторон, которые не были связаны с демиелинизацией или прямым вирусным поражением мозга (рис. 8) [55].

Клиническими проявлениями ОНГЭ являются головная боль, поведенческие нарушения (дезориентировка, двигательное беспокойство, непонимание и игнорирование речи окружающих), потеря сознания, развитие гиперкинезов, судороги. При оценке неврологического статуса очаговые и оболочечные симптомы выявляются не всегда. При нейровизуализации находят симметричные очаги поражения белого вещества височной доли, островка, базальных ганглиев, таламуса с признаками кровоизлияния (от множественных рассеянных микрогеморрагий до сливных). Существенно реже в процесс вовлекаются ствол мозга и мозжечок. Накопление контраста при магнитно-резонансной томографии (МРТ) может выявляться в коре, по ходу извилин, в паренхиме полушарий мозга в виде «кольца». Нейровизуализационные признаки ОНГЭ выявляются преимущественно у больных с низкими показателями сатурации (менее 80%) и признаками нарушения свертываемости крови. Дифференциальный диагноз ОНГЭ необходимо проводить прежде всего с острым рассеянным энцефаломиелитом, который также может являться весьма редким осложнением COVID-19. Острый рассеянный энцефаломиелит, как правило, развивается либо в острой фазе коронавирусной инфекции на фоне цитокинового шторма, либо отсрочено, спустя несколько недель у лиц реконвалесцентов. В отличие от ОНГЭ для рассеянного энцефаломиелита более характерно преобладание очаговых симптомов над мозговыми, мультифокальность при нейровизуализации, билатеральное поражение зрительных нервов, белого вещества полушарий мозга, возможное поражение спинного мозга, лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе [56].

Среди клинических проявлений поражения периферической нервной системы при COVID-19 следует выделить *синдром Гийена-Барре* (СГБ). Считается, что частота данного осложнения не превышает частоту развития СГБ после других вирусных заболеваний, а в основе патогенетического механизма — аутоиммунное (вследствие

«молекулярной мимикрии») поражение периферической нервной системы. Основным клиническим проявлением СГБ является вялый паралич конечностей с нарушением чувствительной и двигательной функций. Развитие симптомов (нарастающая слабость, парализация нижних конечностей) происходит на протяжении суток с наличием или без предшествующих признаков острого респираторного заболевания, но в ряде случаев COVID-19 первоначально возникает потеря обоняния и вкуса. Как правило к 3–4-му дню заболевания выраженность двигательных нарушений достигает максимума.

Особенно неблагоприятным вариантом является развитие СГБ по типу восходящего паралича Ландри, который может осложниться нарушением работы дыхательной мускулатуры. При осмотре у пациентов с СГБ выявляется выпадение коленных и ахилловых рефлексов, снижение тактильной и болевой чувствительности по типу «носок». В ликворе патогномичной является картина белково-клеточной диссоциации с существенным повышением белка (более 124 мг/дл при норме 8–43) при неизменном цитозе. Важную роль в диагностике будут играть данные электронейрофизиологического исследования с типичным для демиелинизирующей полинейропатии удлинением дистальной латенции, значительным снижением скорости проведения по двигательным волокнам, отсутствием F-волны и H-рефлекса. Помимо стимуляционной электронейромиографии пациентам с подозрением на СГБ рекомендовано выполнять количественное сенсорное тестирование для определения вовлеченности в процесс тонких немиелинизированных волокон. Клинические проявления миело- и аксонопатий могут предшествовать появлению соматических жалоб (сухой кашель, одышка, повышение температуры до 38 °С) или возникают с интервалом 5–10 дней. Как правило, в ликворе идентифицировать SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции не удается. Первый случай СГБ, ассоциированного с COVID-19, был описан в журнале *Lancet* 1 апреля 2020 г.

### Постковидный период и поражения нервной системы

Многие клинические проявления функциональных и органических нарушений в работе нервной системы присущи пациентам в ранний и отдаленный периоды после перенесенного COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners в своих рекомендациях от 30 октября 2020 г. впервые описал следующие формы COVID-19: 1) острый COVID-19 (acute COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 нед.; 2) продолжающийся симптоматический COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 нед.; 3) постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome) — жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19, длятся более 12 нед. и не являются результатом другого заболевания [57].

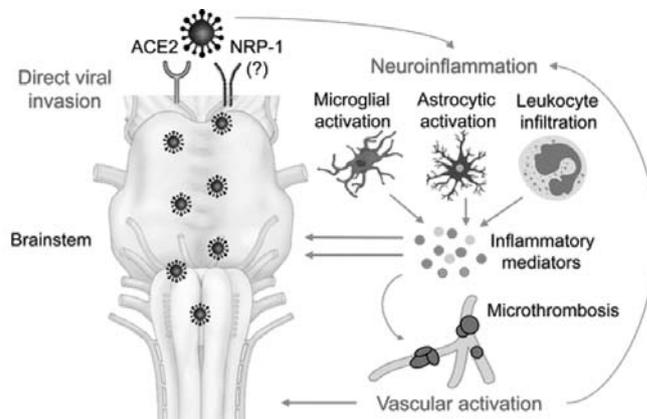


Рис. 9. Механизм поражения ствола мозга при COVID-19 [58]

Постковидный синдром (ПКС) может возникнуть вне зависимости от того, в какой форме протекал COVID-19 у пациента: скрытой, легкой, средней, тяжелой или критической, в связи с чем является общепризнанной социально-экономической и клинической проблемой. Признаки ПКС можно разделить на несколько групп. К основным признакам нарушения общего самочувствия после COVID-19 относится выраженное снижение толерантности к физической нагрузке с эпизодами приступообразной выраженной слабости. Также могут развиваться различные варианты нарушения сна: бессонница, избыточная сонливость, инверсия сна (бодрствование ночью, сон днем); боли в мышцах; психоэмоциональные нарушения: депрессивное настроение, уныние, подавленность, меланхолия. В отдельных случаях ПКС сопровождается депрессивным состоянием, суицидальными мыслями, неустойчивостью эмоционального фона с резкими перепадами настроения, низким самоконтролем поведения, паническими атаками и другими проявлениями, такими как повышенное артериальное давление, удушье, тошнота, головокружение. К основным неврологическим проявлениям относятся интенсивные головные боли, которые могут быть постоянными или эпизодическими. Еще одним проявлением являются нарушения терморегуляции в виде субфебрильной температуры (37–37,5 °С) или, наоборот, пониженной (ниже 36 °С). Нарушение терморегуляции может сопровождаться чувством озноба, особенно по вечерам, ощущением мышечной дрожи, нарушением зрения по типу «затуманенности», светобоязнью, парестезиями с ощущением жжения, покалывания, ползания мурашек на поверхности кожи. ПКС может демонстрировать симптомы стойкого нарушения обоняния (по типу аносмии, гипосмии, паросмии, какосмии) и вкуса. Такие симптомы могут наблюдаться до нескольких месяцев.

Причины развития ПКС в первую очередь связывают с развивающейся дисфункцией ствола головного мозга за счет способности SARS-CoV-2 проникать в эту область непосредственно через поверхностную экспрессию АПФ 2-го типа и, возможно, рецепторов нейропептида-1 (NRP-1) и запускать воспалительный процесс в клетках нервной системы (рис. 9) [58].

Сохраняющееся при ПКС нейровоспаление сопровождается процессами окислительного дистресса, накоплением в структурах мозга альфа-синуклеина, иницированием локальных аутоиммунных реакций. Данные процессы являются ключевым условием для развития и прогрессирования нейродегенеративных процессов в центральной нервной системе, что повышает риск развития и/или ухудшения течения таких заболеваний, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, и других вариантов деменции [59]. Разрушительное действие COVID-19 особенно выражено у пациентов с болезнью Паркинсона и Альцгеймера, при этом показатель смертности выше при болезни Альцгеймера [60].

В литературе широко представлены случаи поражения структур центральной и периферической нервной системы, так или иначе ассоциированные с COVID-19. Основными известными механизмами повреждения нервной системы являются цитокиновый шторм, прямое повреждающее действие вируса и аутоиммунное воздействие. Новые данные, полученные по мере динамического наблюдения за реконвалесцентами новой коронавирусной инфекции COVID-19, позволяют объективно говорить о риске развития отдаленных последствий инфицирования SARS-CoV-2. Уже сейчас активно обсуждается вероятность отсроченных последствий COVID-19, связанная с бессимптомным персистированием SARS-CoV-2 внутри нейронов без явных клинических проявлений, возможно, приводящих к нейродегенерации многие годы спустя [61].

## Заключение

Таким образом, поражения ЦНС при COVID-19 представлены спектром фенотипов (синдромов), которые так или иначе ассоциированы с основным инфекционным процессом. В большинстве случаев – это клинический диагноз, основанный на результатах комплексного обследования пациента с COVID-19. Прямое вирусиндуцированное поражение, иммунная дисфункция, избыточное воспаление и тромбофилия/гиперкоагуляция, цитокиновый и метаболический дисбаланс, а также аутоиммунные изменения являются основными патогенетическими механизмами при развитии психоневрологических заболеваний у пациентов с COVID-19, что обуславливает необходимость в комплексном обследовании, междисциплинарном подходе и многокомпонентной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Необходимо рассматривать индивидуальный и междисциплинарный подход к терапии на каждом этапе течения заболевания. Динамическое наблюдение за реконвалесцентами COVID-19 позволит объективно говорить о риске развития отдаленных последствий инфицирования SARS-CoV-2. В связи с этим очевидно сохранение клинической настороженности в отношении возможного развития неврологических симптомов у большинства пациентов с COVID-19 как в острый период заболевания, так и в период выздоровления, восстановления и комплексной реабилитации: неврологической, психологической, скелетно-мышечной.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Needham E.J., Chou Coles, Menon D.K. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):667–671. DOI: 10.1007/s12028-020-00978-4
2. Chou Sh. H.-Y., Beghi E., Helbok R., Moro E., Sampson J., Altamirano V., Mainali Sh., Bassetti C., Suarez J.I., McNett M. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the ENERGY consortium. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(5):e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131
3. Fauci A. International AIDS conference. [Electronic resource]. URL: [https://www.youtube.com/watch?v=UMmT48IC0us&feature=emb\\_logo](https://www.youtube.com/watch?v=UMmT48IC0us&feature=emb_logo) (2020).
4. Belvis R. Headaches During COVID-19: My clinical case and review of the literature. *Headache*. 2020;60(7):1422–1426. DOI: 10.1111/head.13841
5. Arca K.N., Starling A.J. Treatment-refractory headache in the setting of COVID-19 pneumonia: migraine or meningoencephalitis? Case Report. *SN Compr. Clin. Med*. 2020;25;1–4. DOI: 10.1007/s42399-020-00369-y
6. Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7). DOI: 10.1111/head.13856
7. Pozo-Rosich P. Headache and COVID-19: a short-term challenge with long-term insights. In Proc. AHSAM 2020 Virtual Annual Scientific Meeting. Infomedica, 2020.
8. [Electronic resource]. URL: <https://www.ahshighlights.com/summaries-podcasts/article/headache-covid-19-a-short-term-challenge-with-long-term-insights>
9. Arnold D.T. et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2020;76(4). DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
10. Garrigues E. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect*. 2020;81:e4–e6.
11. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Res. Ther*. 2020;12:69.
12. Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020;2:fcaa069.
13. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin. Neuropsychol*. 2020;34:1498–1514.
14. Postolache T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry*. 2020;78(4). DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795
15. Mazza M.G. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun*. 2020;89:594–600.
16. Rogers J.P. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:611–627.
17. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:130–40. Published Online November 9, 2020, DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
18. Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia*. 2020;35:318–322.
19. Parauda S.C., Gao V., Gewirtz A.N., Parikh N.S., Merkler A.E., Lantos J., White H., Leifer D., Navi B.B., Sega A.Z. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *J. Neurol. Sci*. 2020;416:117019. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117019. Epub 2020 Jul 9.
20. Ellul M.A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19:767–783.

21. Paterson R.W. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological, and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104-3120. DOI: 10.1093/brain/awaa240
22. Tankisi H. et al. Critical illness myopathy as a consequence of COVID-19 infection. *Clin. Neurophysiol.* 2020;131:1931–1932.
23. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., Шмырев В.И. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации. *Лечащий Врач*. 2021;2(24):54–60. [Demyanovskaya E.G., Kryzhanovsky S.M., Vasiliev A.S., Shmyrev V.I. Neurological aspects of COVID-19. Tactics of patient management by a neurologist taking into account the epidemiological situation. *Lechashiy vrach*. 2021;2(24):54–60. (In Russian)]. DOI: 10.26295/OS.2021.63.96.011
24. Salmon-Ceron D. et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J. Infect.* 2021;82(2):e1–e4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.002
25. Muccioli L. et al. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann. Neurol.* 2020;88:860–861.
26. Pilotto A., Padovani A. & ENCOVID-BIO Network. Reply to the letter “COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation”. *Ann. Neurol.* 2020;88:861–862.
27. South K. Preceding infection and risk of stroke: An old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int. J. Stroke*. 2020;15(7):722–732. DOI: 10.1177/1747493020943815
28. Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res*. 2014;194:145–158.
29. Romero-Sánchez C. M. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020;95:e1060–e1070.
30. Reichard R.R. et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140:1–6.
31. Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K., Perini G.I., McIntyre R.S. The Involvement of TNF- $\alpha$  in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain-Specific Treatments. *Curr. Neuropharmacol.* 2015;13(5):558–76. DOI: 10.2174/1570159x13666150630171433
32. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. *Neurological. Sci.* 2020;21:100276.
33. Miglis M.G., Goodman, B.P., Chémali K.R., Stiles L. Re: ‘Post-COVID-19 chronic symptoms’ by Davido et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.028
34. Sakusic A., Rabinstein A.A. Cognitive outcomes after critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2018;24:410–414.
35. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Эволюция пандемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021:410. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., et al. The evolution of the COVID-19 pandemic: a monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021:410. (In Russian)]
36. Рассохин В.В., Самарина А.В., Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Лукина О.В., Гаврилов П.В., Гриненко О.А. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;12(2):7–30. [Rassokhin V.V., Samarina A.V., Belyakov N.A., Trofimova T.N., Lukina O.V., Gavrillov P.V., Grinenko O.A. Epidemiology, clinic, diagnosis, assessment of the severity of COVID-19 disease taking into account concomitant pathology. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;12(2):7–30. (In Russian)]
37. Рассохин В.В., Улюкин И.М., Орлова Е.С. Поражения центральной нервной системы, вызванные коронавирусом SARS-CoV-2. В кн. Эволюция пандемии COVID-19: монография. Н. А. Беляков, С. Ф. Багненко, В. В. Рассохин, Т. Н. Трофимова и др. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021:240–287. [Rassokhin V.V., Ulyukin I.M., Orlova E.S. Central nervous system lesions caused by SARS-CoV-2 coronavirus. In the book. The evolution of the COVID-19 pandemic: monograph. N.A. Belyakov, S.F. Bagnenko, V.V. Rassokhin, T.N. Trofimova, St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021:240–287. (In Russian)]
38. Sorokin M.Yu., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Makarevich O.V., Neznanov N.G., Morozov P.V., Lutova N.B., Mazo G.E. Stress and stigmatization in health care workers during the COVID-19 pandemic. *Indian Journal of Psychiatry*. 2020;62(9):445–453.
39. Serrano G.E., Walker J.E., Arce R., Glass M., Vargas D., et al. Mapping of SARS-CoV-2 Brain Invasion and Histopathology in COVID-19 Disease. *medRxiv*. 2021.02.15.21251511. DOI: DOI: 10.1101/2021.02.15.21251511
40. Marshall M. COVID and the brain: researchers zero in on how damage occurs. *Nature*. 2021;595(7868):484–485. DOI: 10.1038/d41586-021-01693-6
41. Farhadian S.F., Seilhean D., Spudich S. Neuropathogenesis of acute coronavirus disease 2019. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(3):417–422. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000944
42. Andrews M.G., Mukhtar T., Eze U.C., Simoneau C.R., Perez Y., Mostajo-Radji M.A., Wang S., Velmeshev D., Salma J., Kumar G.R., Pollen A.A., Crouch E.E., Ott M., Kriegstein A.R. Tropism of SARS-CoV-2 for Developing Human Cortical Astrocytes. *bioRxiv*. 2021.01.17.427024. DOI: 10.1101/2021.01.17.427024
43. Crunfli F., Carregari V.C., Veras F.P., Vendramini P.H., Martins-de-Souza D. et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *medRxiv*. 2020.10.09.20207464. DOI: 10.1101/2020.10.09.20207464
44. Yang A.C., Kern F., Losada P.M. et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature*. 2021;595(7868):565–571. DOI: 10.1038/s41586-021-03710-0
45. Wang L., Sievert D., Clark A.E., Federman H. et al. A Human 3D neural assembled model for SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2021.02.09.430349. DOI: 10.1101/2021.02.09.430349
46. Hirunpattarasilp Ch., James G., Freitas F., Sethi H., Kittler J.T., Huo J., Owens R.J., Attwell D. SARS-CoV-2 binding to ACE2 triggers pericyte-mediated angiotensin-evoked cerebral capillary constriction. *bioRxiv*. DOI: 10.1101/2021.04.01.438122
47. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(12):798–813. DOI: 10.1038/s41577-021-00543-w. Online ahead of print.
48. Franke C., Ferse C., Kreye J., Reincke S.M. et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav. Immun.* 2021;93:415–419. DOI: 10.1016/j.bbim.2020.12.022
49. Беляков Н.А., Халезова Н.Б., Исаева Е.Р., Мохова Ю.С., Ситкина Е.В., Незнанов Н.Г. Психологические и социальные последствия пандемии COVID-19. В кн: Эволюция пандемии COVID-19. Санкт-Петербург, Балтийский медицинский образовательный центр. 2021;361–383. [Belyakov N.A., Khalezova N.B., Isaeva E.R., Makhova Y.S., Sitkina E.V., Neznanov N.G. Psychological and social consequences of the COVID-19 pandemic. In the book: The evolution of the COVID-19 pandemic. St. Petersburg, Baltic Medical Educational Center. 2021;361–383. (In Russian)]
50. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;e201127. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
51. Nogueira R.G., Qureshi M.M., Abdelkader M., Martins Sh.O. et al. COVID19 Global Stroke Registry. *Neurology* 2021;96:e2824–e2838. DOI:10.1212/WNL.00000000000011885
52. Morassi M., Bagatto D., Cobelli M., D’Agostini S., Gigli G.L., Bnà C., Vogrig A. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J. Neurol.* 2020;267:2185–2192. DOI: 10.1007/s00415-020-09885-2
53. Заславская Е.Л., Заславский Л.Г., Баранова Е.И., Алексеева А.М., Марков Н.В., Загидуллин Н.Ш. Клинический случай новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с CADASIL-синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4170. [Zaslavskaya E.L., Zaslavsky L.G., Baranova E.I., Alekseeva A.M., Markov N.V., Zagidullin N.S. A clinical case of a new coronavirus infection (COVID-19) in a patient with CADASIL syndrome. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(S4):4170. (In Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4170
54. Desforges M., Favreau D.J., Brison E., Desjardins J., Meessen-Pinard M., Jacomy H., Talbot P.J. Human Coronaviruses: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neuroviral Agents. *Neuroviral Infections RNA Viruses and Retroviruses*. CRC Press. 2013;526.
55. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology*. 2020;296(2):E119–E120. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
56. Parsons T., Banks S., Bae C. et al. COVID-19-associated Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM). *J. Neurol.* 2020;1–4. DOI: 10.1007/s00415-020-09951-9
57. Spruit M.A., Holland A.E., Singh S.J., Tonia Th., Wilson K.C., Troosters Th. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the

- hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur. Respir. J.* 2020;56(6):2002197. Published online 2020 Dec 3. DOI: 10.1183/13993003.02197-2020
58. Yong Shin Jie. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(4):573–580. DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00793
59. Brundin P., Nath A., Beckham J.D. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? *Trends Neurosci.* 2020;43(12):931–933. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.009
60. Yu Y., Travaglio M., Popovic R., Nuno S.L., Martins L.M. Alzheimer's and Parkinson's Diseases Predict Different COVID-19 Outcomes: A UK Biobank Study. *Geriatrics* 2021;6(1):10. DOI: 10.3390/geriatrics6010010
61. Lippi A., Domingues R., Setz C., Outeiro T.F., Krisko A. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *MOV Disord.* 2020;35:716–720.

Поступила 22.10.2021

#### **Информация об авторах/Information about the authors**

Рассохин Вадим Владимирович (Rassokhin Vadim V.) — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, заведующий

лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, ведущий научный сотрудник Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, <https://orcid.org/0000-0002-1159-0101>

Беляков Николай Алексеевич (Belyakov Nikolay A.) — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, <https://orcid.org/0000-0002-2006-2255>

Яковлев Алексей Александрович (Yakovlev Alexey A.) — канд. мед. наук, заведующий неврологическим отделением №2 клиники научно-исследовательского института неврологии научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Симакина Ольга Евгеньевна (Simakina Olga E.) — канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, <https://orcid.org/0000-0001-6384-2772>

# Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

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

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ФОРМИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПРОВОДИМОСТИ

<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 2019 г. опубликовано «Национальное руководство. Функциональная диагностика», где для диагностики нарушений внутрижелудочковой проводимости предписываются традиционные электрокардиографические термины при патологии предсердно-желудочкового пучка Гиса. В статье показан опыт использования международных ЭКГ-диагнозов при внутрижелудочковых нарушениях проводимости сердца на автоматизированном рабочем месте врача отделения функциональной диагностики Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка МО РФ. Для ЭКГ-заключения при нарушении проводимости в системе пучка Гиса использовались формулировки ЭКГ-диагнозов по «Рекомендациям АНА/АСС по интерпретации ЭКГ-заключения» 2009 г., которые показали свою практическую пользу и логику функционирования ветвей и разветвлений пучка Гиса.

Ключевые слова: внутрижелудочковые блокады на ЭКГ; пучок Гиса; автоматизированное рабочее место врача функциональной диагностики.

**Для цитирования:** Левин В.И., Овчинников Ю.В., Агапитов А.А., Нугаева Н.Р., Толстихина А.А. Опыт использования автоматизированного формирования электрокардиографического заключения при нарушениях внутрижелудочковой проводимости. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):32–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-32-39>

**Для корреспонденции:** Левин Владимир Иванович — 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>, Agapitov A.A.<sup>1</sup>, Nugaeva N.R.<sup>1</sup>, Tolstikhina A.A.<sup>2</sup>

## EXPERIENCE WITH AUTOMATED ECG INTERPRETATION IN INTRAVENTRICULAR CONDUCTION DISTURBANCES

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

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

In 2019, a new document called “National Guidelines. Functional Testing” was issued recommending the use of conventional electrocardiography terms for the description of intraventricular conduction disturbances associated with atrioventricular bundle branch blocks. The article describes the experience with the use of international ECG diagnoses of intraventricular conduction disturbances generated at an automated workplace of a functional testing specialist at P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation. ECG interpretation in patients with bundle branch blocks was based on the ACC/AHA Guidelines for Ambulatory ECG (2009), which proved to be of practical importance and clearly demonstrated the functions of the bundle of His branches and fascicles.

Keywords: intraventricular blockades on ECG; bundle of His; workstation for functional diagnostics doctor.

**For citation:** Levin V.I., Ovchinnikov Yu.V., Agapitov A.A., Nugaeva N.R., Tolstikhina A.A. Experience with automated ECG interpretation in intraventricular conduction disturbances. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):32–39.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-32-39>

**For correspondence:** Vladimir I. Levin — 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 20.10.2021

В настоящее время в отечественной врачебной практике действуют предписания Национального руководства «Функциональная диагностика» 2019 г., где при нарушениях проведения в системе пучка Гиса используются непринятые в зарубежной литературе термины [1]. В англоязычной литературе блокада ножек пучка Гиса выглядит как «bundle (пучок) branch (ветвь) block»

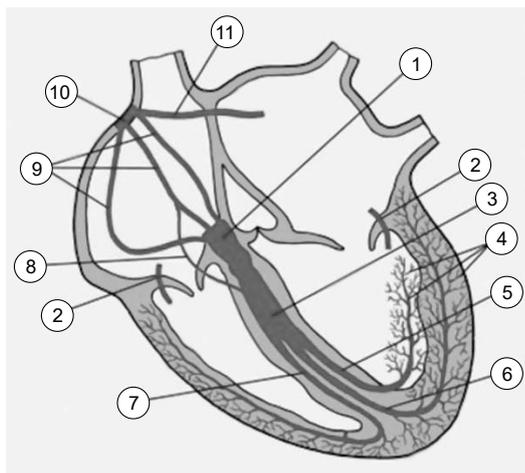
и переводится как «межжелудочковый блок», что логично с анатомической точки зрения. В связи с этим в «Методических рекомендациях по стандартизации ЭКГ-заключения» 2015 г. авторами [2] было предложено вместо термина «ножка пучка Гиса» использовать в заключении «ветвь пучка Гиса». Для блокады переднего или заднего разветвлений левой ветви пуч-

ка Гиса, звучащих в переводе на английский язык как «bundle branch block fascicular», рекомендовано применить формулировку: «фасцикулярный блок» [2]. Кроме того, данную терминологию в своих работах 1993 г. и 2000 г. предлагал отечественный автор профессор М.И. Кечкер [3, 4].

**Цель работы.** Предложить использовать на автоматизированном рабочем месте врача функциональной диагностики стандартные электрокардиографические термины в соответствии с рекомендациями АНА/АСС 2009 г. как наиболее понятные с анатомо-физиологической точки зрения [5]. В программном обеспечении ЭКГ-методики автоматизированного рабочего места врача функциональной диагностики рекомендовать применение современных международных критериев стандартизации ЭКГ-заключений при блокадах ветвей и разветвлений системы пучка Гиса [6].

### Анатомия проводящей системы сердца

Ветви предсердно-желудочкового пучка. Ветвящаяся часть предсердно-желудочкового пучка (ПЖП) делится на две основные ветви — правую и левую. Левая основная ветвь вступает в миокард левого желудочка в мышечной части межжелудочковой перегородки и практически сразу разделяется на переднее и заднее разветвления (фасцикулы) (рис. 1). Они идут в направлении передней и задней сосочковых мышц и заканчиваются в миокарде волокнами Пуркинью. В структуре правой основной ветви выделяют три сегмента, располагающиеся вдоль трабекул (мышечных пучков) правого желудочка. Первый сегмент входит в миокард правого желудочка и направляется к основанию верхней сосочковой мышцы, второй следует вдоль септального пучка, третий — вдоль модераторного пучка к передней сосочковой мышце, где заканчивается волокнами Пуркинью [7].



**Рис. 1. Анатомия проводящей системы сердца:**

1 — предсердно-желудочковый узел; 2 — дополнительные пути быстрого проведения предсердно-желудочкового проведения (пучки Кента); 3 — пучок Гиса; 4 — мелкие разветвления и анастомозы левых ветвей пучка Гиса; 5 — левая задняя ветвь пучка Гиса; 6 — левая передняя ветвь пучка Гиса; 7 — правая ветвь пучка Гиса; 8 — дополнительный путь предсердно-желудочкового проведения — пучок Джеймса; 9 — межузловые пути быстрого проведения; 10 — синусно-предсердный узел; 11 — межпредсердный путь быстрого проведения (пучок Бахмана)

Клетки пучка Гиса, названные клетками Пуркинью — самые крупные клетки не только в проводящей системе, но и во всем миокарде, поэтому они крупнее кардиомиоцитов, а миофибриллы в них тонкие, малочисленные и расположены в основном по периферии клеток. В их цитоплазме много гликогена в виде агрегатов с белками — гликосом, содержащих десмогликоген, который резистентен к кислотам, щелочам, амилазе и нерастворим в воде. В клетках Пуркинью много промежуточных филаментов, при этом почти полностью отсутствуют Т-каналы. Клетки Пуркинью в совокупности образуют предсердно-желудочковый ствол и ветви пучка, концевые разветвления которого называются волокнами Пуркинью [8].

Анализ доступных источников показал, что большинство известных на сегодняшний день элементов проводящей системы сердца (ПСС) были открыты с 1845 по 1961 г. Описание и изучение составных элементов ПСС происходило не системно, а хаотично: вначале были описаны ее дистальные отделы, затем — середина и т.д., уточнение электрофизиологической значимости некоторых открытий произошло значительно позднее их описания как морфологических структур [9].

Несмотря на усиленные морфологические изучения, проводимые в последние годы, структура левой ножки пучка Гиса остается неясной. Существуют две основные схемы ее строения. Согласно первой (Rosenbaum и сотр.), левая ножка еще с самого начала делится на две ветви — переднюю и заднюю. Передняя ветвь — относительно более длинная и тонкая — достигает основания передней сосочковой мышцы и разветвляется в передне-верхней части левого желудочка. Задняя ветвь — относительно короткая и толстая — достигает основания задней сосочковой мышцы левого желудочка. Таким образом, внутрижелудочковая проводящая система представлена тремя проводящими путями, названными Rosenbaum и сотр. фасцикулами, — правой ножкой, передней и задней ветвями левой ножки пучка Гиса. Множество электрофизиологических исследований поддерживают мнение о трехпучковой (трифасцикулярной) внутрижелудочковой проводниковой системе.

По второй схеме (James и сотр.) считается, что в отличие от правой ножки, левая не представляет собой обособленного пучка и уже в самом начале, отходя от пучка Гиса, разделяется на множество варьирующих по числу и толщине волокон, которые веерообразно разветвляются субэндокардиально по левой стороне межжелудочковой перегородки. Два из множества разветвлений образуют более обособленные пучки: один, расположенный спереди, — в направлении передней, а другой сзади — в направлении задней сосочковой мышцы.

Как левая, так и правая ножки пучка Гиса, подобно межузловым трактам предсердий, составлены из двух видов клеток — клеток Пуркинью и клеток, похожих на клетки сократительного миокарда. Волокна блуждающего нерва доходят до обеих ветвей пучка Гиса, однако в проводниковых путях желудочков нет ганглиев этого нерва [10].

Последние исследования [11, 12] выявили наличие срединно-септального разветвления левой ножки пучка

Гиса, представленного широким образованием, которое проходит по верхней трети левой части межжелудочковой перегородки и в средней ее трети делится на три широкие ветви: левое передневерхнее разветвление (ПВР), или передняя ветвь, которая идет к передней части перегородки, передней и боковой стенкам левого желудочка и передней сосочковой мышце; левое срединное септальное разветвление (СР), или срединная ветвь, идущая к нижней части перегородки и верхушке; и левое задненижнее разветвление (ЗНР), или задняя ветвь, направляющаяся к боковой и задней стенкам левого желудочка (рис. 2).

Вышеупомянутое описание отличается от двухпучковой модели, предложенной изначально Rosenbaum и соавт., которая включала только два пучка, передневерхний и задненижний. По сообщению Demoulin и Kulbertus [13], анатомическое строение системы левой ножки характеризуется большой вариабельностью.

### Физиология проводящей системы сердца

Нормальная последовательность сокращений отделов сердца обусловлена особенностями проведения возбуждения по его проводящей системе. Возбуждение начинается в ведущем водителе ритма — синоатриальном узле. От него по межпредсердным ветвям пучка Бахмана возбуждение со скоростью 0,9–1,0 м/с распространяется по миокарду предсердий. Начинается их систола. Одновременно от синусового узла возбуждение по межузловым путям Венкенбаха и Тореля достигает атриовентрикулярного узла. В нем скорость проведения резко снижается до 0,02–0,05 м/с. Возникает атриовентрикулярная задержка — проведение импульсов к желудочкам задерживается на 0,02–0,04 с. Благодаря этой задержке, кровь во время систолы предсердий поступает в еще не начавшие сокращаться желудочки. От атриовентрикулярного узла по пучку Гиса, его ветвям возбуждение идет со скоростью 2–4 м/с. При такой высокой скорости проведения возбуждением одновременно охватываются межжелудочковая перегородка и миокард обоих желудочков. Скорость проведения возбуждения по миокарду желудочков 0,8–0,9 м/с. Скорость распространения возбуждения в пучке Гиса и в волокнах Пуркинью достига-

ет 4,5–5,0 м/с, что в 5 раз больше скорости распространения возбуждения по рабочему миокарду. Поэтому клетки миокарда желудочков вовлекаются в сокращение почти одновременно, т.е. синхронно. Синхронность сокращения клеток повышает мощность миокарда и эффективность сократительной функции желудочков. Если бы возбуждение проводилось не через атриовентрикулярный пучок, а по клеткам рабочего миокарда, то период асинхронного сокращения продолжался бы значительно дольше, клетки миокарда вовлекались бы в сокращение не одновременно и желудочки потеряли бы до 50% своей мощности [8].

### Патофизиология

Левая передняя фасцикулярная блокада может быть вызвана всеми типами левосторонних пороков сердца, но прямой связи между отклонением левой оси и гипертрофии левого желудочка нет. При отсутствии манифестных пороков сердца и в связи со старением левую переднюю фасцикулярную блокаду относят к дегенеративным заболеваниям проводящей системы, склерозу левой стороны сердечного скелета, фиброзу миокарда. Demoulin и соавт. [13] обнаружили, что пациенты с левым передним фасцикулярным блоком имели больше фиброзных изменений в ответвлениях отделов ветвей левой пучковой связки, но поражения не ограничивались передним отделом и в половине случаев не преобладали в областях передних разветвлений. Это согласуется с более ранними данными, показывающими, что ЭКГ-паттерн встречается у пациентов с различными поражениями и отсутствием последовательного вовлечения определенных областей миокарда желудочков или проводящей системы.

Castellanos и соавт. [14] наблюдали случаи, когда введение катетера в правый желудочек приводило к переходному механическому блоку правой ветви пучка Гиса, который был связан в двух случаях с левым передним фасцикулярным блоком и в двух случаях с левым задним фасциальным блоком. Поскольку левый желудочек не был механически нарушен, эти наблюдения предполагают, что левые фасцикулярные блоки могут быть вызваны поражениями, вовлекающими его пучок. Это, ве-

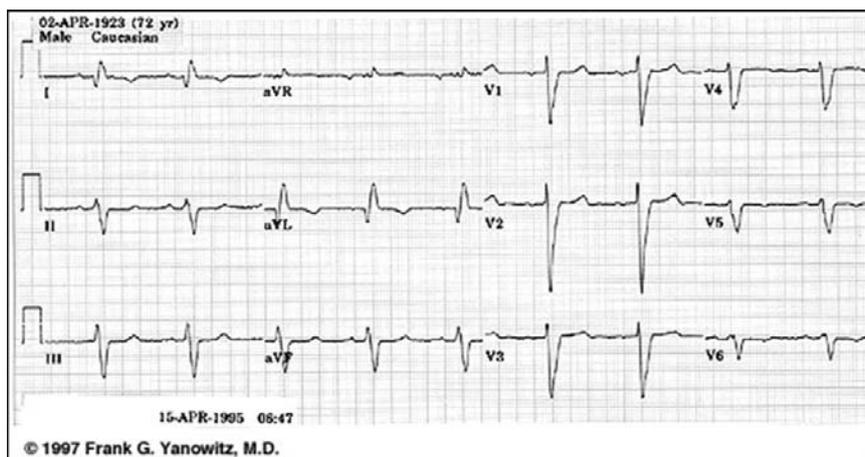


Рис. 2. Левый передний фасцикулярный блок и блокада левого срединного разветвления. Рубцовые изменения высоких боковых отделов левого желудочка [17]

роятно, подразумевает существование продольной диссоциации в его пучке.

### **Нарушения внутрисердечковой проводимости у пациентов с пороками сердца**

У пациентов с врожденными пороками сердца аномальное отклонение электрической оси резко влево чаще всего наблюдается у пациентов с дефектами эндокарда, которые включают дефект межпредсердной перегородки первичного типа, АВ-канал и общее предсердие. Отклонение оси резко влево встречается примерно у 4% пациентов с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки. Среди больных цианотической болезнью сердца отклонение электрической оси влево обычно наблюдается у пациентов с трикуспидальной атрезией и часто у пациентов с одним желудочком. Также сообщалось о 16 изолированных врожденных отклонениях левой оси без признаков сердечных заболеваний.

**Левая передняя фасцикулярная блокада (ЛПФБ)**, вероятно, является наиболее распространенной причиной резкого отклонения электрической оси сердца влево и часто встречается у людей без явных сердечных заболеваний. Наиболее характерной находкой является отмеченное резкое отклонение оси влево.

**Левая задняя фасцикулярная блокада (ЛЗФБ)** необычна у здоровых людей и встречается у пациентов с любым сердечным заболеванием (рис. 3).

**Левый блок ветвей пучка Гиса (ЛБВПГ)**. Общие диагностические критерии: электрическая ось *QRS* может быть нормальной, отклоненной влево или отклоненной вправо. В большинстве случаев сегменты *ST-T* диссоциируют с комплексом *QRS*. ЛБВПГ имеет значительные прогностические последствия. У лиц с явными сердечными заболеваниями или без них ЛБВПГ ассоциируется с более высоким риском смертности и заболеваемости от инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и аритмий, таких как АВ-блокада высокой степени (рис. 4).

**Правый блок ветвей пучка Гиса (ПБВПГ)**. Общие диагностические критерии ПБВПГ: в отличие от ЛБВПГ, ПБВПГ является распространенным явлением в общей популяции. Паттерн ПБВПГ был замечен у многих лю-

дей без явных структурных заболеваний сердца. У здоровых людей ПБВПГ может привести к дилатации правого желудочка и снижению его функции, но он, как правило, не связан с увеличением риска сердечной заболеваемости или смертности (рис. 5).

**Левый передний фасцикулярный блок.** Изолированный ЛБВПГ диагностируется определением положения электрической оси *QRS*  $-45^\circ$  или более и ширины *QRS* менее 0,12 с. Полезное правило: резкое отклонение ЭОИ до  $-45^\circ$  и более легко распознается, так как глубина зубца *S* в отведении III в 1,4 раза больше амплитуды зубца *R* в отведении I или амплитуда зубца *S* в AVF равна или больше *R* в отведении I. ЭКГ в отведениях I и иногда в aVL обычно выглядит как *qR*-комплекс с комплексами *rS* в отведениях II, III и aVF (или *QS*-волны, если был нижний инфаркт миокарда).

Путаница и разногласия между специалистами могут возникнуть из-за того, что разные источники и авторы давали различные рекомендации. Принятый сегодня порог для левого переднего фасцикулярного блока (ЛПФБ) составляет  $-45^\circ$ , а не  $-30^\circ$ . Левый передний фасцикулярный блок может незначительно расширить *QRS*, но не более 0,11–0,12 с. Большинство случаев ЛПФБ связаны с малыми амплитудами зубца *r* в нижних отведениях и низкой амплитудой зубца *q* в отведении aVL. Когда ЛПФБ и инфаркт миокарда нижней стенки сосуществуют, отведения II, III и aVF могут демонстрировать откровенные *QS*-волны, а не *rS*-волны или иногда представлены низкими зубцами *r*. *QR*-комплекс в нижних отведениях не согласуется с ЛПФБ, потому что он указывает, что нижние векторы ориентированы вниз и вправо, тогда как с ЛПФБ они ориентированы влево и выше.

Левый передний фасцикулярный блок, обусловленный задненижней ориентацией исходного вектора *QRS*, также часто ассоциируется с двумя незначительными изменениями в прекардиальном комплексе *QRS*. Начальная прогрессия зубца *r* может быть медленной с микроволнами *q* (длительностью около 10–20 мс) в отведениях V1 и V2. В боковых грудных отведениях регистрируется невыраженный зубец *s* (рис. 6).

Левый передний фасцикулярный блок является одной из наиболее распространенных причин резкого от-



Рис. 3. Левый задний фасцикулярный блок, одиночные монотонные мономорфные ЖЭ [17]

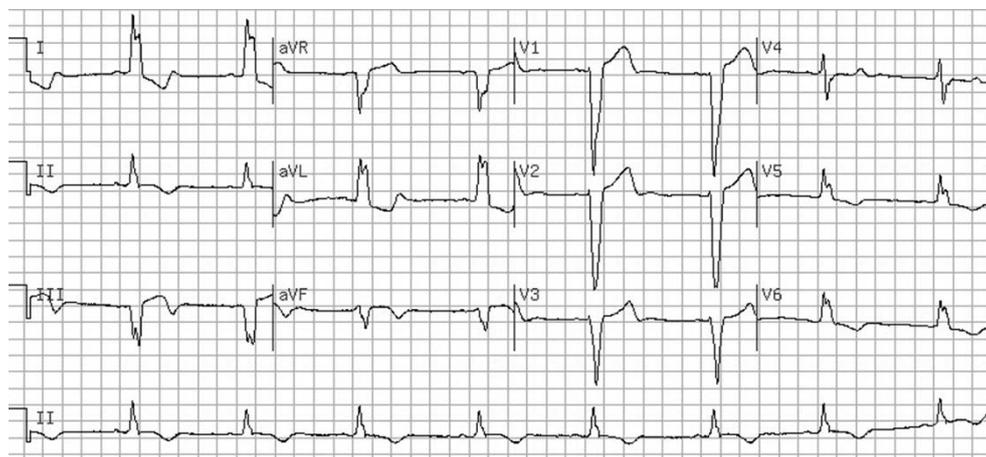


Рис. 4. Блокада левой ветви пучка Гиса [17]

клонения электрической оси сердца влево. Напротив, левая задняя фасцикулярная блокада (ЛЗФБ) является одной из наименее распространенных причин резкого отклонения электрической оси сердца резко вправо. Действительно, последний диагноз требует исключения реверсии электрода слева направо, нормальных вариантов (особенно у молодых людей), сдвига правого средостения в положении сердца, синдромов перегрузки правого желудочка (например, острой тромбоэмболии легочной артерии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, тяжелой пневмонии, обструктивного или рестриктивного заболевания легких) и инфаркта миокарда боковой стенки. В литературе порог оси фронтальной плоскости для диагностики ЛЗФБ по-разному определяется в диапазоне от  $+100^\circ$  до  $+120^\circ$ . Следует отметить, что почти во всех случаях левый задний фасцикулярный блок сопровождается блокадой правой ветви пучка Гиса [8].

#### **Нарушения проводимости при остром инфаркте миокарда**

Регистрируются различные формы нарушений проводимости, которые возникают ниже АВ-узла, включают АВ-блок Mobitz II второй степени, АВ-блок 2:1, ПБВПГ с левым передним фасцикулярным блоком (ЛПФБПГ) или левым задним фасцикулярным блоком (ЛЗФБПГ)

либо без него и блокады ветвей пучка Гиса. Клинический прогноз ухудшается, когда инфаркт миокарда (ИМ) приводит к блокаде правой ветви пучка Гиса с левым передним фасцикулярным блоком из-за обширности вовлеченного миокарда.

Полная АВ-блокада сердца с нижним ИМ обычно возникает в результате интранодального поражения и развивается прогрессивно от блока первой степени до блока второй и третьей степени. Это часто приводит к бессимптомной брадикардии (от 40 до 59 уд/мин) и обычно носит преходящий характер, разрешаясь в течение 5–7 дней. Блокада левой ветви пучка Гиса возникает как форма аберрации во время брадикардии — либо синусовая брадикардия, либо АВ-блокада с механизмом выхода соединения. Полная АВ-блокада при переднем ИМ обычно возникает внезапно в первые сутки. Она может развиваться внезапно или предшествовать развитию блокады правой ветви пучка Гиса с левым передним или задним фасцикулярным блоком. Считается, что АВ-блокада в этой ситуации возникает в результате обширного некроза, который вовлекает ветви пучка, расположенные внутри перегородки [15, 16].

#### **Формирование и архивирование заключений ЭКГ**

Современные электрокардиографы позволяют использовать только цифровые данные и короткие шаблоны

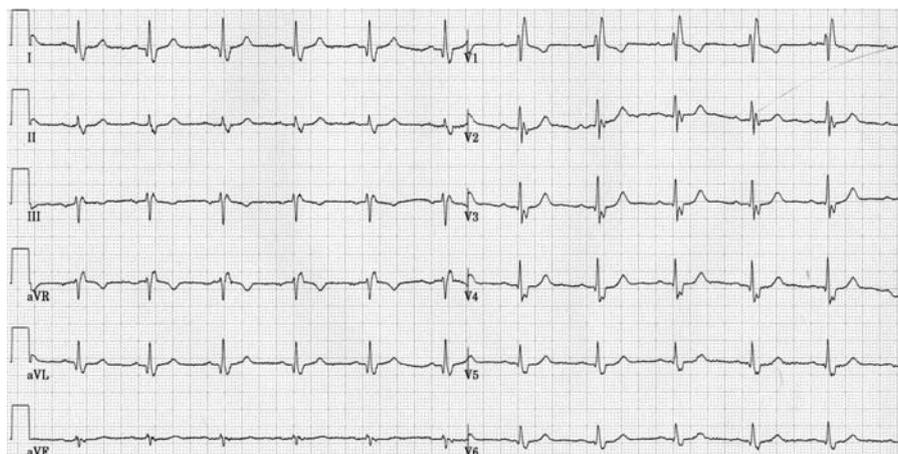


Рис. 5. Блокада правой ветви пучка Гиса [17]

ные заключения, которых недостаточно для описания всех изменений и феноменов ЭКГ. Поэтому необходимо дополнительное программное обеспечение с базой стандартов ЭКГ-диагнозов.

В отделении функциональной диагностики (ОФД) ЦВКГ им. П.В. Мандрыка с помощью программного обеспечения формулируется протокол заключения ЭКГ на основе «Рекомендаций по стандартизации и интерпретации ЭКГ-заключений АНА/АСС. 2009 г.» [16].

Для формирования и архивирования заключений используется локальная вычислительная сеть. Блок исследований содержит оригинальную программу для ЭКГ. АРМ врачей имеются в каждом кабинете ОФД. В приемном отделении госпиталя при поступлении пациента формируется база данных пациента, содержащая все сведения о пациенте. Аналитическая подсистема позволяет на основе учетных данных получать всю статистику, в том числе отчет о нагрузке персонала.

В локальной вычислительной сети работают программы для создания протоколов исследований, разработанные специалистами отдела автоматизации обработки информации для каждого рабочего места ОФД, где используется дружественный интерфейс для сбора цифровых данных исследования (рис. 7).

Медицинская сестра 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 нарушения ритма и проводимости ЭКГ врач, который находится на своем рабочем месте, формулирует в окончательном диагнозе после визуального анализа ЭКГ (рис. 8). Время, затраченное на ЭКГ-заключение, не превышает двух минут [6].

### Электрокардиографические признаки нарушений внутрижелудочковой проводимости, используемые врачом отделения на своем рабочем месте для диагностики блокад

#### Полная ЛБВПГ

1. Продолжительность  $QRS$  больше или равна 120 миллисекундам у взрослых, больше 100 миллисе-

кунд у детей 4–16 лет и больше 90 миллисекунд у детей младше 4 лет.

2. Широкий зубец или сплошной зубец  $R$  в отведениях I, aVL, V5 и V6 и случайный (необязательный)  $RS$  в V5 и V6, приписываемый смещению переходной зоны комплекса  $QRS$ .

3. Отсутствие зубца  $q$  в отведениях I, V5, и V6, но в отведении aVL узкий зубец  $q$  может быть при отсутствии миокардиальной патологии.

4. Время внутреннего отклонения  $R$  больше 60 миллисекунд в отведениях V5 и V6, но нормальное в отведениях V1, V2 и V3, когда маленький начальный зубец  $r$  может быть распознан в этих отведениях.

5.  $ST$  и зубец  $T$  обычно противоположны по направлению к  $QRS$ .

6. Положительный зубец  $T$  в отведениях с вертикальным  $QRS$  может быть нормальным (положительная конкордантность).

7. Снижение сегмента  $ST$  и/или отрицательный зубец  $T$  в отведениях с отрицательным  $QRS$  (отрицательная конкордантность) ненормальны [5].

8. Появление ЛБВПГ может изменить среднюю ось  $QRS$  во фронтальной плоскости вправо, влево или вверх, в некоторых случаях в зависимости от ЧСС.

#### Неполная ЛБВПГ

1. Продолжительность  $QRS$  между 110 и 119 миллисекундами у взрослых, между 90 и 100 миллисекундами у детей 8–16 лет и между 80 и 90 миллисекундами у детей меньше 8 лет.

2. Наличие признаков гипертрофии левого желудочка.

3. Время внутреннего отклонения  $R$  больше 60 миллисекунд в отведениях V4, V5 и V6.

4. Отсутствие зубца  $Q$  в отведениях I, V5 и V6.

Неспецифические или не указанные нарушения внутрижелудочковой проводимости: продолжительность  $QRS$  больше 110 миллисекунд у взрослых, больше 90 миллисекунд у детей 8–16 лет и больше 80 миллисекунд у детей меньше 8 лет без критериев ПБВПГ или ЛБВПГ. Определение может быть также применено к критериям ПБВПГ в прекардиальных отведениях и критерии ЛБВПГ в отведениях от конечностей и наоборот.

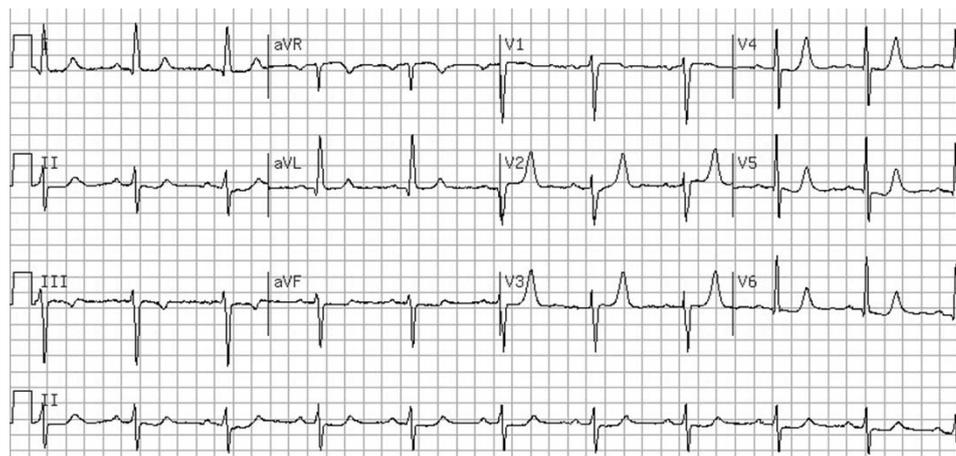


Рис. 6. Левый передний фасцикулярный блок [17]

*Левый передний фасцикулярный блок*

1. Ось во фронтальной плоскости между  $-45^\circ$  и  $-90^\circ$ .
2.  $qR$  в отведении aVL.
3. Время внутреннего отклонения в отведении aVL 45 миллисекунд или больше.
4. Продолжительность  $QRS$  меньше 120 миллисекунд.

Эти критерии не относятся к пациентам с врожденным пороком сердца, у которых отклонение оси влево присутствует с детства.

*Левый задний фасцикулярный блок*

1. Ось во фронтальной плоскости между  $90^\circ$  и  $180^\circ$  у взрослых. Должное и большее отклонение оси вправо у детей до 16 лет, этот критерий должен применяться к ним только тогда, когда зарегистрировано новое изменение в оси.
2.  $rS$  в отведениях I и aVL.
3.  $qR$  в отведениях III и aVF.
4. Продолжительность  $QRS$  меньше 120 миллисекунд.

Рис. 7. Дружественный интерфейс для формирования ЭКГ-заключения

Рис. 8. Дружественный интерфейс для выбора нарушений внутрижелудочковой проводимости

В соответствии с рекомендациями АНА/АСС 2009 г. термины «нетипичная блокада левой ветви пучка Гиса», «билатеральная блокада ножки пучка Гиса», «бифасцикулярная блокада» и «трифасцикулярная блокада» (трехпучковый блок) не используются из-за доказанных различных вариантов в анатомии и патологии, приводящих к таким изменениям ЭКГ. Каждый дефект проводимости выделяется в диагноз отдельно в терминах вовлеченной структуры или вовлеченных структур, а не как двухпучковый, трехпучковый или мультипучковый блок [5].

## Заключение

В современных условиях процесса цифровизации медицины для полного взаимопонимания врачей клинической практики и специалистов функциональной диагностики необходима стандартизация заключений в электрокардиографии при использовании переводной зарубежной литературы и российских рекомендаций. В статье показан опыт успешного использования международных рекомендаций при формулировании нарушений внутрижелудочковой проводимости на автоматизированном рабочем месте врача в отделении функциональной диагностики ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России.

**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. 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. Guidelines for standardization of ECG findings. 2015. (In Russian)]
3. Кечкер М.И. Электрокардиографические заключения и краткое описание изменений ЭКГ. 1993. [Kechker M.I. Electrocardiographic findings and a brief description of ECG changes. 1993. (In Russian)]
4. Кечкер М.И. Руководство по клинической электрокардиографии. 2000. [Kechker M.I. Guide to clinical electrocardiography. 2000. (In Russian)]
5. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram АНА/АСС 2009. 2009. URL: [https://studfile.net/\\_images/logotype\\_hd.png](https://studfile.net/_images/logotype_hd.png)
6. 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 for a doctor of functional diagnostics in a hospital. *Medical alphabet*. 2018;2(23):29–32. (In Russian)]
7. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Шитов И.И., Поваров В.О. Основы электрокардиостимуляции. 2020. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D., Shitov I.I., Povarov V.O. Fundamentals of pacing. 2020. (In Russian)]
8. StudFiles. URL: [https://studfile.net/\\_images/logotype\\_hd.png](https://studfile.net/_images/logotype_hd.png)
9. Гекова Т.Ю., Глянецев С.П. Хронология открытия проводящей системы сердца. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, 2012–2021. ИЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН. URL: [https://racvs.ru/report/khronika\\_otkrytiy\\_elementov\\_provodyashchey\\_sistemy\\_serdtsa\\_v\\_19\\_20\\_vv\\_gekova\\_tyu\\_glyantsev\\_sp/](https://racvs.ru/report/khronika_otkrytiy_elementov_provodyashchey_sistemy_serdtsa_v_19_20_vv_gekova_tyu_glyantsev_sp/)
10. Gekova T.Yu., Glyantsev S.P. Chronology of the discovery of the conduction system of the heart. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, 2012–2021. NTSSSH named after [A.N. Bakuleva RAMS. URL: [https://racvs.ru/report/khronika\\_otkrytiy\\_elementov\\_provodyashchey\\_sistemy\\_serdtsa\\_v\\_19\\_20\\_vv\\_gekova\\_tyu\\_glyantsev\\_sp/](https://racvs.ru/report/khronika_otkrytiy_elementov_provodyashchey_sistemy_serdtsa_v_19_20_vv_gekova_tyu_glyantsev_sp/)]
11. Познайка. Опр. Сайт знаний. URL: <https://poznayka.org/s31585t1.html>
12. Еремеев А.Г. Преходящая блокада срединной ветви левой ножки пучка Гиса у больного с вазоспастической стенокардией. *Вестник аритмологии*. 2018;93:49–50. [Eremeev A.G. Transient blockade of the median branch of the left branch of the bundle of His in a patient with vasospastic angina pectoris. *Bulletin of arrhythmology*. 2018;93:49–50 (In Russian)]
13. Структурно-функциональные особенности сердечно-мышечной ткани человека. URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=25978>. 2009г. [Structural and functional features of the human cardiovascular tissue. URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=25978>. 2009. (In Russian)]
14. Demoulin J.C., Kulbertus H.E. Histopathological examination of the concept of left hemiblock. *British Heart Journal*. 1972;34:807. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC486985/>
15. Мохаммад Джавад Алемзаде-Ансари. Электрокардиография Чжоу в клинической практике. Шестое издание. 2008–2018. [Mohammad Javad Alemzade-Ansari. Zhou's electrocardiography in clinical practice. Sixth edition. 2008–2018. (In Russian)]
16. David L. Brown. In Cardiac Intensive Care. Третье издание. Нарушения проводимости при остром инфаркте миокарда. 2019.
17. 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 an IT specialist to automate an electrocardiographic report. *Information and telecommunication technologies*. 2019;42:23–31. (In Russian)]
18. Левин В.И., Симоненко В.Б., Симоненко Ю.В., Толстикова А.А. Атлас ЭКГ. Методическое пособие. Москва, Эко-Пресс, 2019. [Levin V.I., Simonenko V.B., Simonenko Yu.V., Tolstikhina A.A. ECG Atlas. Toolkit. Moscow, Eco-Press, 2019. (In Russian)]

Поступила 20.10.2021

## Информация об авторах/Information about the authors

Левин Владимир Иванович (Levin Vladimir I.) — врач высшей квалификационной категории, член МАН ИПТ, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва)

Овчинников Юрий Викторович (Ovchinnikov Yuri V.) — д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва)

Агапитов Анатолий Александрович (Agapitov Anatoly A.) — канд. мед. наук, начальник кафедры кибернетической медицины и информационных технологий ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва)

Нугаева Нелли Раилевна (Nugaeva Nelly R.) — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва)

Толстикова Александра Александровна (Tolstikhina Alexandra A.) — канд. мед. наук, заведующая кабинетом исследований функции внешнего дыхания функциональной диагностики отделения функциональной диагностики ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Цоколов А.В., Ильин И.Б., Юмаев Р.Х., Вертёлкин А.В.

**ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ COVID-19**

ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, 236029, Калининград, Россия

*Характер и механизмы повреждения органов и тканей при инфекции SARS-CoV-2 остаются недостаточно ясными. Изучение состояния сердца в зависимости от объема поражения легких является одним из приоритетных тем исследований. Материал и методы.* В исследование было включено 70 пациентов, перенесших COVID-19 и разделенных на 4 группы в зависимости от объема поражения легких по данным результатов компьютерной томографии. Оценка эхокардиографических показателей продольной деформации миокарда (speckle-tracking) выполнялась на 25–40-й день постановки диагноза. Гистологическая картина изменений в миокарде приведена с учетом 30 протоколов аутопсии пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания. **Результаты.** Поражение миокарда в виде нарушения показателя продольной деформации (как косвенного признака миокардита у ряда пациентов) чаще всего (в 83% случаев) регистрировалось в группе КТ-3 с объемом поражения легких 51–75%. Неспецифическая гистологическая картина в виде отека миофибрилл, бледности ядер, отека саркоплазмы, дистрофических изменений однозначно не может трактоваться как миокардит, и такой диагноз (тем более коронавирусной этиологии) не был выставлен ни разу. Гипертрофия кардиомиоцитов свидетельствует о наличии хронической гипоксии, ишемии, метаболических изменений (в большей степени обусловленных сопутствующей патологией — сахарным диабетом, гипертонией, ишемической болезнью сердца). Ни у одного из обследованных пациентов, кому проводилось иммунологическое исследование крови на наличие «антител к миокарду», таковые обнаружены не были. **Заключение.** С учетом полученных данных можно говорить лишь о неспецифических изменениях в органах и тканях на фоне COVID-19, в том числе и в миокарде. При этом миокардит не был верифицирован ни в одном случае.

**Ключевые слова:** эхокардиография; миокардит; отек миофибрилл; отек саркоплазмы; гипертрофия кардиомиоцитов; гипоксия; COVID-19; speckle-tracking.

**Для цитирования:** Цоколов А.В., Ильин И.Б., Юмаев Р.Х., Вертёлкин А.В. Лабораторно-инструментальные и гистологические данные, характерные для изменений миокарда при COVID-19. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):40–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-40-46>

**Для корреспонденции:** Цоколов Андрей Валерьевич — e-mail: [tsokolov\\_a@mail.ru](mailto:tsokolov_a@mail.ru)

Tsokolov A.V., Iliin I.B., Umaev R.H., Vertelkin A.V.

**LABORATORY-INSTRUMENTAL AND HISTOLOGICAL DATA CHARACTERISTIC OF MYOCARDIAL CHANGES IN COVID-19**

1409 Naval Clinical Hospital of the Russian Ministry of Defense, 236029, Kaliningrad, Russia

*The nature and mechanisms of damage to organs and tissues during SARS-Cov-2 infection in certain areas remain unclear over the past 2 years. Material and methods.* The study included 70 patients who underwent COVID-19 and were divided into 4 groups depending on the volume of lung damage according to the results of computed tomography. Assessment of echocardiographic parameters of longitudinal myocardial deformation (speckle-tracking) was performed on the 25–40th day of diagnosis using the GE Vivid S70 device. The histological picture of changes in the myocardium is given taking into account 30 protocols of autopsy of patients with severe and extremely severe course of the disease. **Results.** Myocardial damage in the form of a violation of the longitudinal strain index (as an indirect sign of myocarditis in a number of patients, but not in those with COVID-19) was most often (in 83% of cases) recorded in the CT-3 group with a lung lesion volume of 51–75%. A nonspecific histological picture in the form of edema of myofibrils, pallor of the nuclei, edema of the sarcoplasm, dystrophic changes clearly cannot be interpreted as myocarditis, and such a diagnosis has never been made, especially coronavirus. Hypertrophy of cardiomyocytes indicates the presence of chronic hypoxia, ischemia, metabolic changes (to a greater extent as a background from concomitant pathology — diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease). None of the examined patients who underwent an immunological blood test for the presence of “antibodies to the myocardium” were found to have such. **Conclusion.** Taking into account the data obtained, we can only talk about non-specific changes in organs and tissues against the background of COVID-19, including in the myocardium. However, myocarditis was not verified in any of the cases.

**Keywords:** echocardiography, speckle-tracking, myocarditis, COVID-19, myofibril edema, sarcoplasmic edema, cardiomyocyte hypertrophy, hypoxia.

**For citation:** Tsokolov A.V., Iliin I.B., Umaev R.H., Vertelkin A.V. Laboratory-instrumental and histological data characteristic of myocardial changes in COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):40–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-40-46>

**For correspondence:** Andrey V. Tsokolov — e-mail: [tsokolov\\_a@mail.ru](mailto:tsokolov_a@mail.ru)

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

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

Received 21.10.2021

Глубинные механизмы повреждения органов и тканей при инфекции SARS-Cov-2 требуют всестороннего изучения и уточнения. Это относится и к патологии сердечно-сосудистой системы, в частности выраженно-

сти воспалительного поражения сердца — миокардита и его обратимости. Считается, что миокардит и связанная с ним недостаточность кровообращения являются причиной смерти у больных COVID-19 в 7% случаев,

а в качестве дополнительной причины смерти миокардит указывается уже в 33% [1, 2]. Приводятся данные о развитии миокардита как в форме воспалительного мононуклеарного инфильтрата [3], так и острого коронавирусного лимфоцитарного миокардита [4, 5], как наиболее яркого варианта манифестации кардиальных осложнений заболевания [6]. В одной из последних опубликованных статей 2021 г., рассматривающих поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19 [7], дается изложение вероятных механизмов повреждения сердца при данной патологии. Так, приводятся данные о том, что в условиях высокой вирусной нагрузки острое поражение миокарда встречается у 30% больных [8, 9], миокардит — у 8–12% [10]. Однако при этом нет ясного понимания, почему у ряда больных поражается СССР, как и нет четких объяснений вариабельности клинических, кардиологических и других проявлений COVID-19. И это несмотря на изучение данной проблемы уже на протяжении практически 2 лет.

Сценарии повреждения миокарда, описываемые в литературе, включают в себя развитие миокардита (как прямого вирусного, так и вирус-негативного лимфоцитарного), не достигающего критериев миокардита слабо выраженное воспаление при наличии вируса в миокарде, поражение в рамках генерализованного эндотелиита, обусловленное воздействием цитокинов и аутоантител повреждение миокарда [11]. Вместе с тем спектр антикардиальных антител (АКАт) у больных COVID-19 в специальных исследованиях не изучался, их роль в развитии миокардита, влияние на опосредованное повреждение миокарда, течение COVID-19 в целом, диагностическое и прогностическое значение неясны.

И в такой неопределенности сам собой возникает вопрос: так может ли сформироваться миокардит у пациентов с COVID-19 или нет? Вопрос не праздный, ведь за все время пандемии в стационаре, как в остром периоде болезни, так и на этапе реабилитации, по результатам лабораторно-инструментальных исследований диагноз «миокардит» не был формализован. Ответив на этот вопрос, можно сделать еще один шаг вперед к разработке оптимальной тактики ведения больных COVID-19, методов их реабилитации, равно как и прогнозированию «кардиологических последствий» пандемии.

Что же такое «миокардит» с точки зрения интерниста? Под миокардитом понимают совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоцитов, клеток проводящей системы, соединительнотканной структуры и т.д.) в случаях, когда доказано или обосновано предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной или аутоиммунной природы [12]. Воспалительный процесс может быть как острым, так и хроническим и является следствием воздействия различных этиологических факторов, поражающих миокард непосредственно и/или опосредовано через аллергические и иммунные механизмы. Необходимым и абсолютно показанным у всех пациентов с миокардитами является выявление доказательств воспалительного повреждения (клинических, гистологических, им-

мунологических и иммуногистохимических признаков), этиологических повреждающих факторов и локализации воспалительного процесса [13]. В качестве больших диагностических клинических критериев острого диффузного миокардита (Рекомендации NYHA, 1988) рассматриваются: 1) кардиомегалия, 2) сердечная недостаточность, 3) кардиогенный шок, 4) синдром Морганьи–Адамса–Стокса, 5) патологические изменения ЭКГ, в том числе аритмии и нарушения проводимости, 6) повышение активности кардиоспецифических ферментов (КФК, МВ-КФК, ЛДГ), тропонинов [12]. С клинической точки зрения диагноз «миокардит» может быть выставлен при наличии временной связи перенесенной инфекции (аллергического, токсического воздействия) с двумя большими критериями.

Что касается кардиомегалии, то расширение левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), по результатам компьютерной томографии (КТ) и рентгенологических обследований было выявлено только в единичных исследованиях.

С сердечной недостаточностью (СН) [14] и кардиогенным шоком [15, 16] ситуация обстоит следующим образом. Поскольку многие симптомы хронической СН неспецифичны, их диагностическое значение оказывается очень низким, а диагностика СН связана с определенными трудностями даже в обычных случаях, не говоря уже о пациентах с новой коронавирусной инфекцией. Если обратиться к «Национальным рекомендациям... по диагностике и лечению ХСН» [14], то СН определяется как такое нарушение структуры или функции сердца, в результате которого сердце не в состоянии удовлетворить потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца. С практической же точки зрения ХСН — это синдром, для которого характерны определенные симптомы (одышка, отеки ног, утомляемость) и клинические признаки (набухание шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в легких, смещение верхушечного толчка влево), возникшие в результате нарушения структуры или функции сердца.

Некоторые симптомы можно зафиксировать у пациентов с COVID-19, но непосредственной связи с патологией сердца/миокарда установить чаще всего не представляется возможным. Снижение фракции выброса (ФВ), рассчитанной по методике Симпсона, ниже минимальных нормативных значений (менее 50%) в группе КТ-1 регистрировалось лишь у 7% пациентов, КТ-2 — у 12,5%, КТ-3 — у 50% и КТ-4 — у 14,3%, да и то было связано с сопутствующей патологией. Одышка и аускультативная картина в легких были обусловлены основной патологией. Смещение верхушечного толчка также не регистрировалось ни в одном случае, часто не было и возможности его определить по причине расширения легочных полей, уплотнения структуры легочной ткани и в этой связи даже ухудшения эхокардиографической визуализации из стандартных позиций.

Кардиогенный шок и синдром Морганьи–Адамса–Стокса как признаки острой СН (преимущественно как следствие острого повреждения миокарда и чаще остро-

го инфаркта миокарда) у пациентов с COVID-19 не фиксировались нами ни разу.

Классические изменения ЭКГ, приводимые в литературе [17–19], характеризуются: а) различными нарушениями проводимости; б) нарушениями ритма сердца, в том числе экстрасистолией; в) изменениями, характерными для острого перикардита; г) неспецифическими изменениями конечной части желудочкового комплекса, снижением вольтажа комплексов *QRS*.

Изменения ЭКГ у наших пациентов с COVID-19 ограничивались лишь синусовой тахикардией, снижением амплитуды комплексов *QRS* и неспецифическими изменениями сегмента *ST*, в редких случаях регистрировалась одиночная экстрасистолия. Ни у одного из пролеченных в нашем учреждении пациента, а это несколько тысяч человек, не был поставлен или даже заподозрен перикардит/миокардит по данным динамического ЭКГ-исследования. Регистрировались лишь единичные случаи метаболических, электролитных изменений, нарушений процессов реполяризации, в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания.

И, наконец, повышение кардиоспецифических ферментов. Единичные случаи повышения уровня ферментов были обусловлены сопутствующей тяжелой патологией (обострением основного заболевания, главным образом ишемической болезни сердца — ИБС).

Таким образом, по критериям NYHA (1988) диагноз миокардита при COVID-19 выставить крайне сложно, если не сказать — практически невозможно.

Следующим этапом инструментальной диагностики, выходящим за рамки критериев NYHA, но с учетом ожидаемого/вероятностного развития повреждения миокарда (миокардита) следует рассматривать ЭхоКГ, причем не только как метод прямой оценки всех размерных показателей в целом и конечно-диастолического размера в частности, но и — в свете современных технологий — как метод, позволяющий оценивать показатели продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ). Внедрение методики *Speckle-tracking*, позволяющей оценивать деформацию миокарда ЛЖ и выносить заключение о наличии/отсутствии его очаговых изменений (Новиков, Алехин) вне зависимости от измененной по стандартным

методикам ФВ, дает возможность выполнять раннюю диагностику происходящих изменений в миокарде.

На приборе GE Vivid S70 проводилась оценка суммарного показателя продольной деформации как всего миокарда ЛЖ (Avg) в режиме AFI (Automatic Functional Imaging), так и в стандартных плоскостях сканирования (LAX, A4, A2), а также изолированно базальных сегментов, выраженного в процентах от исходных значений (норма — более –18%) с последующей оценкой корреляционных связей полученных цифровых данных с объемом поражения легочной ткани по данным КТ (КТ-1 — 0–25%, КТ-2 — 26–50%, КТ-3 — 51–75%, КТ-4 — 76–100%), с наличием выпота в полости перикарда, а также с рядом лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, уровень D-димера, интерлейкин-6). В исследование было включено 70 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте от 18 до 79 лет (средний возраст  $51,3 \pm 14,8$  года,  $M \pm m$ ), из которых мужчин было 58%.

ЭхоКГ-исследования выполнялись на 25–40-й день с момента постановки диагноза.

При рутинном исследовании у ряда пациентов выявлялось лишь незначительное снижение ФВ (в 7–50% случаев в зависимости от группы КТ) и регистрировалось наличие выпота в полости перикарда в минимальном объеме в 37,1% случаев среди пациентов всех 4 групп (в группе КТ-1 — в 14,3%, в КТ-2 — в 62,5%, в КТ-3 — в 33,3%, в КТ-4 — в 57,1%).

Регистрируемое снижение показателя AFI Avg в 42,9% случаев среди пациентов всех КТ-групп (максимально — до –14,2%, –14,3%, –14,3%, –12,6% в группах КТ-1, КТ-2, КТ-3 и КТ-4) чаще всего выявлялось в группе КТ-3 — в 83% случаев (в 2,5 раза чаще, чем в группе КТ-4, и в 1,3 раза чаще, чем в группе КТ-2), что ретроспективно следует трактовать как следствие влияния воспалительных процессов (зная результаты аутопсий у пациентов с аналогичным объемом поражения легочной ткани и сопоставимых по возрасту, сопутствующей патологии) и отека тканей. По данным литературы, такая ЭхоКГ-картина могла быть расценена и как «коронавирусный миокардит» в форме воспалительного инфильтрата, но к этому аспекту проблемы мы вернемся чуть позже, когда обратимся к рассмотрению протоколов аутопсий.

#### Показатели в зависимости от объема поражения легочной ткани

Показатель	КТ-1, n = 28	КТ-2, n = 16	КТ-3, n = 12	КТ-4, n = 14
Возраст, годы	46,2 ± 16,6	47,6 ± 14,2	60 ± 10,2	58,3 ± 11,1
Позиция LAX (%)	18,2 ± 3,9 (28,6%)*	16,3 ± 1,5 (87%)	16,6 ± 3,1 (66,7%)	18,3 ± 5,4 (57%)
Позиция A4 (%)	19,7 ± 3,6	18,9 ± 3,5 (37%)	15,2 ± 2,8 (83%)	19,8 ± 4,2 (28%)
Базальные сегменты (%)	16,4 ± 3,5 (57%)	13,6 ± 2,4 (100%)	11,9 ± 3,9 (100%)	13,3 ± 9,4 (57%)
Усредненные значения AFI (Avg) (%)	19,7 ± 3,2 (21%)	17,6 ± 1,7 (62%)	15,7 ± 1,4 (83%)	19,3 ± 5,3 (28%)
Перикардальный выпот, мм	0,5 ± 1,4	1,9 ± 1,9	0,7 ± 1,1	1,3 ± 1,3
С-реактивный белок, г/л **	59,9 ± 9,8	65,4 ± 60,1	114,4 ± 88,7	143,6 ± 76,1
Объем поражения легких (%) **	12,5 ± 7,2	32,5 ± 7,6	65 ± 12,9	84 ± 5,5
Фракция выброса ЛЖ по Simpson (%)	62,4 ± 7,7 (7%)*	55,8 ± 5,9 (12%)	49,8 ± 3,3 (50%)	58 ± 8,2 (14%)*

Примечание. \* — отклонение от нормы в группе (% пациентов). Все данные представлены в формате  $M \pm m$ ; \*\* — максимальные значения.

Варианты AFI (в варианте схемы «бычьего глаза») по группам КТ представлены в табл. и на рис. 1–4 (см. 2-ю стр. обложки).

При оценке связей исследуемых показателей в КТ-группах была установлена отрицательная корреляционная зависимость показателя продольной деформации миокарда ЛЖ (Avg) в группе КТ-1 с процентом поражения легких ( $r = -0,57$ ), показателя продольной деформации базальных сегментов в группе КТ-3 — с максимальной величиной СОЭ ( $r = -0,7$ ), показателя продольной деформации в позиции LAX — с максимальными значениями СРБ ( $r = -0,65$ ), базальной AFI — с уровнем СРБ ( $r = -0,91$ ) и Avg — с уровнем СРБ ( $r = -0,57$ ), тогда как в группе КТ-4 LAX — с величиной выпота в перикарде ( $r = -0,46$ ), LAX и Avg — с величиной максимального СОЭ ( $r = -0,64$  и  $r = -0,38$  соответственно). То есть отмечается умеренно выраженная корреляционная зависимость регистрируемых нарушений AFI с тяжестью основного заболевания (с общевоспалительными показателями).

Для всей группы пациентов с COVID-19 показатель AFI LAX и Avg имели обратную корреляционную зависимость с величиной СОЭ ( $r = -0,47$  и  $r = -0,56$  соответственно), уровнем СРБ ( $r = -0,96$  и  $r = -0,98$  соответственно), с процентом поражения легочной ткани ( $r = -0,9$ ) и зависели от возраста ( $r = -1,0$ , при  $p < 0,05$ ).

Средний возраст пациентов в группе КТ-3 и КТ-4 превышал таковые в группе КТ-1 и КТ-2 более чем на 10 лет ( $60 \pm 10,2$  и  $58,3 \pm 11,1$  против  $46,2 \pm 16,6$  и  $47,6 \pm 14,2$  года соответственно). То есть чем старше пациенты, тем более тяжелые нарушения AFI регистрировались, вероятно, в том числе и ввиду наличия у них сопутствующей патологии. Максимальная отрицательная корреляционная зависимость показателя продольной деформации миокарда ЛЖ от возраста отмечена для Avg ( $-1,0$ ,  $p < 0,05$ ), а также для LAX ( $r = -0,99$ ), A4 ( $r = -0,87$ ), A2 ( $r = -0,72$ ,  $p > 0,05$ ). Показатели AFI в плоскости A4, в базальных сегментах, а также Avg были наименьшими в группе КТ-3 ( $15,2 \pm 2,8\%$ ,  $11,9 \pm 3,9\%$ ,  $15,7 \pm 1,4\%$  при норме более 18%), что согласуется с данными сократительной способности миокарда ЛЖ, измеренными по методике Симпсона ( $49,8 \pm 3,3\%$  против  $62,4 \pm 7,7\%$ ,  $55,8 \pm 5,9$ ,  $58 \pm 8,2\%$  в группах КТ-1, -2, -4).

Следует отметить, что попытка выполнять оценку показателя базальной AFI в расчете на его большую чувствительность в выявлении патологии не привела к сколько-нибудь существенному улучшению диагностических/прогностических возможностей методики по сравнению с оценкой AFI в стандартных позициях (LAX, A4, A2).

Парадоксальная на первый взгляд ситуация, по всей видимости, обусловлена особенностями лечебной тактики, а именно — более «агрессивной» терапией пациентов группы КТ-4 по сравнению с пациентами с меньшим объемом поражения легких (по данным КТ). Так, все пациенты с объемом поражения легких КТ-4 получали пульс-терапию стероидными препаратами (метилпреднизолон, дексаметазон), лечение иммунодепрессантами (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб), и противовирус-

ными препаратами (фавипиравир), тогда как пациентам из групп КТ-1, КТ-2, КТ-3 проводилась по большей части симптоматическая терапия в различных комбинациях с противовирусными препаратами. Поскольку нами изначально не ставилась цель оценить влияние характера проводимой терапии на ЭхоКГ-показатели, оценка подобных корреляционных связей не выполнялась. Безусловно, это работа на перспективу, требующая включения в исследование намного большего массива пациентов, их четкого разделения на группы не только по объему поражения легочной ткани, но и на группы по наличию сопутствующей патологии.

Предварительные данные по оценке размерных показателей левого желудочка в динамике (до заболевания и после) у пациентов с COVID-19 (на небольшой группе пациентов,  $n = 19$ ) позволили выявить достаточно интересный феномен: было зафиксировано уменьшение конечно-диастолического размера ЛЖ относительно ранее выполненных измерений на  $6,4 \pm 1,07\%$ , тогда как в контрольной группе ( $n = 24$ ), напротив, регистрировалось его увеличение на  $2,43 \pm 0,2\%$  ( $M \pm m$ ) (время между исследованиями от 6 мес. до 1,5 года; достоверной разницы между группами по показателю «динамика КДР» установлено не было ( $p > 0,05$ )). Мы считаем, что вероятная причина подобного феномена — отек тканей, о чем будет сказано ниже (на примере результатов гистологического исследования).

Что же касается лабораторной диагностики, то можно заявить следующее: ни у одного пациента из всех групп, кому такое исследование выполнялось, не было зарегистрировано повышения антител к миокарду (класса IgG).

Таким образом, с учетом всех представленных выше данных не представляется возможным однозначно говорить о наличии миокардита у пациентов с COVID-19. Диагноз «миокардит» в данном случае может рассматриваться лишь как вероятностный на основании результатов ЭхоКГ с применением методики спекл-трекинга. Следует понимать, что такой диагноз может быть подтвержден только при проведении гистологического исследования. Для гистологически подтвержденного диагноза «миокардит» необходимым и достаточным считается обнаружение в биоптате двух морфологических признаков: 1) воспалительного клеточного инфильтрата; 2) некроза или повреждения кардиомиоцитов. При вирусных миокардитах в инфильтрате преобладают лимфоциты (Далласские гистологические диагностические критерии, 1986) [20].

Только оценка гистологической картины миокарда у пациентов с COVID-19 позволит поставить все точки над «i», и практически однозначно решить вопрос о частоте встречаемости миокардитов при данной патологии. По данным аутопсии, приводимым в «Атласе патологической анатомии COVID-19» под редакцией О.В. Зайратьянца [21], в миокарде регистрируется межклеточная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация, указывающая на возможность (!) развития в редких случаях миокардита различной этиологии, возможно специфического.

Гистологическая картина изменений миокарда при COVID-19 оценивалась по данным 30 протоколов аутопсий.

Неспецифическая гистологическая картина по типу отека миофибрилл, бледности ядер, отека саркоплазмы, дистрофических изменений не может однозначно трактоваться как миокардит, тем более коронавирусный. Гипертрофия кардиомиоцитов, скорее, свидетельствует о наличии хронической гипоксии, ишемии, метаболических изменений (в большей степени как фон от сопутствующей патологии — сахарного диабета, гипертонии, ИБС). И вновь, как и в случае с инструментальными методами диагностики, результат оказался отрицательным, снова не в пользу миокардита.

### Обсуждение

К чему же мы подошли в итоге? С учетом полученных комплексных данных «миокардит при COVID-19» следует считать крайне редкой патологией и по аналогии с «ковидным пульмонитом», скорее, нужно говорить о «системном структурном изменении тканей», а применительно к сердцу — «кардите/отеке тканей сердца при COVID-19», а также о «поражении сердца в рамках генерализованного эндотелиита», обусловленного в том числе воздействием цитокинов и аутоантител повреждении миокарда [11], практически никогда не достигающем критериев миокардита с включением в патологический процесс перикарда, тогда как предпосылками к развитию такой клинической картины служит большое количество АПФ2 в миокарде [22, 23]. Миокардит — это возможное, но крайне редкое осложнение течения основного заболевания. Также можно говорить о том, что и нарушения ритма/проводимости, описываемые у лиц с COVID-19 (без предшествующей патологии ССС) в острой и подострой стадиях болезни, могут быть обусловлены именно отеком структур сердца (см. результаты гистологического исследования), проводящей системы, что в дальнейшем потребует дополнительного углубленного клинического и электрофизиологического исследования. Поражение миокарда в виде нарушения продольной деформации (как косвенного признака повреждения миокарда у пациентов с COVID-19) протекает не по аутоиммунному пути, а в форме отека тканей и миокарда в том числе (с учетом полученных данных об отсутствии антител к миокарду у этих пациентов) и оказывается вполне доброкачественным. Схожие изменения показателя продольной деформации, оценка которой используется для доклинического выявления вовлечения сердца, описывается при целом ряде заболеваний [24, 25]. У больных сахарным диабетом 1-го типа наблюдается увеличение скручивания, вероятно отражающее субклиническое микрососудистое поражение [26], варьируя от степени вовлечения миокарда. Снижение продольного и циркулярного утолщения может наблюдаться и при других эндокринных заболеваниях, таких как синдром Кушинга. Важно отметить, что после хирургического лечения синдрома Кушинга наблюдается нормализация и показателей деформации миокарда [27, 28]. В данном случае можно провести до-

статочно четкую параллель по патогенетическим механизмам, а именно — по отеку тканей, наблюдаемому как при синдроме Кушинга, так и при COVID-19. Конечно, можно предположить наличие эффекта от проводимой терапии большими дозами глюкокортикоидов у пациентов с тяжелым течением заболевания. Однако такое влияние следует считать несущественным, так как схожие изменения продольной деформации наблюдались нами у всех групп больных, а в группе КТ-4 эти изменения в целом оказались даже менее выраженными, нежели к группе КТ-3. В статье Е.И. Ярославской и соавт. [29] приводятся данные о возможности определения продолжающегося воспаления миокарда (по данным МРТ-исследования), которое описывается в 60% таких случаев, вне зависимости от состояния пациентов до заболевания, тяжести самого заболевания и времени установления диагноза [30]. Но здесь, скорее, следует говорить о структурных изменениях миокарда, выявляемых при МРТ. По-видимому, за «повреждение» был принят именно «отек» структур сердца и самого миокарда [29].

Мы считаем, что подобные нарушения следует рассматривать как частое осложнение тяжелого течения заболевания и объеме поражения легких по данным КТ более 50%. Такие пациенты подлежат такому же интенсивному лечению, что и пациенты с тяжелым течением заболевания и объемом поражения легких более 75%. Подобный подход может способствовать лучшему исходу и меньшему числу осложнений. При этом ЭхоКГ-оценка продольной деформации миокарда у большинства пациентов не требуется, если не будет установлено иных показаний для ее проведения.

С учетом полученных данных можно говорить лишь о неспецифических изменениях в органах и тканях на фоне COVID-19, в том числе и в миокарде, в ряде случаев в форме воспалительного мононуклеарного инфильтрата (о чем есть литературные данные [2], однако нами такой вариант развития событий не регистрировался ни разу), но, как правило, в виде «ковидного отека миокарда/тканей сердца» (COVID-обусловленный феномен системного тканевого отека) со всеми вытекающими отсюда составляющими (крайне редко — снижение ФВ, нарушения ритма и проводимости), что не является тождественным миокардиту.

Повреждение органов и систем различной степени выраженности, регистрируемое при COVID-19, носит сложный многофакторный анализ. Среди таких факторов — специфическое повреждающее действие SARS-CoV-2, гипоксия, микроангиопатия и гиперкоагуляция, гиперэргическая иммунная реакция (возможно и аутоиммунного генеза), а также ятрогенное лекарственное повреждение. Кроме того, не следует забывать и о различных патологических изменениях, связанных с коморбидными заболеваниями и их осложнениями, что характерно для COVID-19, летальные исходы от которого в подавляющем большинстве случаев как раз и наблюдаются у больных старших возрастных групп [21].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения патогенетических механиз-

мов повреждения тканей при COVID-19, влияющих на их структурно-функциональное состояние. Безусловно, необходимо продолжить сбор фактического материала для глубокого анализа и более полного понимания особенностей проявления патологии сердечно-сосудистой системы у таких больных, равно как и уточнение взаимосвязи таких проявлений с тяжестью поражения легких в остром периоде заболевания.

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

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

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУ «1409 ВМКГ» Минобороны России Забазнову А.Ю., Перепечаеву М.А., Панькову М.Ю., Жукову Д.Е., Попелю И.Р., Прохорчик М.Н., оказавшим помощь на этапе лечения пациентов в стационаре, в сборе и систематизации информации на госпитальном этапе лечения, обследовании пациентов, а также сотрудникам ФГБУ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» МЗ Калининградской области (г. Калининград) Романовой Е.В., Мельникову Н.И. за выполнение, оценку и анализ результатов аутопсий.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(18):2352–71.
2. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
3. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина.* 2020.98(4):256–265. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I. Complications in patients COVID-19. Assumed correction mechanisms. *Klinicheskaya meditsina.* 2020.98(4):256–265. (In Russian)]
4. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
5. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810.
6. Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым среднетяжелым течением COVID-19 (корреляция с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал.* 2020.25(11):85–97. [Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A., Savina P.O., Sarkisova N.D. Assessment of the level of anticardial antibodies in patients with severe moderate flow COVID-19 (correlations with clinical picture and prognosis). *Russian Cardiology Journal.* 2020.25(11):85–97. (In Russian)]
7. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С., Герасименко М.Ю., Глезер М.Г. и др. Новая коронавирусная инфекция: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):183–222. [Bubnova M.G., Shlyakhto E.V., Aronov D.M., Belevskiy A.S., Gerasimenko M.Yu., Glezer M.G. et al. New coronavirus infectious disease COVID-19: features of complex cardiac and respiratory rehabilitation. *Russian Cardiology Journal.* 2021;26(5):183–222. (In Russian)]
8. Зайратьянц О.В., Черняев А.Л., Чуралин А.Г., Поляно Н.И., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалева Л.М., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Поминаль В.М. Патоморфология легких при тяжелой форме гриппа А(H1N1). *Анестезиология и реаниматология.* 2010;3:25–29. [Zajrat'janc O.V., Chernjaev A.L., Chuchalin A.G., Poljanko N.I., Kelli E.I., Rogov K.A., Mihaleva L.M., Trusov A.E., Samsonova M.V., Pominal'naja V.M. Pathology of the lungs in severe influenza A (H1N1). *Anesthesiology and Reanimatology.* 2010;3:25–29. (In Russian)]
9. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Brown J.Q., Heide P.S.V. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet. Respiratory Medicine.* 2020, may 27.
10. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):727–732.
11. Van Linthout S., Klingel K., Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(6):922–925.
12. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В., Орлов О.В., Скворцова Е.М. Миокардиты. *Российский кардиологический журнал.* 2009;75(1):87–96. [Skvorcov V.V., Tumarenko A.V., Odincov V.V., Orlov O.V., Skvorcova E.M. Myocarditis. *Russian Cardiology Journal.* 2009;75(1):87–96. (In Russian)]
13. Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. МЗ РФ. Москва, 2013:40. [Diagnostics and treatment of myocarditis. Clinical guidelines. Ministry of the Health of the Russian Federation. Moscow, 2013:40. (In Russian)]. URL: http://studfile.net/preview/6264259 (26 March 2016)
14. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал сердечная недостаточность.* 2013;14(7):378–86. [Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Ju.V., Ovchinnikov A.G. National recommendations of the OSSN, RKO and RN MOT for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'.* 2013;14(7):378–86. (In Russian)]
15. Бойцов С.А., Акчурин П.С., Певзнер Д.В., Шахнович Р.М., Руда М.Я. Кардиогенный шок — современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(10):126–36. [Bojcov S.A., Akchurin P.S., Pevzner D.V., Shahnovich R.M., Ruda M.Ja. Cardiogenic shock is the current state of the problem. *Russian Cardiology Journal.* 2019;24(10):126–36. (In Russian)]
16. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А., Ганюков В.И., Кочергин Н.А. Кардиогенный шок: обновление. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(4):127–37. [Grigor'ev E.V., Shukevich D.L., Korneljuk R.A., Ganjukov V.I., Kochergin N.A. Cardiogenic shock: an update. *Complex problems of cardiovascular diseases.* 2019;8(4):127–37.
17. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электrokardiография. Учеб. пособие. 2-е изд. М., Медицина, 1991:288. [Murashko V.V., Strutynskajj A.V. Electrocardiography. Study guide. 2<sup>nd</sup> ed. M., Medicina, 1991:288. (In Russian)]
18. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М., Медицинское информационное агентство, 1997:528. [Orlov V.N. Guide to electrocardiography. M., Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1997:528. (In Russian)]
19. Майербург Р.Дж. Электрокардиография. В книге Браунвальд Е. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 5. Пер. с англ. Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петердорфа и др. М., Медицина, 1995:28–50. [Mayerburg R.J. Electrocardiography. In the book Braunval'd E. Internal medicine. In 10 books. Book 5. Translated from English. Ed. E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Peteredorf et al. M., Medicina, 1995:28–50. (In Russian)]
20. Aretz H.T. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum.Pathol.*1987; 18(6):619–24.
21. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. Под общей ред. О.В. Зайратьянца. М., ДЗМ, 2020:116. [Zajrat'janc O.V., Samsonova M.V., Mihaleva L.M., Chernjaev A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M., Kalinin D.V. Pathological anatomy of COVID-19. Atlas. Ed. O.V. Zajrat'janca. M., DZM, 2020:116. (In Russian)]
22. Imazio M., Andreis A., De Ferrari G.M. et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27(9):956–964.
23. Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):155–63. [Myachikova V.Yu., Titov V.A., Maslyanskiy A.L., Moiseeva O.M. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? *Russian Cardiology Journal.* 2019;24(11):155–63. (In Russian)]

24. Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М., Издательский дом Видар-М, 2012:88. [Alehin M.N. Ultrasound methods for assessing myocardial deformation and their clinical significance. M., Izdatel'skij dom Vidar-M, 2012:88. (In Russian)]
25. Новиков В.И., Новикова Т.Н. Эхокардиография. Методика и количественная оценка. 2-е изд. М., МЕДпресс-информ, 2020:120. [Novikov V.I., Novikova T.N. Echocardiography. Methodology and quantitative assessment. 2<sup>nd</sup> ed. M., MEDpress-inform, 2020:120. (In Russian)]
26. Shivu G.N., Abozguia K., Phan T.T. et al. Increased left ventricular torsion in uncomplicated type1 diabetic patients: the role of coronary microvascular function. *Diabetes Care*. 2009;32:1710–12.
27. Pereira A., Delgado V., Romijn J. et al. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2010;162:331–40.
28. Marwick T.H., Yo C.-M., Sun J.P. Myocardial imaging: tissue Doppler and speckle tracking. *Blackwell Publishing, Inc.* USA. 2007.
29. Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Криночкина И.Р., Гульязева Е.П., Гаранина В.Д. и др. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):65–75. [Jaroslavskaja E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Krinochkina I.R., Gul'tjaeva E.P.,
- Garanina V.D. et al. Echocardiographic indicators of patients with COVID-19 pneumonia three months after discharge from the hospital. *Russian Cardiology Journal*. 2021;26(8):65–75. (In Russian)]
30. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265–73.

Поступила 21.10.2021

**Информация об авторах/Information about the authors**

Цоколов Андрей Валерьевич (Tsokolov Andrey V.) — д-р мед. наук, заведующий отделением функциональной диагностики 1409 ВМКГ Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0002-9203-1167>

Ильин Игорь Борисович (Iiin Igor B.) — главный патологоанатом Балтийского флота, заведующий патолого-анатомическим отделением 1409 ВМКГ Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0001-9738-0094>

Юмаев Рустем Хафизович (Umaev Rustem H.) — врач-патологоанатом ФГБУ «1409 ВМКГ» Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0001-6963-8713>

Вертелкин Андрей Викторович (Vertelkin Andrey V.) — заведующий отделением неотложной кардиологии 1409 ВМКГ Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0002-6346-5257>

# В помощь практическому врачу

© ШЕПТУЛИН А.А., РАБОТЯГОВА Ю.С., 2022

Шептулин А.А.<sup>1</sup>, Работягова Ю.С.<sup>2</sup>

## КАК ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*?

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

<sup>2</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России, 295051, Симферополь, Россия

*В статье обсуждаются различные меры, которые можно принять с целью повышения эффективности эрадикации Helicobacter pylori, учитывая растущую устойчивость данной инфекции к антибиотикам. К ним относятся отказ от применения стандартной тройной терапии в изолированном виде, 14-дневная продолжительность курса эрадикации, включение в схемы эрадикационной терапии препаратов висмута в комбинации с различными антибиотиками, предпочтительность назначения таких ингибиторов протонной помпы, как рабепразол и эзомепразол (в необходимых случаях — в удвоенной дозе), дополнительное включение в схемы эрадикации пробиотиков и ребамипида, повышение приверженности больных к лечению.*

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*; эрадикационная терапия; эффективность.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Как повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*? *Клиническая медицина*. 2022;100(1):47–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-47-50>

**Для корреспонденции:** Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

Sheptulin A.A.<sup>1</sup>, Rabotyagova Yu.S.<sup>2</sup>

## HOW TO INCREASE THE EFFECTIVENESS OF ERADICATION THERAPY OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION?

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 295051, Simferopol, Russia

*The article discusses various measures that may be taken to increase the effectiveness of eradication of Helicobacter pylori, taking into account the growing resistance of this infection to antibiotics. These include: refusal to use standard triple therapy in an isolated form, 14-day duration of the course of eradication, inclusion of bismuth preparations in combination with various antibiotics in the schemes of eradication therapy, preference for the appointment of proton pump inhibitors such as rabeprazole and esomeprazole (in double dose, if necessary), additional inclusion in the schemes of eradication of probiotics and rebamipide, increased adherence of patients to treatment.*

**Key words:** *Helicobacter pylori*; eradication therapy; efficacy.

**For citation:** Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. How to increase the effectiveness of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection? *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):47–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-47-50>

**For correspondence:** Arkady A. Sheptulin — e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

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

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

Received 10.10.2021

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) играет важную роль в лечении многих заболеваний. В соответствии с решениями согласительного совещания «Маастрихт-V», а также клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых показаниями к ее проведению служат в первую очередь хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, являющийся основной формой хронического гастрита, наличие *H. pylori*-позитивной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также локализованной стадии MALT-лимфомы желудка (mucosa-

associated lymphoid tissue — ассоциированной с лимфоидной тканью слизистой оболочки) [1, 2]. Скрининг больных с хроническим атрофическим фундальным гастритом считается в настоящее время действенной мерой профилактики рака желудка [3]. Эрадикация инфекции *H. pylori* существенно снижает риск развития рака желудка, особенно в тех случаях, когда она проводится до развития выраженных атрофических изменений его слизистой оболочки [1, 4].

К другим показаниям к проведению эрадикационной антихеликобактерной терапии относятся состояние после эндоскопической резекции по поводу раннего рака

желудка (для профилактики рецидивов развития опухоли), длительный прием ингибиторов протонной помпы (с целью предупреждения возникновения атрофических изменений слизистой оболочки фундального отдела желудка), профилактика и лечение гастропатии, связанной с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая (т.е. с неустановленной причиной) желездефицитная анемия, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия [1, 2, 5].

Тестирование на наличие инфекции *H. pylori* с последующей эрадикацией в случае положительного результата показано всем больным с подозрением на функциональную диспепсию. Стойкое (в течение 6–12 мес.) исчезновение диспепсических жалоб у таких пациентов будет свидетельствовать об отсутствии функциональной диспепсии и о наличии у них особого варианта диспепсии — диспепсии, ассоциированной с *H. pylori*. Согласно рекомендациям Киотского консенсуса, посвященного проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, сам факт обнаружения геликобактерной инфекции служит основанием для проведения эрадикационной терапии, если для этого нет каких-либо противопоказаний [4].

В соответствии с положениями согласительного совещания «Маастрихт-V» эрадикационной схемой первой линии служит стандартная тройная терапия, включающая в себя ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые назначаются 2 раза в сутки, кларитромицин (по 0,5 г 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1,0 г 2 раза в сутки). При этом с учетом растущей устойчивости *H. pylori* к антибиотикам указанная схема назначается эмпирически лишь при показателях резистентности к кларитромицину в данном регионе, не превышающих 15%. При более высоком уровне резистентности перед назначением стандартной тройной терапии считается целесообразным проведение предварительного тестирования на чувствительность *H. pylori* к кларитромицину [1, 6]. Кроме того, рекомендуется предварительно спрашивать у больных, не принимали ли они прежде антибиотики из группы макролидов, и не назначать данную схему при утвердительном ответе [7].

Согласительное совещание «Маастрихт-V» пришло к выводу о целесообразности назначения в регионах с высокими показателями резистентности пилорического геликобактера к кларитромицину и метронидазолу (> 15%) в качестве эрадикационной терапии первой линии квадротерапии с препаратами висмута, включающую в себя ИПП (в стандартных дозах 2 раза в сутки), висмута трикалия дицитрат по (0,24 г 2 раза в сутки), тетрациклин (по 0,5 г 4 раза в сутки) и метронидазол (по 0,5 г 3 раза в сутки), а в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину и умеренной (< 40%) резистентностью к метронидазолу — квадротерапии без препаратов висмута, получившей название «сопутствующей» (*concomitant*) и состоящей из ИПП (в стандартных дозах 2 раза в сутки), амоксициллина (по 1,0 г 2 раза в сутки), кларитромицина (по 0,5 г 2 раза в сутки) и метронидазола (по 0,5 г 2 раза в сутки).

Отношение специалистов, занимающихся лечением инфекции *H. pylori*, к стандартной тройной терапии в последние годы резко изменилось, и был сделан вывод, что она не должна назначаться в качестве эрадикационной схемы первой линии [8–12]. Американский ученый D. Graham [13], известный своими работами, посвященными лечению инфекции *H. pylori*, использовал при характеристике стандартной тройной терапии прилагательное *obsolete* («исчерпавшая себя»). Такая же участь может постигнуть и «сопутствующую» квадротерапию без препаратов висмута, поскольку, по мнению D. Graham [14], больной, которому назначается такая терапия, будет получать как минимум один «неработающий» антибиотик.

Если в отношении выбора наиболее оптимальной схемы эрадикации первой линии существуют, как было показано выше, различные мнения, то применительно к схемам эрадикационной терапии второй линии подобные расхождения отсутствуют. При неэффективности стандартной тройной терапии или квадротерапии без препаратов висмута в качестве «терапии спасения» (*rescue therapy, salvage therapy*) назначаются квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с левофлоксацином (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки + левофлоксацин по 0,5 г 2 раза в сутки + амоксициллин по 1,0 г 2 раза в сутки). Схемы эрадикационной терапии третьей линии основываются на результатах определения индивидуальной чувствительности к антибиотикам [1, 2, 6, 8]. Правда, некоторые авторы скептически относятся к проведению индивидуального тестирования на чувствительность пилорического геликобактера к антибиотикам, которое, по их мнению, часто бывает невозможным, оказывается дорогостоящим и занимает много времени [11].

Очень взвешенную позицию по выбору схем эрадикационной терапии занимает Российская гастроэнтерологическая ассоциация [2, 15]. Принимая во внимание низкий уровень резистентности инфекции *H. pylori* к кларитромицину в России, схемой эрадикационной терапии первой линии признана стандартная тройная терапия. При этом, однако, подчеркивается, что стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность. Повышению эффективности этой схемы эрадикации (как и других схем) может способствовать учет следующих факторов.

**Продолжительность лечения.** Согласно согласительному совещанию «Маастрихт-V», продолжительность курса эрадикационной терапии (вне зависимости от выбранной схемы) должна составлять 14 дней, но может быть уменьшена до 10 дней, если в данном регионе она подтвердила свою эффективность [1]. В настоящее время в большинстве работ подчеркивается необходимость 14-дневного курса эрадикации во всех случаях ее назначения [6, 12, 15].

**Выбор ИПП для проведения эрадикации инфекции *H. pylori* и его дозы.** Как известно, ИПП обладают самостоятельной антигеликобактерной активностью, повышают чувствительность *H. pylori* к антибиотикам,

увеличивают концентрацию антибиотиков в желудочном соке. Показано, что включение в схемы эрадикации рабепразола и эзомепразола позволяет достичь более высокого процента эрадикации по сравнению со схемами, содержащими омепразол и лансопразол. Кроме того, повышению эффективности эрадикационной терапии способствует и назначение ИПП (в частности эзомепразола) в удвоенной дозе [1, 2].

В последние годы возрос интерес к применению в схемах эрадикации инфекции *H. pylori* нового антисекреторного препарата вонопразана, который представляет собой конкурентный по отношению к калию обратимый ингибитор H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы и оказывает более быстрый, более выраженный и более продолжительный эффект по сравнению с традиционными ИПП. Было отмечено, что комбинации вонопразана с низкими дозами амоксициллина (0,5 г 3 раза в день) позволяет достичь высокой частоты эрадикации [16, 17]. Ни в России, ни в европейских странах, ни в США этот препарат не зарегистрирован.

**Включение в схемы эрадикации инфекции *H. pylori* висмута трикалия дицитрата.** Раньше при проведении эрадикации препараты висмута использовались лишь в составе уже упоминавшейся классической схемы квадротерапии с тетрациклином и метронидазолом. Однако ее применение было сравнительно дорогостоящим, сопровождалось достаточно высокой частотой побочных эффектов и низкой приверженностью больных к лечению. Как было показано, при проведении эрадикационной терапии висмута трикалия дицитрат можно с успехом использовать в комбинации со стандартной тройной схемой (ИПП + кларитромицин + амоксициллин), тройной схемой, содержащей ИПП, амоксициллин и метронидазол, другими антибиотиками (левофлоксацин). При этом высокая эффективность эрадикации при добавлении висмута трикалия дицитрата в схемы с кларитромицином и метронидазолом отмечалась и в случаях резистентности пилорического геликобактера к данным антибактериальным препаратам [11, 14].

**Применение антибиотиков в более высоких дозах.** Метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований, включавших 2249 больных, показал, что двойная терапия с амоксициллином, назначавшимся в повышенных дозах (0,75 г 4 раза в день), была столь же эффективной, как и стандартная тройная терапия (частота эрадикации составила соответственно 83,2 и 85,3%), но сопровождалась существенно меньшей частотой побочных эффектов (12,9 и 28,0%) [18].

**Включение пробиотиков в схемы эрадикационной терапии.** Было установлено, что назначение больным пробиотиков в дополнение к антибактериальным препаратам позволяет достичь лучших результатов лечения, поддержать баланс кишечной микробиоты, уменьшить частоту побочных эффектов (в том числе предупредить развитие *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни) [19]. В отечественных исследованиях подтверждена эффективность комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium (B.) bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* [2].

**Включение рабамипида в схемы эрадикационной терапии.** Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которые вошли 611 пациентов, показал, что дополнительный прием рабамипида, проявляющего цитопротективный эффект, повышает частоту эрадикации инфекции *H. pylori* [20].

**Повышение приверженности больных к лечению.** Создание правильных взаимоотношений между врачом и больным, подробное объяснение пациенту цели проводимой эрадикационной терапии, контроль за ее соблюдением создают у больного необходимую мотивацию и повышают его приверженность к лечению (комплаенс), что в итоге определяет его хорошие результаты [2].

Таким образом, установлен целый ряд факторов, способных повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Приоритетное место среди них занимает правильный выбор схемы эрадикации, в которую при проведении терапии первой линии должен обязательно включаться висмута трикалия дицитрат в комбинации с различными антибактериальными препаратами (тетрациклином, кларитромицином, метронидазолом). Продолжительность всех схем эрадикации должна составлять 14 дней. При выборе ИПП предпочтение следует отдавать рабепразолу и эзомепразолу, назначаемым в необходимых случаях (при неэффективности предшествующих схем) в удвоенных дозах. Переносимость эрадикационной терапии улучшается при одновременном назначении пробиотиков. Безусловно, оценка эффективности различных схем эрадикации инфекции *H. pylori* и факторов, способствующих ее повышению, требует дальнейших исследований.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. Published Online First on October 5, 2016. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross. Z. Gastroenterol. Hepatol. Koloproktol.* 2018;28(1):55–70. (In Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D. et al. Early detection of oncological diseases of the digestive system (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for primary care physicians). *Rossiskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii.* 2019;29(5):53–74. (In Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
4. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252

5. Jung H.-K., Kang S.J., Lee Y.C. et al. Evidence-based guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea 2020. *Gut Liver*. 2021;15(2):168–195. DOI: 10.5009/gn120288
6. Fallone C.A., Chiba N., Veldhuyzen van Zanten S. et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):59–69. DOI: 10.1053.2016.04.006
7. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guidelines: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112(2):212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
8. Fallone C.A., Moss S.F., Malfertheiner P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. *Gastroenterology*. 2019;157(1):44–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.011
9. Kim S.Y., Chung J.-W. Best *Helicobacter pylori* eradication strategy in the era of antibiotic resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(8):436. DOI: 10.3390/antibiotics908436
10. Boltin D., Beniashvili Z., Lahat A. et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): first-line therapy in Israel. *Isr. Med. Assoc. J.* 2021;23(1):38–42.
11. Liu C., Wang Y., Shi J. et al. The status and progress of first-line treatment against *Helicobacter pylori* infection: a review. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021;14:1756284821989177. DOI: 10.1177/1756284821989177
12. Gispert J.P., Alcedo J., Amador J. et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2021;113(10). DOI: 10.17235/reed.2021.8358/2021
13. Graham D.Y., Lee Y.-C., Wu M.-S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence based medicine rather than medicine based evidence (revision 2). *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;12(2):177–186. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.028
14. Graham D., Dore M.P., Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2018;16(9):679–687. DOI: 10.1080/14787210.2018.1511427
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4–21.
- [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Rossiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(4):4–21. (In Russian)]. DOI: 10.22416/13824376201727442.1
16. Suzuki S., Esaki M., Kusano C. et al. Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World J. Gastroenterol.* 2019;25(16):1907–1912. DOI: 10.3748/wjg.v25.i16.1907
17. Suzuki S., Kusano C., Horii T. et al. The ideal *Helicobacter pylori* treatment for the present and the future. *Digestion*. 2022;62–68. DOI: 10.1159/000519413
18. Gao C.-P., Zhang D., Zhang T. et al. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12692. DOI: 10.1111/hel.12692
19. Ji J., Yang H. Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020Feb8;21(3):1136. DOI: 10.3390/ijms21031136
20. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N. et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systemic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;29(4):20–24. DOI: 10.1111/jgh.12769

Поступила 10.10.2021

**Информация об авторах/Information about the authors**

Шептулин Аркадий Александрович (Sheptulin Arkadii A.) — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Работягова Юлия Сергеевна (Rabotyagova Yulia S.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования Медицинской академии им. С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского

## Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Зейналов Ю.Л.<sup>1</sup>, Алиев Р.Я.<sup>1</sup>, Дьячкова Г.В.<sup>2</sup>

### БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ МЕТОДОМ ТРАСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ

<sup>1</sup>Госпиталь военно-медицинского управления Службы государственной безопасности Республики Азербайджан, AZ1000, Баку, Республика Азербайджан

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, 640014, Курган, Россия

**Обоснование.** Оценка результатов лечения и контроль за состоянием оперированных больных — это важнейшая задача, которая позволяет повышать эффективность лечения и улучшать его результаты. **Цель работы.** Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных идиопатическим сколиозом различной степени тяжести методом задней транспедикулярной фиксации. **Материал и методы.** Одноцентровое ретроспективное исследование. Уровень доказательности IV. У 300 больных идиопатическим сколиозом различной степени тяжести изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения по данным клинического, рентгенологического обследования, по опросникам SRS30, SRS22. **Результаты.** У всех больных получены положительные результаты. После лечения общий итог улучшения состояния по опроснику SRS22 составил 37,1%. Анализ опросника SRS30 показал, что имели место достоверные отличия в изменении функции, самооценки, взаимоотношения с окружающими у 100 больных, леченных методом транспедикулярной фиксации. **Заключение.** Изучение результатов лечения больных сколиозом показало, что положительный результат имел место во всех случаях, однако при величине деформации более 90° разница в баллах по различным доменам в сравнении с дооперационными значениями была больше, чем при меньшей деформации, особенно при оценке общего вида, психического здоровья, взаимоотношения с окружающими. Общий итог улучшения состояния по опроснику SRS22 составил 37,1%.

**Ключевые слова:** сколиоз; ближайшие и отдаленные результаты; рентгенография; мультисрезовая компьютерная томография; опросники SRS30, SRS22.

**Для цитирования:** Зейналов Ю.Л., Алиев Р.Я., Дьячкова Г.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных идиопатическим сколиозом методом транспедикулярной фиксации. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):51–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-51-56>

**Для корреспонденции:** Дьячкова Галина Викторовна — [dgv2003@list.ru](mailto:dgv2003@list.ru)

*Zeynalov Yu.L.<sup>1</sup>, Aliyev R.Ya.<sup>1</sup>, Diachkova G.V.<sup>2</sup>*

### IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS BY THE METHOD OF TRANSPEDICULAR FIXATION

<sup>1</sup>Hospital of the Military Medical Department of the State Security Service of the Republic of Azerbaijan (AZ1000, Baku Mektebli 1, pos. Badamdar, Sabail district).

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health of the Russian Federation, 640014, Kurgan Russian Federation

**Background.** Evaluation of treatment results and control over the condition of operated patients is the most important task, which allows increasing the effectiveness of treatment and improving its results. **Purpose of work.** To study the immediate and long-term results of treatment of patients with idiopathic scoliosis of varying severity by the method of posterior transpedicular fixation. **Material and methods.** Single-center retrospective study. Evidence level IV. In 300 patients with idiopathic scoliosis of varying severity, the immediate and long-term results of treatment were studied according to the data of clinical, X-ray examination, according to the questionnaires SRS30, SRS22. **Results.** All patients received positive results. After treatment, the overall result of improvement in the condition according to the SRS22 questionnaire was 37.1%. Analysis of the SRS30 questionnaire showed that there were significant differences in changes in function, self-image, and relationships with others in 100 patients treated with transpedicular fixation. **Conclusion.** The study of the results of treatment of patients with scoliosis showed that a positive result took place in all cases, however, with a deformity of more than 90°, the difference in scores for different domains in comparison with preoperative values was greater than with a lesser deformity, especially when assessing the general appearance, mental health, relationships with others. The overall result of the improvement in the condition according to the SRS22 questionnaire was 37.1%.

**Key words:** scoliosis; immediate and long-term results; radiography; multislice computed tomography; questionnaires SRS30, SRS22.

**For citation:** Zeynalov Yu.L., Aliyev R.Ya., Diachkova G.V. Immediate and long-term results of treatment of patients with idiopathic scoliosis by the method of transpedicular fixation. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):51–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-51-56>

**For correspondence:** Gakina V. Diachkova — [dgv2003@list.ru](mailto:dgv2003@list.ru)

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

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

По данным литературы, максимальное количество больных идиопатическим сколиозом оперируются в возрасте от 10 до 18 лет [1, 2]. Учитывая, что операция по поводу сколиоза, особенно при тяжелых деформациях, это сложное хирургическое вмешательство, важно знать, как в дальнейшем оно скажется на состоянии пациентов [3, 4]. В связи с чем, оценка результатов лечения и контроль за состоянием оперированных больных — это важнейшая задача лечащего врача. Практически все клиники, где оперируют больных идиопатическим сколиозом, занимаются анализом лечения и публикуют эти данные, стараясь показать не только статистику и клинические примеры, но и проблемы, которые возникают при лечении данной категории больных с целью ознакомить коллег с возможными осложнениями и их профилактикой [1, 5–7].

Любой анализ итогов лечения начинается с оценки ближайших результатов, когда лечащий врач изучает клиническое состояние больного, послеоперационные рентгенограммы или данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) позвоночника, состояние легких, других внутренних органов [8, 9]. Для изучения результатов хирургического вмешательства предлагается использовать большое количество показателей, в том числе «возраст на момент операции; возраст на момент последнего обследования; период наблюдения; угол Cobb до операции (основная и вторичная дуги); угол Cobb после операции (основная и вторичная дуги); угол Cobb на момент последнего обследования (основная и вторичная дуги); грудной кифоз до операции; грудной кифоз после операции; количество и характер осложнений; наличие и частота болевого синдрома; связь болевого синдрома и расположения нижнего инструментированного позвонка; качество жизни, связанное со здоровьем» [1]. Эти показатели используются при изучении ближайших и отдаленных результатов, но при анализе отдаленных результатов большее внимание уделяется оценке функции, внешнему виду, психологическому состоянию, наличию болевого синдрома. В большинстве исследований для этой цели используют различные шкалы и опросники [10–13]. Наиболее часто используется опросники SRS22, SRS24, SRS30, которые предложены для оценки результатов лечения больных с патологией позвоночника [10, 11, 14, 15]. Последний состоит из двух разделов: вопросы по самооценке больных до операции (1) и самооценка больных после операции (2), что дает возможность в одной анкете оценить состояние больных до операции и эффективность проведенного лечения. В связи с тем что Международная ассоциация сколиоза

приняла решение оставить только один опросник, сейчас чаще применяется SRS22 [15, 16].

**Цель работы.** Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных идиопатическим сколиозом различной степени тяжести методом задней транспедикулярной фиксации.

### Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное исследование. Уровень доказательности IV. У 300 больных идиопатическим сколиозом различной степени тяжести изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения по данным клинического, рентгенологического обследования и по опросникам SRS30 и SRS22. Критерии включения: идиопатический сколиоз у больных в возрасте от 11 до 50 лет. Критерии невключения: сколиозы другой этиологии у пациентов старше 50 лет. В табл. 1 представлены данные о распределении больных по степени тяжести сколиоза по Чаклину.

Клиническое обследование и антропометрию проводили по стандартным методам [1, 17]. Всем больным до и после операции производили рентгенографию и МСКТ, до операции — МРТ. Рентгенографию выполняли на стандартном, сертифицированном оборудовании. МСКТ проведена на компьютерном томографе GE OPTIMA CT660 USA. Плотность кости измеряли в единицах Хаунсфилда (HU). МРТ — на магнитно-резонансном томографе Signa HDXT (General Electronics) мощностью магнитного поля 3,0 Тл. По данным МСКТ изучали состояние позвоночника (углы деформации до и после операции, рентгеноморфологические особенности позвонков). МРТ применяли в алгоритме предоперационной подготовки для контроля за состоянием внутренних органов, позвоночника. До операции проводили расширенное биохимическое и денситометрическое исследование пациентам с подозрением на снижение минеральной плотности кости. Обработку результатов исследования проводили с помощью программы AtteStat, версия 13.1. Определение нормальности распределения по Колмогорову–Смирнову. Уровень статистической значимости различий при проверке статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$ , где  $p$  — достигнутый уровень значимости. Все результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — выборочное среднее,  $\sigma$  — выборочное стандартное отклонение.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками

Таблица 1

### Распределение больных по степени тяжести деформации (по Чаклину)

Показатели	Степень тяжести сколиоза по Чаклину				
	III степень (28,3%) $n = 85$		IV степень (71,7%) $n = 215$		
Деформация, градусы	25–40°	41–50°	51–80°	81–100°	101–110°
Количество больных	59	26	128	42	45

ми 2000 г. Все лица, участвующие в исследовании подписали информированное согласие на публикацию полученных данных без идентификации личности. Проведение анкетирования 100 больных по опросникам также проведено с согласия пациентов.

## Результаты

Хирургическое лечение сколиоза ставит своей задачей максимально возможную коррекцию деформации позвоночника, улучшение функциональной активности больных, их психологического состояния и самооценки, уменьшение болевого синдрома у больных старше 25 лет. Ближайшие результаты хирургической коррекции деформации позвоночника у всех больных оценивали по данным клинического осмотра, рентгенографии, МСКТ сразу после операции, оценивали состояние больных перед выпиской. Через 1, 3 и 6 мес. после операции проводили рентгенологический контроль за состоянием имплантов. Через 6 мес., при необходимости, выполняли МСКТ позвоночника с целью выявления состоятельности артродеза. Рентгенологическую оценку коррекции деформации определяли в процентах. Для оценки результатов лечения исходили из степени тяжести сколиоза (по Чаклину). В табл. 2 представлены данные о величине сколиотической деформации до лечения, величина коррекции, величина остаточной деформации в двух группах пациентов.

В качестве клинического примера для демонстрации ближайшего результата лечения приводим данные больной А., 14 лет, которая поступила в отделение травматологии и ортопедии Госпиталя военно-медицинского управления Службы государственной безопасности Азербайджанской Республики 02.07.2021. Диагноз: «Идиопатический, прогрессирующий, правосторонний, грудной сколиоз III степени, угол по Cobb 45°. Задний правосторонний реберный горб». Больная оперирована 04.07.2021. Операция — остеосинтез позвоночника внутренней транспедикулярной системой. Послеоперационный период без осложнений. Деформация устранена полностью. Через четыре дня (08.07.2021) больная выписана на амбулаторное лечение (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки).

При деформации более 100° полностью устранить деформацию даже при хорошей тракционной мобильности

невозможно. Остаточная деформация при этом составляла 20–30%.

В качестве примера приводим данные больной Н., 13 лет, которая поступила в отделение травматологии и ортопедии Госпиталя военно-медицинского управления Службы государственной безопасности Азербайджанской Республики 26.08.2020. Диагноз: «Идиопатический, прогрессирующий, ригидный, правосторонний грудной сколиоз IV степени, угол по Cobb 111°. Задний правосторонний реберный горб». Больная оперирована 28.08.2020. Операция — остеосинтез позвоночника внутренней транспедикулярной системой. Послеоперационный период без осложнений. Остаточная деформация 30°. Через четыре дня (08.07.2021) больная выписана на амбулаторное лечение. Больная чувствует себя хорошо, результатами операции очень довольна (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

Данные рентгенографии через 3–6 мес. после операции показали, что потери коррекции не было ни в одном случае, через два года — статистически достоверных отличий от послеоперационных данных не найдено. Через 10 лет у больных с деформацией позвоночника более 90° потеря коррекции составила  $3,2 \pm 0,7^\circ$  (табл. 3).

Под нашим наблюдением находилось 150 больных, у которых результат лечения изучен через 5–6 лет, и 30 больных, которые были на консультации через 10 лет.

В качестве клинического примера, иллюстрирующего отдаленный результат лечения (10 лет), приводим данные больной Л., 11 лет, которая поступила в отделение травматологии и ортопедии Госпиталя военно-медицинского управления Службы государственной безопасности Азербайджанской Республики 08.03.2010. Диагноз: «Идиопатический, прогрессирующий, сколиоз S-формы, IV степени (Th-55°, Th-L-75° по Cobb). Задний правосторонний реберный горб». Больная оперирована 08.03.2010. Выполнена одноэтапная операция: остеосинтез позвоночника внутренней транспедикулярной системой. Послеоперационный период без осложнений. Через пять дней (13.03.2010) выписана на амбулаторное лечение. Отдаленный результат изучен через 10 лет. Достигнутая коррекция сохраняется, больная чувствует себя хорошо, учится в университете (рис. 3, см. 4-ю стр. обложки).

Проблема оценки результатов хирургического лечения деформаций позвоночника сложна в связи с уста-

Таблица 2

### Величина исправленной и остаточной деформации позвоночника при различной степени тяжести сколиоза

Степень сколиоза по Чаклину	Угол деформации по Cobb до операции	Величина коррекции, %		
		исправленной деформации	остаточной деформации	
В (третья)	а	28,4 ± 0,7	85,9	14,1
	б	42,3 ± 1,8	85,8	14,2
Г (четвертая)	а	73,7 ± 11,9	83,8	16,2
	б	88,3 ± 10,5	79,8	20,2
	в	117,5 ± 12,6	76,5	23,5

Таблица 3

**Результаты устранения деформации у больных идиопатическим сколиозом через 2 и 10 лет после операции (n = 30)**

Степень сколиоза по Чаклину		Угол деформации по Cobb			
		до операции	после операции	через 2 года после операции	через 10 лет после операции
В (третья)	а	28,4 ± 0,7	4,0 ± 1,5*	4,5 ± 0,9*	4,7 ± 0,6*
	б	42,3 ± 1,8	3,7 ± 0,4*	3,9 ± 0,8*	3,9 ± 0,5*
Г (четвертая)	а	73,7 ± 11,9	12,4 ± 3,2*	12,5 ± 1,5*	12,3 ± 1,8*
	б	88,3 ± 10,5	12,8 ± 2,8*	13,1 ± 1,7*	13,3 ± 1,5*
	в	117,5 ± 12,6	27,6 ± 6,3*	28,3 ± 2,1*	30,4 ± 3,2**

Примечание. \* $p < 0.001$  в сравнении с дооперационным значением; \*\* — у лиц старше 25 лет  $4,5 \pm 0,6^\circ$ .

новлением критериев, объективно отражающих исход одновременно соматического и психосоматического состояния при сколиозе. Но изучение результатов оперативного лечения, особенно в отдаленные сроки, крайне необходимо для определения наиболее эффективных методов лечения и определения причин осложнений и неудачных исходов. Эти вопросы во многом решают анкеты-опросники и шкалы. В 2019–2020 гг мы использовали опросник SRS30, разработанный для оценки и сравнения результатов оперативного лечения пациентов со сколиотической деформацией позвоночника до и после операции с переводом на азербайджанский язык (табл. 4).

Кроме того, использовали опросник SRS22, который рекомендует сейчас Международная ассоциация сколиоза (SRS), переведенный на азербайджанский язык [15, 16].

В опросе с применением анкеты SRS22 приняли участие 100 больных через два-три года после операции. В табл. 5 приведены данные результатов опросника SRS22.

По данным опросника после лечения функция была оценена больными лучше на 7,7%, на 8,3% усилились болевые ощущения, на 33,3% повысилась самооценка, на 21,1% улучшилось психическое здоровье, на 22,6% улучшилась общая оценка состояния без учета результата операции (удовлетворен/неудовлетворен). Общий итог улучшения состояния по опроснику SRS22 составил 37,1%.

Как пример отдаленного результата лечения (12 лет) у пациентки с идиопатическим прогрессирующим сколиозом S-формы, IV степени (Th-51°, Th-L-41° по Cobb), задний правосторонний реберный горб, приводим данные больной Е., 1998 года рождения. Оперирована 24.10.2009.

Задняя транспедикулярная фиксация. Контрольный осмотр 26.11.2021. Чувствует себя хорошо, после операции родила двух детей (рис. 4, см. 4-ю стр. обложки).

**Обсуждение**

Чтобы доказать, что применяемый метод лечения достаточно эффективен, а врач и медицинский персонал четко придерживаются алгоритма подготовки к хирургическому вмешательству, его выполнению, послеоперационной реабилитации, необходимо изучение ближайших и отдаленных результатов. Рентгенографию и МСКТ всем 300 больным проводили до и после операции, затем контролировали состояние позвоночника через 3 и 6 мес. после операции. У 150 больных изучали величину остаточной деформации и потерю коррекции через 5–6 лет. Статистически достоверные отличия величины сколиотической дуги (потеря коррекции) выявлены у больных старше 25 лет. Анализ угла Cobb сразу после операции, через два и 10 лет после операции у 30 больных показал, что он практически не изменялся при исходной величине деформации в  $25-40^\circ$  и увеличивался на  $3,2 \pm 0,7^\circ$  у больных с деформацией более  $90^\circ$ . У пациентов старше 25 лет эта величина составляла  $4,5 \pm 0,6^\circ$ . В работе М. Uehara и соавт. указано, что средний угол Кобба основной дуги до операции и сразу же после операции, через 2 года и 10 лет после операции составлял  $59,4^\circ$ ,  $23,4^\circ$ ,  $25,8^\circ$  и  $25,60^\circ$  соответственно [5]. Однако это усредненные данные как по исходной величине деформации, так изменению ее в динамике. По нашим данным, потеря коррекции связана с исходной величиной деформации и возрастом. Важно также, как

Таблица 4

**Клинический результат данных опросника SRS30 (в зависимости от тяжести деформации по Чаклину)**

Показатели SRS30	До операции		Через 1 год после операции	
	III ст.	IV ст.	III ст.	IV ст.
Функция	2,71 ± 0,12	2,53 ± 0,17	2,83 ± 0,09*	2,45 ± 0,08*
Боль	3,12 ± 0,11	3,21 ± 0,12	2,91 ± 0,14*	3,34 ± 0,10*
Самооценка	3,50 ± 0,13	4,54 ± 0,14	4,40 ± 0,07**	5,48 ± 0,06**
Внешний вид	2,83 ± 0,10	2,18 ± 0,11	4,85 ± 0,05**	4,69 ± 0,07**
Отношение окружающих	3,22 ± 0,16	2,85 ± 0,15	4,62 ± 0,07**	5,47 ± 0,09**

Примечание. \* —  $p < 0,05$  (в сравнении с дооперационным значением); \*\* —  $p < 0,01$  (в сравнении с дооперационным значением).

Таблица 5

**Результаты опросника SRS22 до и через два-три года после операции, n = 100**

Домен (предметная область)	Вопросы	Сумма ответов (А)		Количество отвеченных вопросов (В)		Средний балл (А/В)	
		до	после	до	после	до	после
Функция	5, 9, 12, 15, 18	13	14	5	5	2.60	2.8
Боль	1, 2, 8, 11, 17	12	13	5	5	2.40	2.6
Самовосприятие	4, 6, 10, 14, 19	18	24	5	5	3.60	4.8
Психическое здоровье	3, 7, 13, 16, 20	19	25	5	5	3.80	4.6
Промежуточный итог		62	76	20	20	3.1	3.8
Удовлетворен/ не удовлетворен лечением	21, 22	–	9	–	2	–	4.50
Итого		62	85	20	22	3.1	4.25

пациент (или его родители) оценивают результаты проведенного хирургического вмешательства [18]. Если для хирурга важны объективные диагностические методы оценки, то для пациента важнее его восприятие результатов лечения, его самооценка, что наиболее полно отражают анкеты-опросники. По данным литературы, это наиболее широко применяемый инструмент для выяснения реакции пациента на изменение его состояния после операции [5, 6, 9]. В последние годы наиболее часто применяются опросники SRS30 и SRS22 [11, 12]. По данным P.D. Antonarakos и соавт., применявшим опросник SRS22, функциональная активность у 51 пациента в среднем через 5 лет после операции изменилась на 7,8%, болевые ощущения — на 9,8%, психическое здоровье — на 2%, самооценка — на 13,7%. Общее улучшение составило 37,3% [19]. Анализ анкет 100 пациентов, прооперированных нами методом транспедикулярной фиксации, показал, что после лечения функция была оценена больными лучше на 7,7%, на 8,3% усилились болевые ощущения, на 33,3% повысилась самооценка, на 21,1% улучшилось психическое здоровье, на 22,6% улучшилась общая оценка состояния без учета результата операции (удовлетворен/неудовлетворен). Общий итог улучшения состояния по опроснику SRS22 составил 37,1%. Учитывая, что среди больных у 70% была исходная деформация более 90°, понятно, почему улучшение функции было незначительным, имело место небольшое усиление болевого синдрома, тогда как другие показатели были намного выше, поскольку косметический результат и психологическое состояние имели для больных большое значение и оценивались ими высоко.

**Заключение**

Изучение результатов лечения больных сколиозом с различной величиной деформации методом транспедикулярной фиксации на основании данных рентгенографии, МСКТ, а также опросников SRS22 и SRS30 показало, что положительный результат имел место во всех случаях, однако при величине деформации более 90° разница в баллах по различным доменам в сравнении с дооперационными значениями была больше, чем

при меньшей деформации. Общий итог улучшения состояния по опроснику SRS22 составил 37,1%.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Михайловский М.В. Отдаленные результаты хирургии идиопатического сколиоза подростков: метаанализ. *Хирургия позвоночника*. 2016;13(4):28–39. [Mikhaylovskiy M.V. Long-term results of surgery for idiopathic scoliosis in adolescents: a meta-analysis. *Hirurgia Pozvonochnika (Spine Surgery)*. 2016;13(4):28–39. (In Russian)]. DOI: 10.14531/ss2016.4.28-39
2. Kikanloo S.R., Tarpada S.P., Cho W. Etiology of adolescent idiopathic scoliosis: A literature review. *Asian Spine J*. 2019, 13, 519–526.
3. Gomez J.A., Makhni M.C., Vitale M.G. Recurrent spinal deformity after scoliosis surgery in children. *Instr. Course Lect*. 2014;63:345–51.
4. Diebo B.G., Lavian J.D., Murray D.P. et al. The impact of comorbid mental health disorders on complications following adult spinal deformity surgery with minimum 2-year surveillance. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43:1176–1183.
5. Uehara M., Kuraishi S., Ikegami S., Oba H., Takizawa T., Munakata R., Hatakenaka T., Koseki M., Takahashi J. Long-Term Surgical Results of Skip Pedicle Screw Fixation for Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Minimum-Ten-Year Follow-Up Study. *J. Clin. Med*. 2020 Dec 10;9(12):4002. DOI: 10.3390/jcm9124002
6. Larson AN., Baky F., Ashraf A., Baghdadi Y.M., Treder V., Polly D.W. Jr., Yaszemski M.J. Minimum 20-year health-related quality of life and surgical rates after the treatment of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine Deform*. 2019;7(3):417–427. DOI: 10.1016/j.jspd.2018.09.003
7. Yagi M., Michikawa T, Suzuki S., Okada E., Nori S., Tsuji O., Nagoshi N., Asazuma T., Hosogane N., Fujita N., Nakamura M., Matsumoto M., Watanabe K. Keio Spine Research Group. Characterization of Patients with Poor Risk for Clinical Outcomes in Adult Symptomatic Lumbar Deformity Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021;46(12):813–821. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003927
8. Андронников Е.А., Михалкина Н.Г., Алексеева Т.В., Гоголина Н.В. Об особенностях оперативного лечения пациентов с сопутствующей патологией при сколиотической болезни. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):781–787. [Andronnikov E.A., Mikhalkina N.G., Alekseeva T.V., Gogulina N.V. Characteristics of surgical treatment of patients with comorbidities in scoliotic disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(11–12):781–787. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-781-787
9. Dogar F., Argun M., Erdem S., Gurbuz K., Argun A.S., Kafadar İ.H. Clinical and radiological results of surgically treated patients with adolescent Idiopathic scoliosis and the effects of pulmonary rehabilitation on respiration functions. *Medicine*. 2021;100:7(e24675).(SRS30).

10. Петренко Д.Е., Мезенцев А.А. Сравнительный анализ применения вентрального и заднего корригирующего спондилодеза у пациентов с идиопатическим сколиозом типа Lenke 1A и 5C. *Хирургия позвоночника*. 2014;1:36–41. [Petrenko D.E., Mezentsev A.A. Comparative analysis of the use of ventral and posterior corrective spondylodesis in patients with idiopathic scoliosis of the Lenke 1A type and 5S. *Spine surgery*. 2014;1:36–41. (In Russian)]. DOI: 10.14531/ss2014.1.36-41
11. Kyrölä K., Järvenpää S., Ylinen J., Mecklin J.P., Repo J.P., Häkkinen A. Reliability and validity study of the Finnish adaptation of scoliosis research society questionnaire version SRS-30. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(12):943–949. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001938. PMID: 28125524
12. Aksekili M.A.E., Demir P., Iyigun A., Akcaalan S., Korkmaz S., Tecimel O., Senkoğlu A. Turkish validity and reliability study of scoliosis research society-30 questionnaire in adolescent idiopathic scoliosis patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1976;46(19):E1058–E1064. DOI: 10.1097/BRS.0000000000004034.
13. Chen L., Liu C., Liao S., Yu C., Liang T., Qin Z., Huang S., Sun X., Yi M., Lu Z., Wang Z., Xu G., Zhang Z., Chen J., Jiang J., Zhan X. A Retrospective Study of Factors Associated with Restoration of Thoracic Kyphosis in 43 Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis with Lenke Type 1 Curvature. *Med. Sci. Monit*. 2021;27:e929149. DOI: 10.12659/MSM.929149
14. Mac-Thiong J.M., Remondino R., Joncas J., Parent S., Labelle H. Long-term follow-up after surgical treatment of adolescent idiopathic scoliosis using high-density pedicle screw constructs: Is 5-year routine visit required? *Eur. Spine J*. 2019;28(6):1296–1300. DOI: 10.1007/s00586-019-05887-5. PMID: 30741338
15. Caronni A., Donzelli S., Zaina F., Negrini S. The Italian Spine Youth Quality of Life questionnaire measures health-related quality of life of adolescents with spinal deformities better than the reference standard, the Scoliosis Research Society 22 questionnaire. *Clin. Rehabil*. 2019;33(8):1404–1415. DOI: 10.1177/0269215519842246
16. Thérooux J., Stomski N., Innes S., Ballard A., Khadra C., Labelle H., Le May S. Revisiting the psychometric properties of the Scoliosis Research Society-22 (SRS-22) French version. *Scoliosis Spinal Disord*. 2017;12:21. DOI: 10.1186/s13013-017-0129-8. eCollection 2017.
17. Сампиев М.Т., Лака А.А., Загородний Н.В. Сколиоз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008:144. [Sampiev MT, Laka AA, Zagorodnii NV. *Scoliosis*. M.: GEOTAR-Media, 2008:144. (In Russian)]
18. Chan C.Y.W., Chong J.S.L., Lee S.Y., Ch'ng P.Y., Chung W.H., Chiu C.K., Hasan MS., Kwan M.K. Parents'/Patients' Perception of the Informed Consent Process and Surgeons Accountability in Corrective Surgery for Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Prospective Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020;45(23):1661–1667. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003641
19. Antonarakos P.D., Katranitsa L., Angelis L., Paganas A., Koen E.M., Christodoulou E.A., Christodoulou A.G. Reliability and validity of the adapted Greek version of scoliosis research society — 22 (SRS22) questionnaire. *Scoliosis*. 2009;4:14. DOI: 10.1186/1748-7161-4-14. PMID: 19607720

Поступила 01.10.2021

**Информация об авторах/Information about the authors**

Зейналов Юсиф Латифович (Zeynalov Yusif L.) — канд. мед. наук, ортопед-вертебролог, Госпиталь военно-медицинского управления Службы государственной безопасности Республики Азербайджан, <https://orcid.org/0000-0002-6390-0423>

Алиев Руфат Яшарович (Aliyev Rufat Ya.) — начальник главного медицинского управления государственной Службы безопасности Республики Азербайджан, Госпиталь военно-медицинского управления Службы государственной безопасности Республики Азербайджан

Дьячкова Галина Викторовна (Diachkova Galina V.) — д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, заведующая лабораторией рентгеновских и ультразвуковых методов диагностики, <https://orcid.org/0000-0003-1973-4680>

## Дискуссия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Скрипцова С.А.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНОСТИ

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, Россия

*В статье представлена модель коморбидности, которая предназначена для выявления общих закономерностей формирования сочетанной патологии, особенностей методологии ее выявления и общих принципов терапии. С целью унификации подходов к диагностике и лечению коморбидных состояний, исходом которых является формирование тканевых и органных склерозов, предлагается концепция хронической склеротической болезни (ХСБ). Предлагаемая методология и методики, а также полученные с их помощью данные дают возможность выявлять группы риска, планировать направление и объем проведения обследования, составить план необходимых точечных лечебных воздействий у пациентов с ХСБ, что в свою очередь может способствовать увеличению эффективности профилактических и лечебных мероприятий в условиях коморбидности.*

**Ключевые слова:** коморбидность; монокоморбидность; синергетика; склероз; фиброз; диагностика; профилактика; лечение.

**Для цитирования:** Кац Я.А., Пархонюк Е. В., Скрипцова С.А. Современные подходы к решению проблемы коморбидности. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):57–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-57-62>

**Для корреспонденции:** Пархонюк Елена Владимировна — e-mail: [ele7230@yandex.ru](mailto:ele7230@yandex.ru)

**Kats Ya.A., Parkhoniuk E.V., Skriptsova S.A.**

### MODERN APPROACHES TO SOLVING THE PROBLEM OF COMORBIDITY

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 410012, Saratov, Russia

*The article presents a model of comorbidity, which is designed to identify the general patterns of the formation of combined pathology, the features of the methodology of its detection and the general principles of therapy. In order to unify approaches to the diagnosis and treatment of comorbid conditions, the outcome of which is the formation of tissue and organ sclerosis, the concept of chronic sclerotic disease (CSD) is proposed. The proposed methodology and techniques, as well as the data obtained with their help, determine the ability to identify risk groups, plan the direction and scope of the examination, draw up a plan for the necessary point therapeutic effects in patients with CSD, which, in turn, can lead to increased effectiveness of preventive and therapeutic measures in comorbidity.*

**Key words:** comorbidity; monombidity; synergetics; sclerosis; fibrosis; diagnosis; prevention; treatment.

**For citation:** Kats Ya.A., Parkhoniuk E.V., Skriptsova S.A. Modern approaches to solving the problem of comorbidity. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):57–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-57-62>

**For correspondence:** Elena V. Parkhoniuk — e-mail: [ele7230@yandex.ru](mailto:ele7230@yandex.ru)

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

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

Received 30.10.2021

Среди проблем, связанных с заболеваниями внутренних органов, коморбидность занимает одну из центральных позиций. Это во многом связано с тем, что коморбидность, как правило, выявляется у людей, страдающих хроническими заболеваниями, распространенность которых, несмотря на все усилия медицинской науки, прогрессивно нарастает. Трудно найти медицинский журнал, более или менее значимую научно-практическую конференцию интернистов, где бы не звучала тема коморбидности. Между тем о значимости и понимании коморбидности, суть которой заключается в составлении целостного представления о больном при наличии у него нескольких заболеваний, писали корифеи медицины как далекого (Эрастрат, Гиппократ, Парацельс, Авиценна),

так и ближайшего прошлого. Взрыв интереса к сочетанной патологии произошел, когда в 1970 г. американский доктор медицины А.Р. Feinstain, занимающийся вопросами эпидемиологии и клиники заболеваний, обратил внимание медицинской общественности на значительно худший прогноз у больных острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) при наличии у них нескольких заболеваний [1]. С этого момента, казалось бы, очевидный факт вылился в целое научно-исследовательское направление. Но, как это часто бывает в медицине, одно и то же явление получило самые разные трактовки и определения (более семи синонимов). Мы под термином «коморбидность» понимаем наличие у одного пациента двух и более заболеваний, часто связанных между собой патогене-

нетически. Большие научные коллективы занимаются изучением частоты сочетаний самых разных заболеваний в самых различных комбинациях, что, конечно, имеет большое значение, но неопределенные перспективы для понимания сути явлений. Более значимым нам видится необходимость создания модели коморбидности для выявления общих закономерностей формирования сочетанной патологии, особенностей методологии диагностики и общих принципов лечения.

Исходя из основ общей теории диагностики, следует признать необходимым применить алгоритм работы врача, используемый при коморбидности, внося определенные изменения. При этом имеется в виду использование основных принципов и существенных операций при распознавании основного заболевания.

1. Использование критериального принципа и метода сравнения неизвестного с эталоном предполагаемого заболевания/заболеваний.

2. Обоснование диагноза должно включать:

- а) данные об этиологии;
- б) анализ этапов развития заболеваний;
- в) органопатотопографию;
- г) эффективность специфической терапии.

3. Сохранять четкую последовательность операций по получению и анализу информации.

4. Проводить анализ каждого признака на основе его связи с определенной структурой, изменение которой обуславливает появление конкретных изменений функций, и обратное: по изменению функции — выход на соответствующую структуру. При органной и нозологической диагностике использовать синдромный и системный подходы.

Чтобы сформировался целостный образ коморбидного больного, необходимо провести анализ каждого заболевания, составляющего коморбидность. Такой подход к диагностике при наличии коморбидности является, хотя и наиболее эффективным, но громоздким, требующим достаточно большого запаса времени, чего часто на практике не хватает.

Основным методом, дающим возможность увидеть общее при наличии нескольких частных, является объединение нескольких начал, являющихся одновременно конечным результатом типовых реакций, определяющих при интеграции суммарный процесс и создающий целостный образ, как в случае коморбидности.

Именно поэтому предлагается алгоритм работы врача на основе системного подхода и анализа основных функциональных систем вне зависимости от наличия одного или нескольких заболеваний.

Отправной точкой создания модели коморбидности должно стать признание наличия в организме нескольких «кооперативных» патологических процессов при этом состоянии, что дает право рассматривать коморбидность с позиции синергетики (от греч. *συνεργεια* — совместное действие), которая отражает именно совместный характер упомянутых процессов. Вторым моментом, подтверждающим возможность рассмотрения коморбидности через призму синергетики

(и, забегая вперед, — кибернетики), является положение, согласно которому коморбидность полностью отвечает условиям, определяющим отнесение изучаемой системы к синергетике. «Теория самоорганизации имеет объектами исследования системы, отвечающие как минимум двум условиям. Они должны быть открытыми, т.е. иметь канал обмена с внешней средой, и существенно неравновесными, т.е. значительно отклоняться от состояния термодинамического равновесия» [2]. Как мы видим, коморбидность отвечает обоим этим условиям. Кроме того, следует заметить, что синергетика как теория самоорганизации использует в качестве одного из элементов механизм обратной связи, что в определенной степени может служить объединяющим началом с кибернетическим подходом при разработке модели коморбидности. Последняя может быть представлена как единая система, объединяющая входящие в нее заболевания, которые рассматриваются как отдельные элементы или подсистемы. Вхождение систем нижнего уровня сложности в последовательность систем более высокого уровня составляет суть иерархической организации систем. Исходя из этих позиций, коморбидность представляет собой комплекс систем, в котором каждое из входящих заболеваний составляет одну из подсистем этого комплекса. При этом должен применяться единый методологический подход к оценке и анализу каждой из подсистем и единой системы в целом, так как только «объединение элементов и систем выражает их единство», а также потому, что «каждый элемент той или иной системы связан со всеми элементами всех уровней».

Кибернетика — это наука об общих законах управления и связи в естественных и искусственных системах [3]. На основе вышеизложенного предлагается создать простую модель коморбидности, сохранив принципиальные атрибуты кибернетической: наличие входа, «черного ящика», выхода и обратной связи. Понятно, что базовой частью кибернетической модели коморбидности является кибернетическая модель одной болезни (коморбидности) с определенными особенностями, обусловленными одновременным сочетанием нескольких болезней. Прежде всего, хотелось бы обратить внимание на особенность «входа» и «выхода» в представляемой нами модели болезни. «Вход» имеет два подразделения: «предвход» и «собственно вход». Функцией «предвхода» (отражает состояние организма на этапе предболезни) является усиление или блокада входящего сигнала (частичный блок с ослаблением сигнала или полное препятствие его прохождения в отсек «входа»). В случае проведения сигнала во «вход» происходит взаимодействие его с рецепцией и предварительный анализ с последующей передачей суммарной информации в «черный» ящик (включая возможность дополнительного действия сигналов внешней среды), в котором происходит весь каскад реакций, направленный на сохранение полезного «продукта» и нейтрализации повреждающих сигналов (по сути — весь патогенез болезни). Последующая цепь реакций определяет переход остаточных «продуктов» «черного ящика» в «отсек предвыхода», где происходит

сортировка сигналов на два основных потока. Третий поток содержит сигнал «запирающего» характера с функцией полной блокады, тем самым прерывается обратная связь как с внутренней, так и с внешней средой, блокируется энергетический обмен, поддерживающий функционирование «черного ящика», что прекращает существование системы в целом. Если же задействованы два основных потока, то первый ответственен за обратную связь с «входом» и содержит полезную информацию (полезный продукт для «черного ящика»). Второй канал содержит информацию «формирующей зоны», где происходит фильтрация с разделением на два сигнала: сигнала сохранения измененного в «черном ящике» субстрата «выхода», который может быть использован в дальнейших операциях, с неоднозначным потенциалом действия и собственно полезного сигнала обратной связи с «входом» (субстрат взаимодействия его с рецепцией предварительного анализа).

В то же время следует заметить, что кибернетическая модель коморбидности будет отличаться от модели отдельно взятого заболевания (мономорбидности). Причем различия начинаются с «входа». Если в случае мономорбидности основной этиологический фактор представлен в единственном числе, то при коморбидности число основных этиологических факторов соответствует числу входящих в коморбидность заболеваний. Напомним, что к основному этиологическому фактору мы относим тот, который в отличие от способствующих может вызвать заболевание самостоятельно, без наличия факторов риска и/или в отсутствии которого возникновение заболевания невозможно. Понятно, что в случае коморбидности будет меняться входящий поток информации, как и намного сложнее будет комплекс процессов, происходящих в «черном ящике». При этом, конечно же, будет меняться количественная и качественная сторона «выхода».

Представляя данную схему кибернетической модели коморбидности, мы не ставим своей задачей использовать ее в виде математической задачи, которую затем можно было бы передать математикам для ее решения. Основной целью являлось представить в схематической форме содержательную часть проблемы. Нам хотелось показать применимость общих законов управления (кибернетики) в искусственно созданной системе, отражающей естественные процессы, которые происходят в организме при развитии заболевания или заболеваний (в случае коморбидности). Учитывая, что каждое заболевание имеет четко обозначенные фазы развития [4], мы представили методологию изучения блочной (системной) схемы процесса, сохранив при этом основные принципы межблочного (межсистемного) управления и связи. Принимая во внимание частое наличие неясных, скрытых, неоднозначно трактуемых причин развития заболевания/заболеваний и многочисленных разнонаправленных механизмов формирования повреждений и защиты (патогенеза), когда «производящие причины слишком глубоко скрыты, а конечные более доступны», было предложено сосредоточить основное внимание на изучении конечных клинических и морфо-

логических изменений, развивающихся в результате повреждений.

Представляемая схема, следовательно, нужна для единого понимания и интерпретации механизмов формирования и существования субъектов в условиях коморбидности с выделением начальных и конечных этапов, для изучения которого существующего в настоящее время уровня развития медицинской науки достаточно. В то же время мы специально ввели в схему «черный ящик», считая, что сегодня идет лишь накопление и начальный этап понимания разрозненной информации о сложнейших процессах патогенеза, происходящих при том или ином заболевании и тем более при их сочетаниях. В этих условиях для получения существенной информации о происходящих процессах в «черном ящике» следует признать рациональным применение системного подхода с изучением состояния основных функциональных систем, всегда (при любых заболеваниях и их сочетаниях) участвующих в жизнеобеспечении организма. Изменение функционирования последних будет свидетельствовать о суммарном действии тех или иных факторов патогенного, саногенного и/или компенсаторного характера, вне зависимости от их отношений к той или иной нозологии. Речь идет об изучении показателей основных функциональных систем: кислородного (ФСКО), гемодинамического (ФСГО) и энергетического (ФСЭО) обеспечений [5–8]. А если признать, что многие механизмы развития заболевания, а тем более различные их сочетания и взаимосвязи, особенно в условиях применения лекарственных препаратов, нам неизвестны и непонятны, то ориентация на изучение более или менее известного конечного результата представляется более предпочтительной и возможной. Это становится особенно очевидным, если учесть, что вне зависимости от этиологии и механизмов развития повреждений конечным результатом чаще всего становится их замещение соединительной тканью с формированием склероза (фиброза, цирроза или рубца) [9–18].

Таким образом, используя вышеуказанный алгоритм работы, проведя анализ этапов заболеваний, оценивая полученную информацию о состоянии основных функциональных систем, применяя системный подход и интегративный анализ, можно охарактеризовать периоды и условия формирования коморбидности.

**Период предболезни** (от зарождения до внедрения этиологического фактора) должен рассматриваться как этап создания благоприятной почвы для развития коморбидности. В этот период формируются, накапливаются и могут быть выявлены биологические дефекты, «тонкие места» в системах «защиты и регуляции», что дает возможность прогнозировать характер и направленность развития патологии.

**Период развития коморбидности с вовлечением различных функциональных систем**, совокупная деятельность которых характеризует состояние всего организма в целом, а их интегральные показатели могут быть использованы для организменной характеристики вне зависимости от наличия одного или нескольких за-

болеваний (коморбидности), с выявлением характера поражений и степени выраженности органосклерозов как конечных этапов повреждения органов.

Причем именно с формированием органосклерозов связано появление недостаточности функций органов и тканей с развитием сердечной, легочной, почечной и других видов недостаточности, приводящих к неблагоприятным исходам. Известно, что механизмы прогрессирования склероза по типу обратной (кибернетической) связи вмешиваются и извращают ход других механизмов патогенеза, способствуя прогрессированию основного заболевания. Основные точки приложения, показатели и параметры, по которым можно было бы оценить характер, механизмы развития и выраженность органосклерозов, в определенной степени известны. Сегодня предложена и апробирована методология интегративной диагностики и программа изучения основных функциональных систем, участвующих в формировании органосклерозов [7, 11, 19–21].

### Хроническая склеротическая болезнь

С целью унификации подходов к диагностике и лечению коморбидных состояний, исходом которых является формирование тканевых и органных склерозов, предлагается концепция хронической склеротической болезни (ХСБ). Хроническая склеротическая болезнь — гетерогенная группа состояний и заболеваний (чаще всего при коморбидности!), характеризующаяся повреждением органов и тканей с формированием склероза (фиброза, цирроза, рубца), прогрессированием и вторичным развитием органных и организменных дисфункций.

Основанием для разработки и формулировки концепции ХСБ явились данные о наличии общих, генетически обусловленных механизмов и реакций на повреждение с формированием склероза, замещением соединительной тканью. Важным моментом, часто ускользающим от внимания исследователей, является темп опережающего развития соединительной ткани по сравнению с регенераторными возможностями других тканей, часто поглощающий всю площадь органа в виде органосклероза. Факт, удивительно напоминающий закономерности онкопроцесса, но без возможности метастазирования, хотя опосредовано влияющий на нарушения функций других органов. Именно постепенное замещение органа склерозирующей тканью приводит к его недостаточности с пагубным влиянием на другие органы и фатальным исходам.

При развитии ХСБ включаются несвойственные закономерности развития склероза. Имеется нарушение генетически обусловленной способности развития фиброгенеза в пределах зоны повреждения, которая ограничивается замещением только поврежденных структур, не распространяясь на соседние неповрежденные участки. Суть закономерностей ХСБ сводится к развитию и прогрессированию органосклерозов, обусловленных «поломкой» генетически закрепленной программы, которая в первоначальном варианте представляется как саногенетическая реакция на повреждение. Изменение

программы ведет к развитию автономной независимости и неудержимого преобладания местных механизмов «роста» склерозирования над действием регуляторных систем, функция которых должна сводиться к обеспечению ограничения, отграничения и/или прекращению фиброгенеза.

Предлагаемая концепция ХСБ имеет целью внедрение методов диагностики (включая генетические) доклинических проявлений (досклеротического периода), основанных на анализе показателей напряженности работы функциональных систем, ответственных за коллагенообразование и коллагенолизис, при учете потенциальных генетически обусловленных возможностей склерозирования (рубцевания). Если объединяющим началом самых различных хронических заболеваний, составляющих коморбидность, является склероз, то основным компонентом единого генно-биохимико-морфологического субстрата следует признать коллагеновый белок, без которого склероз невозможен. От активности биосинтеза и распада коллагена, соотношений различных его типов зависят клиника и особенности развития ХСБ. Именно поэтому ориентир на разработку методов раннего выявления и оценки потенциальной возможности нарушений регуляции фиброгенеза с включением механизмов чрезмерного коллагенообразования является, с наших позиций, тем необходимым и действенным способом борьбы с хроническими и, в частности, коморбидными заболеваниями, нарастающими по своей частоте и определяющими тяжелый социальный и экономический эффект.

Критерии диагностики ХСБ у конкретного больного должны соответствовать этапам развития эталонного хронического заболевания, а при остром заболевании следует учитывать вероятность его хронизации. На этапе предболезни с учетом данных анамнеза и молекулярно-генетических исследований можно прогнозировать характер возможных заболеваний (например, наибольшую вероятность инфекционной или неинфекционной патологии, онкологического процесса и др.), что определяет и степень риска формирования ХСБ. Предлагаемая методология и методики, а также полученные с их помощью данные определяют возможность выявлять группы риска, планировать направление и объем проведения обследования (по полной или сокращенной программам).

Таким образом, для улучшения прогноза при хронических заболеваниях, особенно в условиях коморбидности, представляются необходимыми:

- 1) составление и реализация программы более углубленного изучения указанных ключевых звеньев, составляющих начальный и конечный этапы формирования повреждений;
- 2) активное воздействие на процессы репарации с торможением фиброгенеза;
- 3) определение принципов лечения и дальнейшая разработка методов и средств обратного развития органосклерозов.

Для этого необходимо внедрение в широкую практику разработанного четкого алгоритма работы с получе-

нием необходимых показателей, характеризующих тот или иной этап фиброгенеза, состояние и соотношение активности коллагенообразующей и коллагенолизирующей систем [7, 11, 14, 16].

В настоящее время сложилась ситуация, при которой какие-либо стандарты или единые подходы к лечению склеротических процессов, а тем более ХСБ, отсутствуют, хотя отдельные исследователи предпринимают попытки применять препараты, рассчитывая воздействовать на некоторые патогенетические факторы фиброгенеза [22]. В то же время трудно ожидать большой эффективности от терапии склероза отдельных органов, так как необходимо лечить основное заболевание и воздействовать на склеротический процесс в целом, а не только на отдельные его проявления, на основу склеротического процесса, устраняя чрезмерный характер рубцевания или его недостаточность.

На основе разработанной концепции о ХСБ нами предлагаются следующие принципы лечения ХСБ в активную и неактивную фазы основных заболеваний.

1. Устранение этиологических и постоянно действующих патогенных факторов. Особое внимание при наличии хронических заболеваний должно быть обращено на ремиссию, межприступный период, его преактивную фазу, раннее активное лечение которой может предупредить рецидив, что, естественно, затормозит прогрессирование основного заболевания и процесс склерозирования.

2. Выравнивание соотношения активности системы «коллагенообразование– коллагенолизис» путем воздействия:

- на выявленные поврежденные звенья функциональной системы коллагенообразования и/или коллагенолизиса;
- генетические или нейрогормональные системы регуляции обмена коллагена;
- нарушения функциональных систем обеспечений (кислородного, гемодинамического, энергетического);
- структуру и функции всех составляющих «микрорайона», нормализуя микроциркуляцию, нейротрофические и антифибротические механизмы, в частности процессы лизосомально-клеточной дисферментации, соотношений «апоптоз–некроз» (при наличии) и физиологической регенерации.

3. Составление планов базовой терапии основного заболевания и поддерживающей терапии антифиброзирующего процесса.

Таким образом, ХСБ следует рассматривать с позиции наднозологической формы патологии, так как процесс склерозирования является конечным этапом большинства хронических заболеваний, а при коморбидности может находиться на разных стадиях своего развития в зависимости от этапов заболеваний, составляющих коморбидность. Известно, что закономерности склерозирования начинают проявляться и превалировать в наибольшей степени в период окончания повреждающих действий этиологических и патогенных факторов.

Однако следует признать, что в настоящее время отсутствуют как стратегия, так и тактика антифибротической терапии. Прежде всего необходимо определиться с целью проведения терапии, которая должна носить как общий характер, исходя из понимания закономерностей склерозирования, так и сугубо индивидуальный, частный, когда учитываются индивидуальные особенности больного, форма патологии, характер и степень активности процессов, составляющих коморбидность, фазы течения основного и фоновых заболеваний, наличие и характер базовой терапии и т.д. Составляемый план возможной терапевтической коррекции процесса склерозирования должен прежде всего учитывать, что ХСБ развивается у больных, страдающих хроническими заболеваниями. Один из обязательных компонентов плана должен включать мероприятия по лечению рецидива и (или) пролонгации истинно межприступного периода. В зависимости от нозологии, характера предболезни и преморбидного периода необходимо выявить органы-мишени, определить форму, этап, стадийность и выраженность развития местного склерозирования (органосклероза), состояние интегральной функциональной системы, включая функциональные подсистемы обеспечения, коллагенообразования и коллагенолизиса. После проведения системного анализа и выявления наиболее поврежденных звеньев, степени внутрисистемных и межсистемных возможностей компенсаций определяются пути возможного вмешательства в ход фиброгенеза и применение конкретных препаратов. Это может быть устранение дефицита и порядка доставки необходимых субстратов, участвующих в коллагенообразовании, воздействие на темп и полноценность фибриллообразования (фиброзирования) или образования рубца, на темп коллагенообразования или коллагенолизиса и т.д.

Таким образом, успех исследования пациента с коморбидностью во многом зависит от получения информации об организме на этапе предболезни, определения характера и потенциальных возможностей реакций на повреждения, специфических репаративных и склерозирующих ответов. В случае коморбидности, используя предложенную модель, можно получить организменную характеристику и составить план необходимых точечных лечебных воздействий на выявленные наиболее поврежденные звенья основных функциональных систем. Это в определенной степени может уменьшить характер полипрагмазии, способствовать увеличению эффективности профилактических и лечебных мероприятий, особенно в условиях коморбидности.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feinstain A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*. 1970;23(7):455–468. DOI: 10.1016/0021-9681(70)90054-8

2. Krohn W., Küppers Gunter, Nowotny H. Selforganization — the convergence of ideas in intrudaction. Selforganization: portrait of a scientific revolution. Springer Science+Business Media B.V. 1990;1–10. DOI: 10.1007/978-94-017-2975-8
3. Новиков Д.А. Кибернетика: Навигатор. История кибернетики, современное состояние, перспективы развития. М.: ЛЕНАНД, 2016:160. [Novikov D.A. Cybernetics: Navigator. History of cybernetics, current state, development prospects. Moscow: LENAND, 2016.160. (In Russian)]. URL: <http://www.methodolog.ru/books/kiber.pdf>
4. Кац Я.А., Пархонюк Е.В. Периоды и фазы болезни в свете предиктивно-превентивной медицины. Значение и принципы интегративной диагностики. *Клиническая медицина*. 2013;6:75–77. [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V. Periods and phases of the disease in the view of predictive preventive medicine. The meaning and principles of integrative diagnostics. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;6:75–77. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/periody-i-fazy-bolezni-v-svete-prediktivno-preventivnoy-mediciny-znachenie-i-printsipy-integrativnoy-diagnostiki/viewer>
5. Ардаматский Н.А. Введение в общую терапию: Аспекты методологии врачебной работы. Монография. Н.А. Ардаматский. Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета, 1991:304. [Ardamatsky N.A. Introduction to general therapy: Aspects of the methodology of medical work. Monographia. Saratov: Izdatelstvo Saratovskogo meditsinskogo universiteta, 1991:304. (In Russian)]
6. Анохин П.К. Очерки физиологии функциональных систем. П.К. Анохин. М.: Медицина, 1975:447. [Anokhin P.K. Essays on the physiology of functional systems. P.K. Anokhin. Moscow: Meditsina, 1975:447. (In Russian)]
7. Кац Я.А. Диагностика: основы теории и практики. Монография. Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета, 2012:357. [Kats Y.A. Diagnostics: fundamentals of theory and practice. Monographia. Saratov: Izdatelstvo Saratovskogo meditsinskogo universiteta, 2012:357. (In Russian)]
8. Анохин П.К. Методологическое значение кибернетических закономерностей. В кн.: Материалистическая диалектика и методы естественных наук. М.: Наука, 1968:578. [Anokhin P.K. Methodological significance of cybernetic patterns. In: Materialistic Dialectics and Methods of Natural Sciences. Moscow: Nauka, 1968:578. (In Russian)]. URL: <https://www.keldysh.ru/pages/BioCyber/RT/Functional.pdf>
9. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С., Корсунова Е.Н., Скрипцова С.А. Склероз и функциональные системы организма. *Фундаментальные исследования*. 2014;7(4):711–718. [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V., Akimova N.S., Korsunova E.N., Skriptsova S.A. Sclerosis and functional systems of the body. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014;7(4):711–718. (In Russian)]. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34966> (дата обращения: 28.10.2021)
10. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Нецирротический фиброз печени. *Российский гастроэнтерологический журнал*. 2000;4:21–23. [Valenkevich L.N., Yakhontova O.I. Non-cirrhotic liver fibrosis. *Rossiysky gastroenterologicheskiy jurnal*. 2000;4:21–23. (In Russian)]. URL: <https://medi.ru/info/12546/>
11. Киричук В.Ф., Хороводов А.Ю., Железнякова Н.А., Шварц Ю.Г. Вариабельность ритма сердца и функциональная активность тромбоцитов у больных с мерцательной аритмией. *Вестник аритмологии*. 2002;30:39–42. [Kirichuk V.F., Chorovodov A.Y., Zheleznykova N.A., Shvarts Yu.G. Heart rate variability and platelet functional activity in patients with atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2002;30:39–42. (In Russian)]
12. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Скрипцова С.А. Склеротическая болезнь, интегративная диагностика и пути решения проблем хронизации и лечения болезней. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015;11(3):268–274. [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V., Skriptsova S.A. Sclerotic disease, integrative diagnostics and ways to solve the problems of chronization and treatment of diseases. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015;11(3):268–274. (In Russian)]. URL: [https://www.ssmj.ru/system/files/2015\\_03\\_268-274.pdf](https://www.ssmj.ru/system/files/2015_03_268-274.pdf)
13. Кац Я.А., Пархонюк Е.В. Склероз: местные и общие механизмы развития. *Клиническая медицина*. 2015;8:29–38. [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V. Sclerosis: local and general mechanisms of development. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;8:29–38. (In Russian)]
14. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек — глобальная проблема XXI века. *Клиническая медицина*. 2014;5:5–10. [Shutov A.M. Chronic kidney disease is a global problem of the XXI century. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;5:5–10. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-bolezn-pochek-globalnaya-problema-xxi-veka>
15. Кац Я.А., Пархонюк Е.Ю., Корсунова Е.Н., Скрипцова С.А. Хроническая склеротическая болезнь. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1(1). [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V., Korsunova E.N., Skriptsova S.A. Chronic sclerotic disease. *Modern problems of Science and Education*. 2015;1(1). (In Russian)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19162> (дата обращения: 28.10.2021)
16. Кац Я.А., Скрипцова С.А. Эволюция коморбидных состояний и концепция хронической склеротической болезни. X Национальный конгресс терапевтов. 2015:78. [Kats Y.A., Skriptsova S.A. Evolution of comorbid conditions and the concept of chronic sclerotic disease. X National congress of internists. 2015:78. (In Russian)]. URL: [https://congress.rnmot.ru/public/files/events/2/261/Cover\\_tez\\_NKT.pdf](https://congress.rnmot.ru/public/files/events/2/261/Cover_tez_NKT.pdf)
17. Кац Я.А. Интегрализм как методологическая основа изучения патологии внутренних органов. Аллергия, иммунитет и патология внутренних органов: Сб. науч. тр. Рязань, 1995:58. [Kats Y.A. Integratism as a methodological basis for studying the pathology of internal organs. Allergy, immunity and pathology of internal organs: Sbornik nauchnyh trudov. Ryazan, 1995:58. (In Russian)]
18. Кац Я.А. Артериальная гипертензия, дисплазия соединительной ткани, атеросклероз, системные заболевания соединительной ткани и единый биохимико-морфологический субстрат болезней. Материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2007». Москва, 2007:124–125. [Kats Y.A. Arterial hypertension, connective tissue dysplasia, atherosclerosis, systemic connective tissue diseases and a single biochemical and morphological substrate of diseases. Materials of the 9th All-Russian Scientific and Educational Forum «Cardiology 2007». Moscow, 2007:124–125. (In Russian)]. URL: [https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_car\\_07.pdf](https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_car_07.pdf)
19. Судаков К.В. Нормальная физиология: Учебник для студентов медицинских вузов. М.: Медицинское информационное агентство, 2006:919. [Sudakov K.V. Normal Physiology: A textbook for medical students. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006:919. (In Russian)]
20. Fridman S. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat. Clin. Prac. Gastroenterol. Hepatol*. 2004;1(2):98–105. DOI: 10.1038/ncpgasthep0055
21. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005;2:13–20. [Pavlov Ch.S, Ivashkin V.T., Shulpecova Y.O., Zolotarevskiy V.B. Modern ideas about the pathogenesis, diagnosis and treatment of liver fibrosis. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2005;2:13–20. (In Russian)]
22. Бестаев Д.В., Каратаев Д.Е., Насонов Е.Л. Тактика ведения больных с фиброзом легких. *Клиническая медицина*. 2014;92(2):17–23. [Bestaev D.V., Karataev D.E., Nasonov E.L. Tactics of management of patients with pulmonary fibrosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(2):17–23. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-vedeniya-bolnyh-s-fibrozm-legkih/viewer>
23. Rockey D.C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005;3(2):95–107. (In Russian)]. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00445-8.

Поступила 30.10.2021

**Информация об авторах/Information about the authors**

Кац Яков Александрович (Kats Yakov Alexandrovich) — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0003-2833-8567

Пархонюк Елена Владимировна (Parkhoniuk Elena Vladimirovna) — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0001-7496-4011

Скрипцова Софья Анатольевна (Skriptsova Sofia Anatolyevna) — ассистент кафедры урологии СГМУ им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-4089-4737

# История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Симоненко В.Б.<sup>1</sup>, Абашин В.Г.<sup>2</sup>, Меркушев И.А.<sup>3</sup>

## ДВА ВИЛЛИЕ

<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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», 190121, Санкт-Петербург, Россия

*В статье приведены биографические данные и вклад в военную медицину лейб-медиков Якова Васильевича Виллие 1-го (президента Медико-хирургической академии) и Якова Васильевича Виллие 2-го (главного доктора военно-учебных заведений).*

**Ключевые слова:** *Медико-хирургическая (Военно-медицинская) академия; Виллие Я.В.; лейб-медик; военная медицина.*

**Для цитирования:** Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Меркушев И.А. Два Виллие. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):63–67.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-63-67>

**Для корреспонденции:** Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: [AVG-56@list.ru](mailto:AVG-56@list.ru)

*Simonenko V.B.<sup>1</sup>, Abashin V.G.<sup>2</sup>, Merkushev I.A.<sup>3</sup>*

## TWO VILLIERS

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

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

<sup>3</sup>National State University of Physical Culture, Sports and Health named after P.F. Lesgaft, 190121, St. Petersburg, Russia

*The article presents biographical data and the contribution to military medicine of Life Doctors Yakov Vasilyevich Willie 1<sup>st</sup> (President of the Medical and Surgical Academy) and Yakov Vasilyevich Willie 2<sup>nd</sup> (Chief Doctor of Military Educational Institutions).*

**Key words:** *Medical Surgical (Military Medical) Academy; Willie Ya.V.; Life-medic; military medicine.*

**For citation:** Simonenko V.B., Abashin V.G., Merkushev I.A. Two Villiers. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):63–67.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-63-67>

**For correspondence:** Viktor G. Abashin — e-mail: [AVG-56@list.ru](mailto:AVG-56@list.ru)

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

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

Received 26.03.2021

Иногда история открывает нам свои удивительные и порой неизвестные страницы...

Так, лейб-медик Виллие уведомляет о смерти лейб-медика Виллие...

*«Министерство Императорского двора по управлению придворной медицинской частью*

*Императорского двора управляющего придворною медицинской частью*

*10 октября 1850 г. № 282*

*Рапорт*

*Двора его императорского величества почетный лейб-медик, непременный член Военно-медицинского учебного комитета действительный статский советник Виллие 9-го сего октября умер от истощительной лихорадки вследствие долговременного глубокого рас-*

*стройства в бедренном суставе. О чем долгом имею честь донести вашей светлости.*

*Управляющий придворной медицинской частью Баронет Виллие».*

История русской военной медицины знает двух лейб-медиков Виллие: действительного статского советника Якова Васильевича Виллие 2-го и действительного тайного советника баронета Якова Васильевича Виллие 1-го, находящихся в родстве (племянник и дядя).

Иными словами, дядя сообщает о смерти племянника!

Баронет Яков Васильевич Виллие 1-й (Виллие; Джеймс Уайли; *Sir James Wylie*, 20.11.1768, Шотландия — 02.03.1854, Санкт-Петербург). Лейб-хирург Им-

ператорского двора, действительный тайный советник (1841). В 1808–1838 гг. — президент Медико-хирургической академии.

Я.В. Виллие обучался на медицинском факультете Эдинбургского университета. В 1790 г. приехал в Россию. На службе лекарем в Елецком полку обратил на себя внимание борьбой с малярией и своей оперативной деятельностью во время похода на Польшу.

В 1794 г. Я.В. Виллие получил степень доктора медицины.

В 1795 г. он оперировал камердинера и любимца Павла I графа Ивана Павловича Кутайсова. После чего, с 1799 г., был назначен лейб-хирургом Павла I. В 1801 г., будучи в этой должности, он подписал ложное свидетельство о смерти императора Павла от «апоплексического удара», скрыв его убийство табакеркой.

Впоследствии Я.В. Виллие — лейб-хирург еще двух императоров — Александра I и Николая I.

В 1814 г. английским королем Георгом III по представлению Александра I Яков Васильевич (единственный в России) был удостоен титула баронета<sup>1</sup>.

В 1806 г. Я.В. Виллие назначен главным инспектором всей медицинской части (исполнял эти обязанности вплоть до 1836 г.), а в 1808 г. — управляющим медицинской экспедицией военного департамента. Он участвовал во всех военных походах царствования Александра I, начиная от Аустерлица до взятия Парижа, в сражениях при Смоленске, Бородине, Тарутине и др. (всего в 50). Виллие всегда сопровождал Александра I (вплоть до его смерти).

Я.В. Виллие был опытным хирургом. После битвы при Прейсиш-Эйлау в 1807 г. вместе с доктором Н.В. Благовым оперировал раненного в руку Михаила Богдановича Барклая-де-Толли.

На поле Бородинского сражения Я.В. Виллие произвел до 80 операций и оказывал помощь раненному князю Петру Ивановичу Багратиону.

Он был одним из основателей первого российского медицинского журнала, который назывался «Всеобщий журнал врачебной науки» (издавался по решению конференции Медико-хирургической академии с 1811 г.), и «Военно-медицинского журнала» (с 1823 г.).

Я.В. Виллие умер 02.03.1854 г. в возрасте 85 лет и был похоронен на Волковском лютеранском кладбище в Санкт-Петербурге.

По случаю смерти Я.В. Виллие Николай I «повелел наложить на 3 дня траур всем петербургским врачам и студентам-медикам».

Основную часть своего огромного по тем временам состояния баронет Яков Васильевич Виллие завещал на устройство больницы в память великого князя Михаила Павловича, а также на стипендии и другие благотворительные дела.

«...Все движимое и недвижимое имущество продать и вырученные с него деньги, а равно капитал в банко-



*Яков Васильевич Виллие 1-й*

вых билетах разделить на десять равных частей, из которых 2/10 употребить на погребение, на устройство надгробного памятника и на дела благотворительные по усмотрению душеприказчиков, а 8/10 на устройство богоугодного заведения, которое носило бы имя Виллие».

В завещании Я.В. Виллие выразил желание, чтобы больница в память Михаила Павловича именовалась «больницей Св. Архангела Михаила, учрежденною баронетом Виллие» [1, 2].

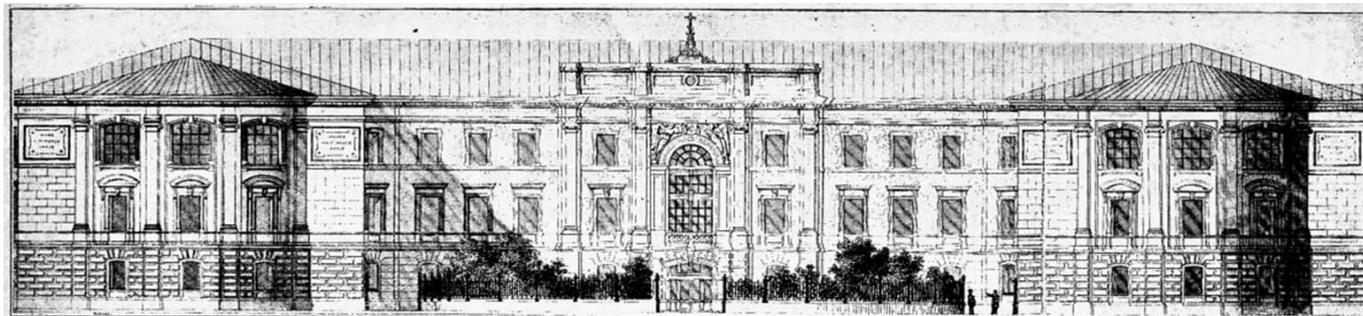
По предложению президента Медико-хирургической академии Петра Александровича Дубовицкого и с одобрения одного из душеприказчиков Я.В. Виллие главного медицинского инспектора русской армии академика Медико-хирургической академии, лейб-медика Ивана Васильевича Енохина (1791–1863) было принято решение о строительстве клинического госпиталя. На конкурс было представлено 16 проектов.

В 1857 г. был одобрен проект больницы из пяти отделений на 150 коек. В Михайловской больнице должны



*Памятник лейб-медику баронету Якову Васильевичу Виллие (скульптор Д.И. Иенсен, архитектор А.И. Штакеншнейдер, мастер-каменщик Г.А. Балушкин). Снимок сделан в 1862–1870 гг.*

<sup>1</sup> Баронет (англ. Baronet; традиционное сокращение Bart, современное Bt) — владелец наследуемого титула, выдаваемого британской короной.



*Домовая церковь Михаила Архангела при бывшей Михайловской клинической больнице баронета Виллие. Рисунок из журнала «Новый мир», 1900 г.*

были разместиться академические клиники: терапевтическая, хирургическая, акушерская, женская, детская и глазная.

Архитектором проекта и руководителем строительства стал Константин Яковлевич Соколов (1821–1890) — военный инженер, генерал-майор, академик архитектуры Императорской академии художеств. По проекту К.Я. Соколова, план здания имел форму W, по первой букве фамилии учредителя.

Михайловская больница была торжественно открыта 27.12.1873 г. в присутствии императора Александра II как «лечебное заведение для безвозмездного пользования больных обоого пола». Госпитальная двусветная «домовая церковь Михаила Архангела при Михайловской клинической больнице баронета Виллие» с хорами и звонницей была расположена на втором этаже в центре главного здания и освящена 08.11.1873 г. Церковь была приписана к храму «Божией Матери Смоленской при Императорской военно-медицинской академии».

Фасад больничного корпуса и храма был украшен аллегорическими горельефами, которые выполнил Давид Иванович Иенсен (David Jensen; 1816, Копенгаген — 1902, Санкт-Петербург). Надписи на двух горельефах *Labore et scientia* и *Arte et humanitate* означают «Трудом и знанием» и «Искусством и человечностью».

Девиз *Labore et scientia* («Трудом и знанием») украшал герб Виллие, отражая характер и деятельность Якова Васильевича [3, 4].

В 1859 г. перед главным зданием Военно-медицинской академии был установлен памятник лейб-медику баронету Якову Васильевичу Виллие.

Текст на закладной доске под памятник Я.В. Виллие гласил: «В лето от Рождества Христова 1858 в 29-й день августа месяца царствования же императора Александра Второго положена сия доска в основание памятника, сооруженного бывшему с 1808 по 1838 Президенту Императорской медико-хирургической академии, главному по армии медицинскому инспектору, лейб-медику, действительному тайному советнику баронету Якову Васильевичу Виллие в ознаменование заслуг, оказанных им по образованию врачей и устройству медицинской части в России».

В 1947 г. памятник Я.В. Виллие был перенесен в парк академии.

Главной заслугой Я.В. Виллие его современниками признавалась организация военно-врачебного дела в мирное и военное время. В частности, он регламентировал права и обязанности врачей и фельдшеров в армии, поднял их положение; при нем были составлены военная фармакопея, наставления при приеме в рекруты, введена отчетность. Во время войн он организовывал военно-временные госпитали, военно-полевые аптеки и проч.

По поводу его вмешательства в дела академии в 1808 г. Яков Алексеевич Чистович говорит: «Ошибся бы тот, кто бы подумал объяснять это вмешательство какими-либо побуждениями личного самолюбия или желанием блеснуть своей собственной опытностью» [4, 5].

О Я.В. Виллие написано много статей и исследований.

Роль Якова Васильевича Виллие 2-го в истории российской военной и придворной медицины известна значительно меньше.

Я.В. Виллие 2-й родился в 1795 (1794) г. в г. Данди (Шотландия). По окончании курса врачебных наук в 1817 г. прибыл в Россию. В службе с 02.08.1817 г. — ординатор Санкт-Петербургского военно-сухопутного



*Яков Васильевич Виллие 2-й. «Русский художественный листок». 1851, №10*

госпиталя. 07.08.1817 г. после экзамена в Медико-хирургической академии получил звание доктора медицины, 31.12.1819 г. удостоен звания доктора медицины и хирургии.

12.03.1820 г. по представлению «главного по армии медицинского инспектора» Якова Васильевича Виллие 1-го определен старшим доктором гвардейской кавалерии. В 1823 г. Я.В. Виллие 2-й был назначен смотрителем за лазаретами пехотных гвардейских полков.

16.03.1824 г. по высочайшему повелению Я.В. Виллие 2-й определен личным врачом к великой княгине Елене Павловне и зачислен «дивизионным доктором по артиллерии».

*«Канцелярия Военного министерства 18 апреля 1824 г. № 2310.*

*Комиссариатскому департаменту*

*Г. начальник Главного штаба его императорского величества сообщил мне от 12<sup>го</sup> сего апреля, что государь император высочайше повелеть соизволил:*

*1-го резервного кавалерийского корпуса старшего доктора надворного советника Виллие 2-го назначить к ея императорскому высочеству великой княгине Елене Павловне, с тем, чтобы он состоял дивизионным доктором по артиллерии и чтобы положенное по сему званию содержание производилось ему от военного ведомства.*

*Во исполнение сей монаршей воли рекомендую комиссариатскому департаменту сделать с своей стороны распоряжение на счет произвождения помянутому доктору жалованья.*

*Предписать о сем С.-Петербургской комиссии, 5 отделение уведомить.*

*Управляющий Военным министерством» [6, 7].*

С 1824 г. Я.В. Виллие 2-й сопровождал великого князя Михаила Павловича во всех походах и поездках: «Сопровождая меня во все это время, как в Турецкой и Польской кампаниях, так и во всех моих путешествиях, он исполнял всегда все обязанности свои с неутомимым усердием и с каждодневною всегда полезною обо мне заботливостию».

Участник Русско-турецкой войны 1828–1829 гг. Был в походах в Молдавии, Валахии, при осаде крепости Браилов, в Болгарии при осаде крепостей Шумла и Варна.

Участник Русско-польской войны с 10 марта по 13 ноября 1831 г. (подавления Польского восстания 1830–1831 гг.). Был в сражениях при Якоцах, Желтках и при штурме Варшавы 25 и 26 августа 1831 г.

По представлению великого князя Михаила Павловича 31.05.1834 г. действительный статский советник Я.В. Виллие 2-й назначен главным доктором военно-учебных заведений<sup>2</sup> (до 23.10.1849 г.) и 01.04.1843 г. — непременным членом Военно-медицинского ученого комитета.

07.02.1849 г. пожалован в звание почетного лейб-медика.

## Умершие.

**Действительные Статские Советники, Непременные Члены Военно-Медицинского Ученого Комитета, Доктора Медицины и Хирургии: Хановъ и Почетный Лейбъ-Медикъ Двора Его Императорскаго Величества, Виллие,**

*Военно-медицинский журнал, декабрь, 1850. С. 15*



*Памятник на могиле Я.В. Виллие 2-го. Санкт-Петербург, Смоленское лютеранское кладбище, участок № 5*

*«3 февраля 1849 года С.-Петербург*

*Его светлости князю П.М. Волконскому<sup>3</sup>*

*Указ Придворной конторе*

*Состоящего при его императорском высочестве, великом князе Михаиле Павловиче доктора медицины и хирургии, действительного статского советника Виллие 2-го повелеваем считать при Дворе нашем в звании почетного лейб-медика.*

*Николай».*

Награды: орден Св. Владимира 4-й ст. (1826); орден Св. Анны 3-й ст. (1829); орден Св. Владимира 3-й ст. «За усердное исправление своей должности и за подавание помощи раненым под неприятельским огнем» (1831); орден Св. Анны 2-й ст. (1831); орденом Св. Станислава 1-й ст. (1840); орден Св. Анны 1-й ст. (1846); серебряная медаль «За турецкую войну» 1828–1829 гг.; прусский орден Красного орла 2-й ст. (1835); командорские знаки ордена Святых Маврикия и Лазаря (1837); командорские знаки ордена Церингенского Льва 2-й ст. Великого княжества Баден (1837); орден Филиппа Великодушного 1-й ст. Великого герцогства Гессен (1843); командорский крест ордена Нидерландского Льва со звездой (1843).

Королева Великобритании Виктория в Виндзорском замке возвела Я.В. Виллие 2-го в звание кавалера (Sir James Wyllie) Соединенного Королевства Великобритании и Ирландии (1843).

<sup>2</sup> В 1831 г. главным начальником военно-учебных заведений назначен его императорское высочество великий князь Михаил Павлович.

<sup>3</sup> Петр Михайлович Волконский, генерал-фельдмаршал (1850), министр Императорского двора и уделов (1826–1852).

Я.В. Виллие 2-й скончался 09.10.1850 г. и был похоронен на Смоленском лютеранском кладбище.

*«В память  
действительного статского советника почетного  
лейб-медика*

*Якова Васильевича ВИЛЛИЕ.*

*Кавалера Великобритании и разных орденов российских и иностранных.*

*Скончался 9 октября 1850 года на 56 году от роду.*

*33 года находился в военно-медицинской службе в России из коих 26 при особе Е.И.В. в бозе почившего великого князя Михаила Павловича».*

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Колосов Г. А. Медико-хирургическая академия и ее деятели в начале XIX столетия. [Соч.] Д-ра медицины Г.А. Колосова. Санкт-Петербург: Лит.-мед. журнал д-ра Окса, 1914. 46 с. 25 см. (Литературно-медицинский журнал доктора Окса; 1914, № 1). [Kolosov G.A. Medico-surgical of the XIX century and its beginning, the academy of figures of the century. [Op.] Doctor of Medicine A. Kolosova. St. Petersburg: Lit.-med. zhurnal d-va Dengi, 1914. 46 p.; 25 cm. (Literary and medical journal Dengi doktora; 1914, No. 1). (In Russian)]
2. Ивановский Н.П. (ред.). История Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет, 1798–1898. СПб. 1898:1186. [Ivanovsky N.P. (ed.). Military history of the Imperial-Medical (former Medical-surgical) Academy of the Russian Priesthood, 1798–1898. St. Petersburg. 1898:1186. (In Russian)]
3. Васильев К.Б. Единственный русский баронет. *Журнал «История Петербурга»*. 2014;1:86–91. [Vasiliev K.B. The only Russian Baron. *Journal «The History of St. Petersburg»*. 2014;1:86–91. (In Russian)]
4. Энциклопедия Санкт-Петербурга. Виллие Я.В. [The Encyclopedia of St. Petersburg and the Village. (In Russian)]. URL: <http://encspb.ru/object/2855706811?lc=ru>
5. Чистович Я.А. Памятник доктору медицины и хирургии, действительному тайному советнику, баронету Якову Васильевичу Виллие. [Соч.] Проф. Я. Чистовича. Санкт-Петербург: тип. Я. Трея, 1860. [2], 96 с., 1 л. фронт. (портр.). [Chistovich Ya.A. Doctor of Medicine of Surgery and Monuments, adviser to the secret real, Willie baronet Yakov Vasilyevich. [Op.] Prof. To. Chistovich. Saint-Petersburg: tip. To. Treey, 1860. [2], 96 p., 1. l. front. (portr.). (In Russian)]
6. Розенберг О. фон и Чистович Я.А. Яков Васильевич Виллие, баронет, лейб-медик. Предание о его происхождении; Сахаров В.С. Рассказы из жизни Я.В. Виллие. Русская старина. 1876. Май. Июнь. Июль. Август. Том XVI. СПб., 1876 г. с. 712–718; 194–200. [About Rosenberg. Ya. chistovich I. von. A. Willie Yakov Vasilyevich, baron, leib-medik. Legends about its origin; V. composer Lev Sakharova.Dene. Or a real-life story.Dene. Willie. Stari Russian. 1876. May. June's. July. August. XVI Volumes. St. Petersburg, 1876. dene. 712–718; 194–200. (In Russian)]
7. РГВИА, ф. 396, оп. 2, д. 866, л. 1. [RGVIA, f. 396, op. 2, d. 866, from lat. 1. (In Russian)].

Поступила 26.03.2021

#### Информация об авторах/Information about the authors

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

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка  
Меркушев Игорь Александрович (Merkushev Igor A.) — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры профилактической медицины и основ здоровья НГУ им. П.Ф. Лесгафта

© КНОПОВ М.Ш., 2022

**Кнопов М.Ш.**

## НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА ЦЕНТРАЛЬНОГО ИНСТИТУТА УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

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

*В статье представлены материалы по научно-исследовательской работе Центрального института усовершенствования врачей в годы Великой Отечественной войны. Особо подчеркивается, что ученые института своей научно-исследовательской и учебно-методической деятельностью внесли достойную лепту в общее дело, приближая день Великой Победы.*

**Ключевые слова:** научно-исследовательская работа; Великая Отечественная война.

**Для цитирования:** Кнопов М.Ш. Научно-исследовательская работа Центрального института усовершенствования врачей в годы Великой Отечественной войны. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):68–73.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-68-73>

**Для корреспонденции:** Кнопов Михаил Шмулевич — e-mail: [knopov29@mail.ru](mailto:knopov29@mail.ru)

**Кнопов М.Sh.**

## RESEARCH WORK OF THE CENTRAL INSTITUTE OF ADVANCED TRAINING OF DOCTORS DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR

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

*The article presents materials on the research work of the Central Institute of Advanced Training of Doctors during the Great Patriotic War. It is emphasized that the scientists of the Institute, through their scientific and methodological activities, have made a worthy contribution to the common cause, bringing the day of the Great Victory closer.*

**Keywords:** research work; the Great Patriotic War.

**For citation:** Knopov M.Sh. Research work of the Central Institute of Advanced Training of Doctors during the Great Patriotic War. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):68–73.

78–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-68-73>

**For correspondence:** Mikhail Sh. Knopov — e-mail: [knopov29@mail.ru](mailto:knopov29@mail.ru)

Received 24.10.2021

В решение сложных и ответственных задач, вставших перед медицинской службой Вооруженных Сил СССР и здравоохранением страны в годы Великой Отечественной войны, значительный вклад внесла отечественная медицинская наука. Весьма примечательно, что в личном составе медицинской службы Красной Армии насчитывалось 4 академика, 22 заслуженных деятеля науки, 275 профессоров, 308 докторов медицинских наук, 558 доцентов, около 2000 кандидатов медицинских наук, причем большая часть их работала непосредственно в действующей армии.

Формы организации научной деятельности ученых в интересах фронта были различными. Прежде всего, необходимо отметить следующую из них. Это объединение усилий ученых-медиков страны в работе ученых медицинских советов при начальнике Главного военно-санитарного управления (ГВСУ) Красной Армии и начальнике Медико-санитарного управления Военно-Морского Флота, а также ученого медицинского и госпитального советов Наркомздрава СССР. На пленумах этих авторитетных научных органов рассматривались наиболее важные проблемы лечебно-эвакуационного, санитарно-гигиенического и противоэпидемического обеспечения, обсуждались новые методы лечения раненых, итоги деятельности медицинской службы за тот или иной период

войны, ее новые задачи и др. Деятельность упомянутых советов не ограничивалась только созывом и проведением пленумов. Активная работа в различных областях медицины велась также и в соответствующих секциях этих советов. Сосредоточив в своем составе ведущих ученых — представителей всех основных отраслей здравоохранения, советы своей деятельностью способствовали разработке, апробации и внедрению в практику новейших достижений медицинской науки.

Годы Великой Отечественной войны насыщены фактами, свидетельствующими об активном участии ученых Центрального института усовершенствования врачей — ЦИУВ (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования) в научных исследованиях, направленных на развитие системы, способов и средств медицинского обеспечения Вооруженных Сил СССР в условиях боевых действий. И хотя формы организации научной деятельности ученых ЦИУВ в эти годы нередко определялись складывающейся обстановкой на театрах военных действий, уровень этой работы оставался неизменно высоким, а результаты исследований быстро становились достоянием всех военных врачей.

В годы, предшествовавшие Великой Отечественной войне, многие сотрудники института принимали активное участие в разработке проблем ведущих отраслей



*Н.Н. Бурденко*



*М.С. Вовси*



*Т.Е. Болдырев*



*Ф.Г. Кротков*

военной медицины: военно-полевой хирургии, военно-полевой терапии, военной гигиены, военной эпидемиологии и др. В ЦИУВ функционировал факультет санитарной обороны, тематика научно-исследовательской работы которого была тесно увязана с проблемами военного здравоохранения. На других кафедрах института также трудилось немало видных ученых, внесших большой вклад в разработку указанных проблем.

Исследования Николая Ниловича Бурденко (заведующего кафедрой нейрохирургии ЦИУВ), Мирона Семеновича Вовси (заведующего 1-й кафедрой терапии ЦИУВ), Валентины Валентиновны Гориневской (заведующей кафедрой травматологии и военно-полевой хирургии ЦИУВ) и многих других сотрудников института, посвященных проблемам лечения огнестрельных ран, раневых осложнений, шока, разработки методов диагностики и лечения заболеваний у раненых, переливания крови в полевых условиях, сыграли важную роль в подготовке медицинской службы Красной Армии к работе в условиях боевых действий. Они явились весомым вкладом в создание единой военно-полевой медицинской доктрины, уже тогда содержащей принципиально новые положения об организации медицинской помощи и лечения раненых на войне.

Результаты научных исследований ученых Центрального института усовершенствования врачей по упомянутым проблемам подверглись суровой проверке во время боев в районе озера Хасан (29.07–11.08.1938), на реке Халхин-Гол (11.05–16.09.1939) и в Советско-финляндской войне (30.11.1939–13.03.1940). И хотя эти события были локальными военными конфликтами, все же по масштабу участия новых родов войск они были первыми сражениями со времен иностранной интервенции и гражданской войны. В ходе их Красная Армия приобрела ценный боевой опыт. В еще большей степени следует признать полезным опыт, которым обогатилась в этот период военно-медицинская служба. Тогда многие ученые ЦИУВ выезжали в длительные командировки на места боев, трудились в полевых госпиталях, а вся научная и учебная деятельность института была подчинена интересам военного времени. Об этом свидетельствуют не только тематика научных публикаций сотрудников института

за указанные годы, но и многочисленные приказы директора ЦИУВ В.П. Лебедевой, отмечающие работу сотрудников института во фронтовых медицинских учреждениях и эвакогоспиталях.

Хасанские события стали первым испытанием на прочность практических установок молодой советской военно-полевой хирургии. Опыт врачей во время боев у озера Хасан привлек внимание широкой медицинской общественности, в том числе ученых Центрального института усовершенствования врачей, к проблемам патологии военного времени и организации хирургической помощи на войне.

На Халхин-Голе система оказания хирургической помощи продолжала совершенствоваться. Уже в начале июня 1939 г. в район боевых действий прибыла бригада санитарного управления Красной Армии для оказания помощи войсковой медицинской службе. В ее состав входили видные представители отечественной медицинской науки: ученые Центрального института усовершенствования врачей А.А. Вишневский, Н.Н. Приоров, В.В. Гориневская, А.А. Багдасаров и др. Благодаря их работе качественная сторона оказания хирургической помощи значительно улучшилась.

Еще более сложным испытанием для здравоохранения страны стала Советско-финляндская война 1939–1940 гг. Она позволила более широко и всесторонне, чем во время предшествующих боевых действий на Хасане и Халхин-Голе, проверить, в какой мере организация медицинского обеспечения войск соответствует условиям современной войны. В период этого вооруженного конфликта профессор ЦИУВ В.В. Гориневская оперировала в госпиталях 7-й армии. Командование армии высоко оценило ее организаторскую и лечебную деятельность.

В эти годы накапливался и проверялся неоценимый опыт научных разработок, который вскоре будет так необходим для нашей победы в Великой Отечественной войне. Приведем лишь один пример, связанный с разработкой профессором А.В. Вишневским методов борьбы с шоком. Травматический шок — постоянный и жестокий спутник всех войн. Предложенный А.В. Вишневским метод вагосимпатической блокады при проникаю-

*А.П. Фрумкин**В.В. Гориневская**Е.И. Смирнов**Б.Е. Вотчал*

щих ранениях грудной клетки обеспечил спасение жизни и скорое выздоровление огромного количества раненых бойцов Красной Армии.

Об актуальности выполняемой в институте научно-исследовательской работы красноречиво свидетельствует и такой факт. 20 июня 1941 г., то есть за два дня до нападения фашистской Германии на нашу страну, Валентина Валентиновна Гориневская выступила с большим докладом на научной конференции ЦИУВ «Открытые переломы конечностей в свете современных методов лечения», в котором изложила весь накопленный к тому времени опыт военной медицины, в том числе и личный. Материалы конференции не остались достоянием только ее участников; учитывая важность материалов для широкой аудитории военных врачей, журнал «Хирургия» напечатал доклад В.В. Гориневской полностью и со всем иллюстративным материалом.

Таким образом, можно считать, что ученые института еще в предвоенные годы внесли определенный вклад в научную разработку военно-медицинской доктрины, что позволило впоследствии в ходе Великой Отечественной войны относительно быстро завершить организацию системы этапного лечения с эвакуацией по назначению, которая впервые в истории отечественной военной медицины предусматривала широкую специализацию медицинской помощи и максимальное ее приближение к войскам. В период Великой Отечественной войны специализированная медицинская помощь оказывалась уже в армейских полевых госпиталях.

Руководство и организация научных исследований с первых месяцев войны осуществлялись, как уже упоминалось, объединенными усилиями ученого медицинского совета при начальнике Главного военно-санитарного управления Красной Армии и начальнике Медико-санитарного управления Военно-Морского Флота, а также ученого медицинского и госпитального советов Наркомздрава СССР. Быстрому объединению этих авторитетных органов способствовала выдвинутая еще в довоенные годы начальником ГВСУ Красной Армии Е.И. Смирновым концепция совместных усилий военных и гражданских медиков в условиях боевых действий.

Заслуживает особого упоминания деятельность ученого медицинского совета (УМС) при начальнике Главного военно-санитарного управления Красной Армии, который был учрежден приказом Наркома обороны СССР №231 от 26 июля 1940 г. В его состав входили видные ученые и организаторы военного и гражданского здравоохранения, в том числе ряд крупных ученых ЦИУВ: Н.Н. Бурденко, Т.Е. Болдырев, Н.И. Гращенков, Ф.Г. Кротков, Е.И. Смирнов и др.

За годы войны было проведено четыре пленума ученого медицинского совета. 27–28 июня 1941 г. состоялся 4-й пленум, который рассмотрел и одобрил «Указания по военно-полевой хирургии», написанные под руководством Н.Н. Бурденко, а также «Рекомендации по профилактическому и лечебному применению стрептоцида и сульфидина при огнестрельных ранениях».

С 26 по 28 февраля 1942 г. проходил 5-й пленум УМС, на котором были подведены итоги работы медицинской службы за 7 месяцев войны. Основное внимание уделялось лечебно-эвакуационному обеспечению действующей армии. Детально обсуждались вопросы первичной обработки ран, переливания крови, транспортной иммобилизации, сортировки раненых, диагностики и лечения анаэробных инфекций, отморожений, а также организационные проблемы военно-полевой хирургии. Было подчеркнуто, что оказание специализированной медицинской помощи пострадавшим является системой, без реализации которой не могут быть в полной мере решены задачи медицинской службы. Большое место в работе пленума занимали вопросы оказания терапевтической помощи.

Ряд актуальных проблем был рассмотрен на 6-м пленуме УМС, состоявшемся 26–30 августа 1942 г. С докладами по различным вопросам выступили и сотрудники ЦИУВ Е.И. Смирнов («Итоги годовой работы и дальнейшие задачи санитарной службы Красной Армии в Великой Отечественной войне»), Н.Н. Бурденко, А.А. Вишневский и др. («Шок и его лечение»), В.В. Гориневская и др. («Диагностика и лечение ранений периферической нервной системы»), С.С. Юдин («Лечение огнестрельных переломов») и др.



*А.И. Арутюнов*



*Л.В. Громашевский*



*П.И. Егоров*



*С.С. Юдин*

На 7-м пленуме УМС (26–30 апреля 1943 г.) в основном обсуждались вопросы восстановительной хирургии, диагностики и лечения ранений суставов, нефритов военного времени, пневмоний у раненых. Выступающие (Н.Н. Бурденко, А.А. Вишневский, М.С. Вовси, Е.И. Смирнов и др.) подчеркивали, что одной из актуальнейших проблем в длительной войне является пополнение армии людскими ресурсами. Весьма своевременным представлялось обсуждение мероприятий, направленных на сокращение сроков лечения раненых и увеличение числа возвращающихся в строй. В связи с этим становится понятным то большое значение, которое придавалось отработке единых принципов восстановительной хирургии.

Без преувеличения можно сказать, что в течение всей войны осуществлялась непрерывная учеба врачей, в которой значительная роль принадлежала главным медицинским специалистам фронтов и армий (главным хирургам и главным терапевтам фронтов, главным эпидемиологам фронтов, армейским хирургам, терапевтам и эпидемиологам), среди которых было немало сотрудников ЦИУВ. Они не только консультировали, но и обучали, организовывали оказание медицинской помощи раненым и больным в различных условиях боевой обстановки. Более того, главные медицинские специалисты даже на фронте находили время и силы сочетать свою организаторскую и практическую деятельность с большой научной работой. Несмотря на огромную загруженность практической работой, они руководили научными исследованиями своих подчиненных. Под их руководством в годы войны военные врачи подготовили ряд диссертаций, монографий и публикаций.

Следует с благодарностью и признательностью вспомнить выдающихся ученых-сотрудников Центрального института усовершенствования врачей, находившихся в годы Великой Отечественной войны на руководящих военно-врачебных должностях. Вот имена некоторых из них: Бурденко Николай Нилович — главный хирург Красной Армии, в 1937–1946 гг. руководил кафедрой нейрохирургии ЦИУВ, Вовси Мирон Семенович — главный терапевт Красной Армии, в 1935–1960 гг.

возглавлял 1-ю кафедру терапии ЦИУВ, Болдырев Тихон Ефимович — главный эпидемиолог Красной Армии, в 1956–1958 гг. заведовал кафедрой эпидемиологии ЦИУВ, Фрумкин Анатолий Павлович — главный уролог Красной Армии, в 1946–1962 гг. возглавлял кафедру урологии ЦИУВ, Кротков Федор Григорьевич — главный гигиенист Красной Армии, в 1957–1983 гг. руководил кафедрой радиационной гигиены ЦИУВ, а затем был профессором этой кафедры, Гориневская Валентина Валентиновна — главный травматолог Красной Армии, в 1944–1953 гг. возглавляла кафедру травматологии и военно-полевой хирургии ЦИУВ, Смирнов Ефим Иванович — начальник Главного военно-санитарного управления Красной Армии, в 1941–1946 гг. возглавлял кафедру организации и тактики санитарной службы ЦИУВ, Арутюнов Александр Иванович — главный хирург Северо-Кавказского и 3-го Украинского фронтов, в 1965–1975 гг. заведовал кафедрой нейрохирургии ЦИУВ, Вотчал Борис Евгеньевич — главный терапевт Волховского фронта, в 1952–1971 гг. руководил 2-й кафедрой терапии ЦИУВ, впоследствии переименованной в кафедру клинической фармакологии ЦИУВ, Егоров Петр Иванович — главный терапевт Западного и Ленинградского фронтов, в 1953–1964 гг. возглавлял 4-ю кафедру терапии ЦИУВ, Громашевский Лев Васильевич — главный эпидемиолог Закавказского фронта, в 1931–1948 гг. заведовал кафедрой эпидемиологии ЦИУВ, Руднев Георгий Павлович — армейский эпидемиолог 19-й ударной армии Западного фронта, в 1944–1970 гг. руководил кафедрой инфекционных болезней ЦИУВ, Приоров Николай Николаевич — главный хирург эвакогоспиталей Наркомздрава СССР, в 1931–1960 гг. возглавлял кафедру травматологии и ортопедии ЦИУВ и многие другие.

Существенный вклад в развитие военно-медицинской науки в годы Великой Отечественной войны внесли и те ученые ЦИУВ, которые не были на фронте, а работали на кафедрах института и в эвакогоспиталях, ибо исследования, которые они проводили в те годы, имели выраженную военно-медицинскую направленность. Большое значение имели научные исследования, выполненные в годы войны под руководством М.И. Авер-

*Г.П. Руднев**А.А. Багдасаров*

баха (кафедра офтальмологии), А.А. Багдасарова (курс переливания крови), А.В. Вишневого (2-я кафедра хирургии), Л.В. Громашевского (кафедра эпидемиологии), М.И. Певзнера (2-я кафедра лечебного питания), П.Д. Соловьева и А.Д. Очкина (1-я кафедра хирургии), И.Л. Тагера (кафедра рентгенологии), В.К. Трутнева (кафедра оториноларингологии), С.С. Юдина (4-я кафедра хирургии) и ряда других.

В соответствии с решением объединенного пленума ученых медицинских советов Наркомздравов СССР и РСФСР от 30 ноября 1942 г. ученый совет ЦИУВ принимает меры к более широкому использованию эвакуогоспиталей в качестве базы для проведения научно-исследовательской работы и внедрения ее результатов в практику. Руководство института регулярно командует в областные центры профессоров и преподавателей кафедр на различные научно-практические конференции с докладами. Кроме того, большие возможности для быстрого внедрения в практику результатов научно-исследовательской работы имелись и в самом институте непосредственно на кафедрах и базах. Для примера сошлемся на заметку в газете «Красная Звезда» (№ 234 от 1 октября 1944 г.) «Усовершенствование военных врачей», в которой сообщается, что «...при ЦИУВ Наркомздрава СССР организован военный факультет, на котором обучают хирургов, нейрохирургов, терапевтов, окулистов, оториноларингологов, эпидемиологов и других специалистов, прибывших с фронта; на военном факультете имеются кафедры военно-полевой хирургии, военно-полевой терапии, организации и тактики медицинской службы, военной гигиены, военной эпидемиологии, авиационной медицины. Занятия ведут крупнейшие ученые — Н.Н. Бурденко, А.В. Вишневский, В.Р. Брайцев, Н.Н. Приоров, Р.А. Лурия, С.А. Рейнберг, Г.Н. Сперанский и др.; практические занятия слушателей проводятся в условиях, приближенных к боевым; в октябре состоялся первый выпуск слушателей».

В тяжелейших условиях войны в полевых госпиталях сотрудники института постоянно вели серьезные научные исследования. Медицинская наука в эти годы тоже работала на победу. Настольным руководством для

врачей военного времени служили такие труды ученых ЦИУВ, как «Наш метод лечения ран», «Шок как нейротрофический синдром» профессора А.В. Вишневого, «Местная анестезия при огнестрельных ранениях живота в войсковом районе» профессора В.И. Пшеничникова, «Ампутации и протезы» профессора Н.Н. Приорова, «Узловые вопросы нейрохирургии» академика Н.Н. Бурденко, «Огнестрельные ранения кровеносных сосудов» профессора В.Р. Брайцева, «Местное обезболивание и лечение ран» профессора А.А. Вишневого, «Особенности обслуживания челюстных раненых в современной войне» профессора Н.М. Михельсона, «Военная травма мочевой системы» профессора А.П. Фрумкина, «Война и туберкулез» профессора А.Е. Рабухина, «Особенности течения внутренних заболеваний в военное время» профессора М.С. Вовси, «Организация помощи инвалидам Отечественной войны» профессора А.Д. Очкина и др.

Сотрудники института были активными авторами многих медицинских журналов, сохранивших свою деятельность в период Великой Отечественной войны. Так, например, на страницах журнала «Хирургия» за 1941–1945 гг. постоянно находим статьи сотрудников ЦИУВ, которые лично или в соавторстве с врачами «N-ских госпиталей» делятся опытом лечения раненых и больных воинов. Среди наиболее активных авторов встречаем имена В.Р. Брайцева, Г.А. Рейнберга, Н.М. Михельсона, А.Э. Рауэра, А.Д. Очкина, А.Г. Верлоцкого, Б.В. Огнева, В.В. Гориневской и других.

Для изучения наиболее важных медицинских проблем военного времени создавались специальные научные бригады, работавшие на ряде фронтов. Так, в частности, в период войны работала специальная фронтовая группа по изучению огнестрельных переломов бедра (бригада С.С. Юдина). Результаты исследований, проведенных этой группой, нашли свое отражение в практике хирургической работы на этапах медицинской эвакуации в ходе третьего периода войны.

Результаты исследовательских работ военных медиков широко обсуждались на различных медицинских конференциях и совещаниях. Ученые института — постоянные участники областных и городских конференций в эвакуогоспиталях и научных обществах. Так, например, научная конференция хирургов госпиталей Мосгорздравотдела в феврале 1942 г. была целиком посвящена обсуждению доклада проф. А.Э. Рауэра о лечении инфицированных ран лица, а активным оппонентом выступил другой сотрудник ЦИУВ профессор Б.В. Огнев. Результаты наиболее важных научных работ оформлялись в виде указаний, инструкций, наставлений или других документов и публиковались в журналах, чаще в «Военно-медицинском журнале», который до 1944 г. издавался под названием «Военно-санитарное дело».

Научно-исследовательская работа сотрудников Центрального института усовершенствования врачей нашла отражение и в таком фундаментальном труде, как «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». 26 марта 1946 г. Совет Министров СССР принял постановление «О научной разработ-

ке и обобщении опыта советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Этим документом на Министерство здравоохранения СССР и Главное военно-медицинское управление Вооруженных Сил СССР возлагалась обязанность организовать научную разработку материалов, отражающих опыт советских врачей, накопленный за годы войны. В основу исследования был положен анализ архивных документов Военно-медицинского музея Министерства обороны СССР. Большая научная работа в 1957 г. завершилась изданием уникального 35-томного труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», не имеющего аналогов в мировой литературе. Среди авторов и редакторов этого издания — сотрудники ЦИУВ в годы войны Н.Н. Бурденко, Т.Е. Болдырев, М.С. Вовси, Б.Е. Вотчал, П.И. Егоров, Ф.Г. Кротков, Р.А. Лурия, М.И. Певзнер, Н.Н. Приоров, А.П. Фрумкин, Г.П. Шульцев.

Важным свидетельством высокого научного авторитета ЦИУВ тех лет является избрание большой группы

ученых института в первый состав Академии медицинских наук СССР, учрежденной Постановлением Совета Народных Комиссаров СССР от 30 июня 1944 г.

В заключение следует подчеркнуть, что ученые Центрального института усовершенствования врачей своей научно-исследовательской и учебно-методической деятельностью внесли достойную лепту в общее дело, приближая день Великой Победы. И весь этот героический труд сложно осветить в небольшой статье, а тем более назвать всех сотрудников института поименно, кто самоотверженно трудился на фронте и в тылу. От всех живущих ныне низкий поклон им за все, что они сделали в тяжелые годы войны.

Поступила 24.10.2021

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

Кнопов Михаил Шмулевич (Knopov Mikhail Sh.) — д-р мед. наук, профессор кафедры медицины катастроф ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

**Крюков Е.В.<sup>1</sup>, Абашин В.Г.<sup>2</sup>, Симоненко В.Б.<sup>3</sup>, Дулин П.А.<sup>3</sup>****ИСТОРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ФОНДОВ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИБЛИОТЕКИ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

*В статье представлены данные о формировании первых фондов библиотеки медико-хирургических училищ и Медико-хирургической академии. Представлен некоторый список первых книг библиотеки и динамика развития ее фондов.*

**Ключевые слова:** фундаментальная библиотека; Медико-хирургическая академия; Военно-медицинская академия; фонды библиотеки.

**Для цитирования:** Крюков Е.В., Абашин В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А. История формирования фондов фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):74–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-74-80>

**Для корреспонденции:** Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: [AVG-56@list.ru](mailto:AVG-56@list.ru)

**Kryukov E.V.<sup>1</sup>, Abashin V.G.<sup>2</sup>, Simonenko V.B.<sup>3</sup>, Dulin P.A.<sup>3</sup>****THE HISTORY OF THE FORMATION OF THE FUNDS OF THE FUNDAMENTAL LIBRARY MILITARY MEDICAL ACADEMY**<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup>Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defence of the Russia, 107014, Moscow, Russia<sup>3</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of the Russia, 107392, Moscow, Russia

*The article presents data on the formation of the first funds of the library of medical and surgical schools and the Medical and Surgical Academy. A list of the first books of the library and the dynamics of the development of its collections is presented.*

**Keywords:** fundamental library; Medical and Surgical Academy; Military Medical Academy; library funds.

**For citation:** Kryukov E.V., Abashin V.G., Simonenko V.B., Dulin P.A. The history of the formation of the funds of the fundamental library Military Medical Academy. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):74–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-74-80>

**For correspondence:** Abashin Viktor Grigoryevich — e-mail: [AVG-56@list.ru](mailto:AVG-56@list.ru)

Received 27.05.2021

Библиотека (греч. βιβλίον — книга,θήκη — хранилище) — учреждение, собирающее и осуществляющее хранение произведений печати и письменности для общественного пользования.

«Философия библиотеки заключается в сохранении и передаче культурного наследия и духовной памяти человечества, а идеология связана с практической деятельностью».

Библиотека Медико-хирургической академии — фундаментальная библиотека Военно-медицинской академии — была создана на базе первой в России публичной медицинской библиотеки Медицинской коллегии, открытой в 1756 г. ее директором Павлом Захаровичем Кондоиди.

Из истории. Первой медицинской библиотекой в России принято считать библиотеку Аптекарской палаты, созданной в Москве в 1620 г., и далее Аптекарского приказа, существовавшего в 1632–1721 гг. Фонд библиотеки, служивший обучению лекарей и аптекарей, состоял из переводов иностранных медицинских книг: «Анатомия Везалия» — «О строении человеческого тела, в семи

книгах» («De humani corporis fabrica libri septem», 1543); фармакопеи, лечебников, травников и др.

Вместе с фондами Готторпской библиотеки (библиотека герцогов Голштинских<sup>1</sup>) и библиотеки курляндских герцогов<sup>2</sup>, в свою очередь они составили медицинскую часть библиотеки Академии наук, созданной в 1714 г. по указу Петра I («Летний дворец Петра», СПб.):

«21. Библиотеки.

1. Императорская библиотека при Императорской Академии наук.

Часть вторая библиотеки:

19. Класс книг медицинских, анатомических, хирургических, аптекарских и химических» [1].

С момента создания при генеральных госпиталях госпитальных школ там стали создаваться свои небольшие библиотеки. Первыми книгами и диссертациями для

<sup>1</sup> Готторпская библиотека была подарена Петру I герцогом Голштинским.

<sup>2</sup> Была вывезена в Петербург из Митавы после занятия ее русскими войсками (1705 г.).



**Анатомический атлас Готфрида Бидлоо. Bidloo Gottfried. Opera omnia anatomico-chirurgica, Lugduni Batavorum, 1715**



**Портрет со скальпелем в виде нового Везалия работы Жерара де Лересса, гравированный Авраамом Блотелингом, фронтиспис анатомического атласа**

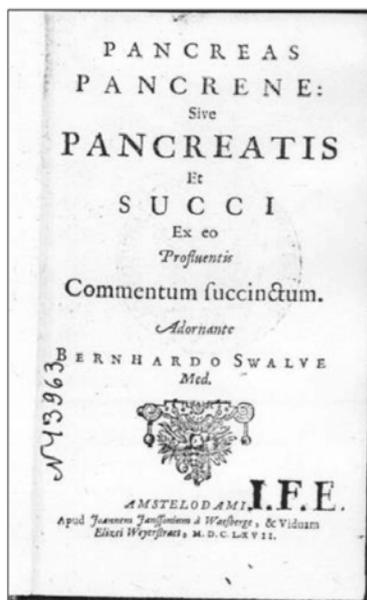
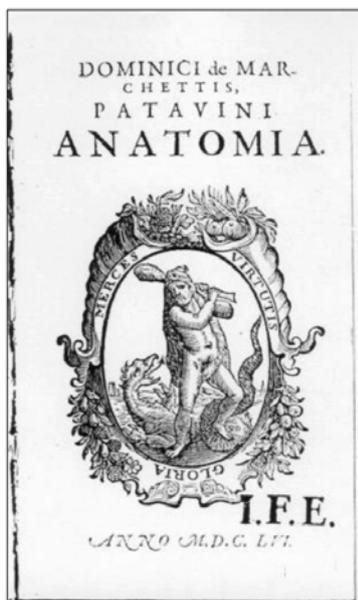
обеспечения учебного процесса были в основном привезенные из Европы. Среди них: «Анатомический атлас» Готфрида Бидлоо (Bidloo Gottfried. *Exercitationum anatomico-chirurgicarum, Lugduni Batavorum*, 1708). Атлас был привезен в Москву в Госпитальную школу его племянником Николаем Бидлоо. Экземпляры «Атласа» Г. Бидлоо находятся в библиотеке Академии наук (СПб.); музее кафедры нормальной анатомии ВМА им. С.М. Кирова (СПб.).

«Godefridi Bidloo, Medicinae Doctoris et Chirurgi, *Anatomia Humani Corporis: Centum et quinque Tabvlis Per artificiosiss. G. De Laresse ad vivum delineatis, Demonstrata, Veterum Recentiorumque Inventis*

*explicata plurimisque, hactenus non detectis, Illustrata. Amsterdam, 1685 [Cicognara, 295]».*

Готфрид Бидлоо (Gottfried Bidloo, 1649–1713) — голландский анатом, хирург, поэт. С 1670 г. ученик Фредерика Рюйша (F. Ruysch, 1638–1731). Диссертацию на степень доктора медицины и хирургии защитил в университете города Франкера во Фрисланде (1682). С 1688 г. преподавал анатомию и хирургию в Гааге.

В 1685 г. в Амстердаме Г. Бидлоо опубликовал свой знаменитый анатомический атлас «*Anatomia humani corporis*», в котором помещено 105 рисунков (в том числе и микроскопические изображения), выполненных амстердамским художником и гравером Жераром де



**Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре Н. Бидлоо из библиотеки Иоганна Фридриха Эразмуса**

Лерессом с натуры по препаратам автора. Этот атлас использовался как учебное пособие в Московской и Санкт-Петербургских госпитальных школах.

«Анатомические таблицы» («Anatomische Tabellen») врача Иоганна-Адама Кульма (1689–1745).

Учебник хирургии Лоренца Гейстера (Heister Lorenz, 19.09.1683–18.04.1758). *Compendium anatomicum. Sumtibus Iod. Guil. Kohlesii Acad. typogr. et Georg Christoph Weberi Bibliop. Norimb* (1727).

Блументрост Иоган Деодат (Иван Лаврентьевич) «Pulsuum theoria et praxen examinata» («Теория и практика пульса»). Докторская диссертация, Галле, 1702, 29 + 7 нумер. с. Место хранения: фундаментальная библиотека ВМА. Шифр 4 4/8 57; 4 1/7 360.

Блументрост Лаврентий Лаврентьевич «De secretione animalium» («О выделениях животных»). Докторская диссертация, Лейден, 1713, III + 32 с. Место хранения: фундаментальная библиотека ВМА. Шифр 4 2/5 14; 4 5/6 76.

Собственные библиотеки имели многие практикующие врачи и преподаватели [2, 3].

21.03.1754 г. Сенат утвердил предложение П.З. Кондоиди о создании в Санкт-Петербурге публичной медицинской библиотеки «для общего просвещения обретающихся в столичных городах докторов, лекарей и аптекарей» [ЦГИАЛ, ф. 1294, оп. I, св. 14, д. 1].

Библиотека «для лекарей, аптекарей и их гезелей» была основана в 1755 г. В основу ее фондов легла огромная коллекция книг самого П.З. Кондоиди<sup>3</sup> и книги Медицинской канцелярии (существовавшей в 1721–1763 гг.). Библиотека была открыта для посещений в среду и субботу от трех до шести часов пополудни. Ею могли пользоваться и преподаватели, и ученики госпитальных школ Санкт-Петербурга. 06.01.1756 г. при библиотеке Медицинской канцелярии был открыт читальный зал.

В 1794 г. ученый секретарь Медицинской коллегии Иван Иванович Виенн составил каталог библиотеки.

Виенн Иван Иванович (Vienn). В службе с 1765 г. Статский советник, доктор медицины. Почетный член и ученый секретарь Медицинской коллегии. Редактор первого издания «Записок русских врачей» в 1805 г.

«Возвратившись из заграницы 20-го октября 1786 года, профессор Тереховский представил между прочим медицинской коллегии «Описание парижской хирургической школы с рисунками Гондоана» (Жак Гондуэн де Фольвиль, Jacques Gondouin de Folleville<sup>4</sup>) и ему выдано за это 35 рублей. Описание и рисунки переданы потом в библиотеку медицинской коллегии (см. Дела мед. коллегии 1796 года, кн. 484)» [2, 3].

В 1796 г. библиотека коллегии состояла из 2583 экземпляров, или 4786 томов. В этом же году по инициативе нового директора коллегии барона А.И. Васильева она

была перемещена в Сухопутный и Адмиралтейский госпитали для пользования преподавателей и учеников медико-хирургических училищ и «расположена будучи по частям медицины». Для ее создания из библиотеки Медицинской коллегии были выделены сначала дублеты<sup>5</sup>, а потом и книги, имеющиеся в одном экземпляре, но более нужные для училищ, чем для коллегии [2, 3].

Деятельность Медицинской коллегии, учебная и научная деятельность медико-хирургических училищ потребовала открытия в 1796 г. собственной типографии на Аптекарском острове.

### Библиотека Медико-хирургической академии. Формирование фондов

При создании Медико-хирургической академии первая библиотека была организована (открыта) в центральной части главного академического здания на Морской ул. (ныне ул. Академика Лебедева).

В основу библиотеки легли собрания книг многих библиотек.

В 1798 г. в Петербург переведена «библиотека Залуского» (Залуского). Часть книг (4560 экземпляров, или 4970 томов) в 1798 г. была передана в библиотеку академии.

«Библиотека Залуских» (польск. Biblioteka Załuskich) — первая общедоступная библиотека в Речи Посполитой, одна из первых в Европе, с 1774 г. — одна из первых национальных библиотек мира. Занимала здание дворца Даниловичей в Варшаве. После подавления в 1794 г. восстания под руководством Тадеуша Костюшко и взятия Варшавы А.В. Суворовым библиотека, составлявшая 400 000 томов, была объявлена собственностью русского правительства и в качестве военного трофея перевезена П.Г. Дивовым в Петербург, где послужила основой Императорской публичной библиотеки.

В 1799 г. Павел I приобрел медицинскую библиотеку у наследников (дочери) лейб-медика Карла Федоровича Крузе (нем. Karl Friedrich Kruse, 1727–1799) — русского врача немецкого происхождения, профессора. В составе библиотеки проф. К.Ф. Крузе Павел I приобрел архив Германа Бургаве. В 1800 г. в библиотеку поступили 811 книг, или 1079 томов, манускрипты, письма и медицинские заключения из библиотеки Г. Бургаве. Наиболее вероятно, это был архив тестя проф. К.Ф. Крузе доктора медицины, лейб-медика Германа Каау-Бургаве (Hermann Kaau-Boerhaave, 1705, Гаага — 1751, Санкт-Петербург), выпускника Лейденского университета в 1729 г. С 1741 г. он поступил на службу в России. Указом от 06.12.1748 г. был произведен в тайные советники и назначен директором Медицинской канцелярии (до 07.10.1751 г.). В составе архива находились рукописи и печатные издания Германа Бургаве. В данном случае (что наиболее вероятно) речь идет о другом г. Бургаве.

<sup>3</sup> Кондоиди П.З. «De morbis aetatum» (диссертация «О возрастных заболеваниях»); Лейден, 1732, 6 нумер. + 40 + 2 нумер.).

<sup>4</sup> В 1769 г. Ж. Гондуэн спроектировал здание новой школы хирургии, анатомический зал которой в виде амфитеатра он задумал по образцу Пантеона в Риме — перекрытым большим куполом с круглым отверстием (окулюсом) в вершине.

<sup>5</sup> Дублет (фр. doublet, от double — двойной) — повторный экземпляр документа (книги) в фонде библиотеки, информационного центра.

Проф. К.Ф. Крузе в «Комментариях Академии» (т. IX) напечатал исследование Г. Бургаве о ртути.

В истории России был известен голландский врач и химик Герман Бургаве (Бурхааве, Бургав; Herman Boerhaave, 1668–1738). С 1701 г. — лектор теоретической медицины в Лейденском университете, где затем руководил кафедрами медицины и ботаники (с 1709 г.), химии (с 1718 г.), практической медицины (с 1720 г.); дважды избирался ректором университета (1714 и 1730 гг.).

По рассмотрению в Медицинской коллегии принятых книг и манускриптов оказалось, что они не представляют ничего особенно ценного; эти бумаги были переданы в библиотеку Медико-хирургической академии. Архив сейчас хранится в фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии.

К декабрю 1801 г. «по рапорту библиотекаря Моренкова<sup>6</sup>» в библиотеке насчитывалось 12 611 книг. К 1804 г. выписано из-за границы и получено до 680 книг, или 1112 томов новейших изданий, дополнительно куплено 237 книг, или 663 томов. 01.04.1805 г. книги для академической библиотеки пожертвовал профессор акушерства Нестор Максимович Максимович (Амбодик) [2, 3]. 13.06.1805 г. поступили книги от доктора медицины А.Г. Бахерахта.

Андрей Гаврилович Бахерахт (01.01.1726, С.-Петербург — 20.12.1806, С.-Петербург) — главный доктор Балтийского флота, тайный советник. Разрабатывал проекты учреждения морских госпиталей. На больших кораблях организовал самостоятельные лазареты. В работе «Практическое рассуждение о цинготной болезни» (1786) описал способы лечения и предупреждения цинги.

01.01.1805 г. из Москвы в Петербург был направлен список предметов из закрывшейся Московской медико-хирургической академии (ММХА). В начале 1805 г. книги из ММХА поступили в библиотеку. В их числе были работы директора Московской госпитальной школы Николая Ламбертовича Бидлоо. Они и сейчас находятся в фондах библиотеки:

Bidloo Nicolaus «Disputatio medica Inauguralis De menstruorum suppressione... Lugduni Batavorum, MDCXCVII» (Бидлоо Николай «О задержке менструации»). Докторская диссертация, Лейден, 1697. Место хранения: Библиотека ВмедА, Шифр 4 2/4 44).

Bidloo Nicolaus «Posicionum anatomico-physiologicarum, pars secunda. Lugduni Batavorum, MDCXCVI» (Бидлоо Николай «Анатомо-физиологические положения, часть вторая, 1696»). Место хранения: Библиотека ВмедА, Шифр 4 4/8 170).

В фондах фундаментальной библиотеки хранятся несколько писем Н. Бидлоо, а также медицинские заключения лейб-медиков (Н. Бидлоо, И.Л. Блюментроста и др.), связанных с болезнью и смертью «принцессы Натальи Алексеевны», сестры Петра I.

По-видимому, в число переданных книг вошла библиотека Иоганна Фридриха Эразмуса. По передаче этих

**§ 8. Всѣ сіи учебныя заведенія поручаютсѣ непосредственному смотрѣнію Профессоровъ, каждому по его части, кромѣ Библіотеки, при коей назначается особливый Библіотекаръ съ двумя помощниками.**

*Полное Собрание Законов Российской Империи. Том XXX. 1808 г. С. 463*

книг в академию они были «наскоро» помечены литерами «I.F.E» — «Иоганн Фридрих Эразмус».

В том числе в библиотеку поступил рукописный труд Н. Бидлоо от 1710 г.: «N. Bidloo. S. Tz. M. Archiatri Instructio de Chirurgia in Theatro Anatomico Studiosis Proposita. Anno domini 1710 January die 3». («Н. Бидлоо. С[ветлейшего] Ц[арского] В[еличества] Архиатера Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре. Составлено года господня 1710, января 3-го дня»). Книга считается первым в России рукописным учебником хирургии. «В ней описаны наружные болезни, операции, инструменты; везде необыкновенная краткость; изложение, очевидно, рассчитано на выучивание наизусть». Книга явно предназначалась для обучения военных (военно-морских) хирургов. Кроме того, она стала первым наставлением по оперативному акушерству. Во второй ее части, называющейся «О хирургических операциях от головы до пят», в разделе IV, обозначенном как «Об операциях внизу живота», приведено анатомо-хирургическое описание матки и плаценты, рассечения пуповины и техники выполнения операции «кесарского сечения» [4, 5].

В 1806 г. фонд библиотеки составлял уже более 23 000 экземпляров изданий. На этот фонд первым директором библиотеки В.Я. Джунковским был составлен систематический каталог, имевший 23 раздела «по наукам».

Василий Яковлевич Джунковский (1767–1826). Выпускник Калининского медико-хирургического училища. С 1795 г. В.Я. Джунковский состоял переводчиком в Медицинской коллегии. В 1802 г. по указу Медицинской коллегии был назначен библиотекарем Санкт-Петербургской медико-хирургической академии. В 1804 г. назначен начальником архива Медицинской коллегии.

30.06.1805 г. граф Строганов приказал разместить манускрипты г. Каау-Бургааве в отдельный шкаф [2].

Граф Павел Александрович Строганов (07.06.1774–10.06.1817) — тайный советник, сенатор, вице-министр иностранных дел, товарищ министра внутренних дел «в заведование которого перешла академия при учреждении министерства» [2].

На основании этого распоряжения начиная с 1805 г. поступающие в фонд отдельные библиотеки были помещены в шкафы с именем собирателя (дарителя). Иногда шкафы имели их портреты.

В 1807 г. «куплена библиотека у вдовы доктора Крамарева — 178 сочинений в 293 томах».

В 1814 г. профессор Язон Петров пожертвовал сочинения из своей библиотеки.

<sup>6</sup> Дмитрий Павлович Моренков (1759–1830). Врач С.-Петербургского генерального сухопутного госпиталя.

Язон Васильевич Петров (1780–1823). В 1799 г. перешел во вновь учрежденную Санкт-Петербургскую медико-хирургическую академию. В 1803 г. получил звание кандидата медицины и признан в степени лекаря. Был отправлен на три года за границу для научного усовершенствования. Профессор Медико-хирургической академии. В 1817–1823 гг. Я.В. Петров был назначен младшим акушером Санкт-Петербургской части.

Библиотека академии представляла самое лучшее и полное собрание медицинских книг в России. В 1810 г. библиотека насчитывала 16 283 сочинений в 25 642 томах.

В период Отечественной войны 1812 г., после сожжения Москвы и изгнании из нее французов, библиотека Санкт-Петербургской академии выделила часть книг из своего фонда для восстановления библиотеки московского отделения.

Значительную часть фонда библиотеки составили периодические издания. В их числе были и первые медицинские журналы, издававшиеся в России [3, 5].

Журнал «Санкт-Петербургские врачебные ведомости». Его первый номер был выпущен 02.11.1792 г. Журнал печатался в Санкт-Петербурге в издательстве Ивана (Иоганна Даниэля) Герстенберга (нем. Johann Daniel Gerstenberg; 1758–1841). До июня 1793 г. журнал выходил еженедельно. Ввиду небольшого числа подписчиков (чуть больше 200) его выпуск стал экономически невыгодным. Последний, 52-й, номер журнала вышел в июле 1794 г.

Издание собственного академического журнала конференция академии начала с 1810 г. В «Комитет особ, учрежденный из некоторых членов академии и медицинского совета» (редакционную коллегию) вошли профессор Иван Семенович Орлай, профессор Сергей Алексеевич Громов, профессор Семен Федорович Гаевский, профессор Иван Дмитриевич Книгин и др.

Первый выпуск академического издания «Всеобщий журнал врачебной науки» состоялся в 1811 г. Он состоял из 6 книжек. В 1812 г. вышло 3 книги, в 1813 г. — тоже 3. В 1816 г. после выпуска 6 номеров издание было прекращено.

«Всеобщий журнал врачебной науки». [Текст]. Издаваемый Императорскою медико-хирургическою академиею. Санкт-Петербург: В Медицинской типографии, 1811–1816. 8 (20 см), 1813, №4–6 — в типографии Иос. Иоаннесова.

Иоаннесов Иосиф Иванович (Ованнисян Овсеп Ованнесович, «Иосиф Астраханский», 1774–1862). Типография Иоаннесова начала работать с 1811 г. в зданиях Армянской церкви на Невском проспекте.

В 1818 г. для библиотеки были выписаны 9 журналов на немецком и 5 — на французском языке.

С 1823 г. медицинский департамент Военного министерства в Санкт-Петербурге начал выпускать «Военно-медицинский журнал». Он выходил по 6 книг в год. Его издательство продолжается и по настоящее время.

С 1833 по 1869 г. еженедельно «под ведением медицинского начальства» стала выходить медицинская («народно-врачебная») газета «Друг здравия».

Деятельность библиотеки регламентировалась уставами академии, в частности «Высочайше утвержденным уставом Императорской Санкт-Петербургской медико-хирургической академии, 18 декабря 1835 года».

«§144. Библиотекарь избирается преимущественно из заслуженных медицинских чиновников, знающих русский, латинский, немецкий и французский языки. Ему в помощь назначаются два помощника преимущественно из медицинских чиновников, знающих те же языки.

§145. Библиотека академии назначается преимущественно для употребления преподавателей и учащихся в академии, но в оную могут быть допускаемы и посторонние.

§146. Библиотека должна быть открыта ежедневно; кроме воскресных и праздничных дней...» [2, 3, 5].

В 1863–1869 гг. проводилась реконструкция 2-го Военно-сухопутного госпиталя под руководством военного инженера Г.С. Войницкого. В этот же период была реконструирована и библиотека академии. Была расширена ее площадь, составлены новые каталоги, открыт читальный зал.

Для библиотеки президент академии профессор Петр Александрович Дубовицкий выделил значительные личные средства. Он вменил также в обязанность профессорам академии сообщать сотрудникам библиотеки о новинках научной литературы по своему предмету, которую целесообразно приобрести. После этого библиотека стала быстро пополняться недостающей литературой и со временем стала одной из богатейших медицинских библиотек в Европе.

### **Библиотека академии как собрание наглядных пособий**

Ботанику до 1803 г. преподавал профессор Г.Ф. Соболевский. Именно под его руководством в 1798 г. началось формирование коллекций и гербария, которые позднее послужили основой для создания ботанического кабинета [2, 6].

Коллекция профессора Г.Ф. Соболевского состояла из 3 разделов: гербарий в 4000 растений и 2200 растений; собрание семян (до 2000 видов).

Григорий Федорович Соболевский (25.01.1741 — 04.01.1807). С 1757 г. обучался в Госпитальной школе в Санкт-Петербурге. По окончании курса обучения был произведен в лекари. В 1761 г. направлен учиться в Париж и Лейден. В 1775 г. Лейденский университет присвоил Г.Ф. Соболевскому степень доктора медицины. Вернулся в Петербург, где стал преподавать ботанику и фармакологию. В 1779 г. был назначен директором Петербургского ботанического сада. В 1796 г. издал каталог известных ему местных и иностранных растений. В 1799 г. издал книгу на латинском языке «Flora petropolitana» («Санкт-Петербургская флора»).

В собрание также вошли коллекции, присланные другими учеными.

Гербарий профессора Ф.Х. Стефана (Штефана), состоявший из 3 коллекций: 1-я часть из 1749 расте-



*Ex libris* фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии

ний представлена в 1806 г., 2-я часть из 2560 растений — 23.10.1807 г., 3-я (оставшаяся) часть — 18.03.1808 г.

Фридрих Христиан Стефан (Friedrich Stepfan) — доктор медицины, профессор ботаники; автор научной работы по ботанике «Enumeratio stirpium agri Mosquensis» («Московская флора», М., 1792), содержащей перечень 860 видов с указанием местообитаний, времени цветения и, изредка, местонахождений.

Сибирский гербарий Иоганна Сиверса. Иоганн Сиверс (нем. Johann August Carl Sievers, 1762–1795) — исследователь природы Сибири, ботаник, член-корреспондент Императорской Санкт-Петербургской академии наук. Руководитель научной экспедиции на Алтай в 1790 г.

Сибирский гербарий лекаря А.М. Залесова был прислан 28.12.1805 г. Андрей Михайлович Залесов (1768–1810) — исследователь лекарственной флоры Алтая. Родился в Барнауле в семье горнозаводского унтер-офицера. Закончил Кольвано-Воскресенскую госпитальную школу. В 1796 г. получил звание подлекаря и в 1801 г. лекаря (в Медико-хирургической академии). Назначен на работу в Барнаульский госпиталь. Составил гербарий и подготовил труд «Описание растений Российского го-

сударства». Участник научной экспедиции И. Сиверса на Алтай в 1790 г.

Гербарий «От профессора Рудольфа» из 5000 растений. Иван Яковлевич Рудольф (Иоганн Генрих Рудольф, Johann-Heinrich-Friedrich Rudolph, 1744–1809) — академик Императорской академии наук, ботаник.

Сибирский гербарий надворного советника Юта, полученный в 1810 г.

Гербарий от профессора Д.И. Протопопова (1799–1857). Дмитрий Иванович Протопопов — российский медик и педагог, профессор Императорского Казанского университета. В 1825 г. окончил курс Казанского университета со званием лекаря I отделения и определен исполняющим должность надзирателя при студентах. В 1826 г. назначен репетитором фармакологии по кафедре «врачебного веществословия» (*materia medica* — фармация и факмакогнозия) при профессоре Л.Л. Фогеле.

Преемником В.Я. Джунковского на должности библиотекаря после 1818 г. стал профессор Данило Михайлович Велланский.

В начале 1820-х гг. отмечалось, что «помещения библиотеки были неудобны для посещений и занятий».

К 1842 г. в бывшем церковном корпусе (возводившемся по проекту Д. Трезини, но недостроенном) между Сухопутным и Морским госпиталями были созданы анатомический театр, учебные театры и кабинеты.

После реконструкции зданий 2-го Военно-сухопутного госпиталя и академии в 1863–1873 гг. под руководством военного инженера Г.С. Войницкого центральный корпус и торцевые корпуса госпиталей были надстроены на один этаж и стали трехэтажными.

Внутренняя перестройка корпуса позволила на месте анатомического театра, аудиторий, лабораторий и других помещений организовать там библиотеку, переместив ее из главного академического здания на Нижегородской улице. Здесь же было организовано и книгохранилище [5].



Книгохранилище фундаментальной библиотеки



*Слушатели академии в читальном зале библиотеки*

В части корпуса, выходящей на Неву, были организованы читальные залы.

По планировавшемуся ранее Среднему проспекту было построено трехэтажное здание, соединенное двухэтажным корпусом с Невским фасадом.

До последнего времени там была развернута кафедра рентгенологии и радиологии («жилой подвал» — 1-й этаж) и фонды фундаментальной библиотеки (2-й и 3-й этажи).

В настоящее время фонд фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии составляет более 1 900 000 экземпляров медицинской, естественно-научной, военной и общественно-политической литературы.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Богданов А.И. Историческое, географическое и топографическое описание Санкт-Петербурга, от начала заведения его, с 1703 по 1751 год [Текст]. [Б. м.]: [б. и.], [19–]. [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.], [19–]. (In Russian)]
2. Ивановский Н.П. История Императорской Военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет, 1798–1898, СПб., 1898. [Ivanovsky N.P. History of the Imperial Military Medical (former Medical-Surgical) Academy for one hundred years, 1798–1898, St. Petersburg, 1898. (In Russian)]
3. Военно-медицинская академия (Петербург). Б-ка. Каталог журнального отделения библиотеки Военно-медицинской академии. Сост. д-р мед. Виктор Верекундов; Под ред. проф. Г. Скориченко. Санкт-Петербург, 1900. [4], 117 с. [Military Medical Academy (St. Petersburg). Lib. Catalog of the Journal Department of the Library of the Military Medical Academy. Comp. Dr. med. Viktor Verekundov; Edited by prof. St. Petersburg, 1900. [4], 117 p. (In Russian)]
4. Бидлоо Н. Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре [Текст]: Составлено 1710 года, января 3 дня на счастье: [Пер. с латин.]. Под ред. М.В. Даниленко; [Пояснит. статья с. 375–480, коммент. и прил. Н.А. Оборина]. Москва: Медицина. 1979. 592 с. [Bidloo N. Manual for students of surgery in the anatomical theater [Text]: Compiled in 1710, January 3 days

for happiness: [Trans. from Latin.]. Edited by M. V. Danilenko; [Explain. article pp. 375–480, comment. and adj. N.A. Oborina]. Moscow: Meditsina. 1979. 592 p. (In Russian)]

5. Голубев Порфирий Григорьевич. Исторический очерк библиотеки Императорской Военно-медицинской академии. (1798–1898). Сост. библиотекарь П.Г. Голубев. Санкт-Петербург: тип. т-ва «Нар. Польза», 1898. 183 с., 5 л. ил. [Golubev Porfiry Grigoryevich. Historical sketch of the Library of the Imperial Military Medical Academy. (1798–1898). Comp. librarian P. G. Golubev. Saint Petersburg: Pr. House of the Partnership «Nar. Benefit» 1898. 183 p., 5 l. ill. (In Russian)]
6. Соболевский Г. Санктпетербургская флора или описание находящихся в Санктпетербургской губернии природных растений, с приложением некоторых иностранных, кои на открытом воздухе в здешнем страноположении удобно произрастают, и с показанием оных силы, действия и употребления, в пользу для сельских жителей и любителей травознания. Творение Надворного Советника, Медицины Доктора, Государственной Медицинской Коллегии и Экономического Санктпетербургского Общества почетного Члена, Ботаники и материи Медики Профессора, Григория Соболевскаго. В 2 ч. Ч. 1–2. СПб: Тип. при Губернском правлении, 1801, 1802. 410, 424 с. [Sobolevsky G. St. Petersburg flora or description of natural plants located in the St. Petersburg province, with the application of some foreign plants that grow comfortably in the open air in the local country location, and with an indication of their strength, action and use, in favor of rural residents and herbalists. The creation of the Court Councilor, Doctor of Medicine, State Medical College and the Economic Society of St. Petersburg Honorary Member, Botany and Matter Medics Professor, Grigory Sobolevsky. At 2 h. h. 1–2. St. Petersburg: Pr. House under the Provincial government, 1801, 1802. 410, 424 p. (In Russian)]

Поступила 27.05.2021

#### *Информация об авторах/Information about the authors*

Крюков Евгений Владимирович (Kryukov Evgenii V.) — д-р мед. наук, проф., начальник ВМА им С.М. Кирова

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — 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 A.) — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний ВМА имени С.М. Кирова (филиал, г. Москва)

К статье Ю.Л. Зейналова и соавт.

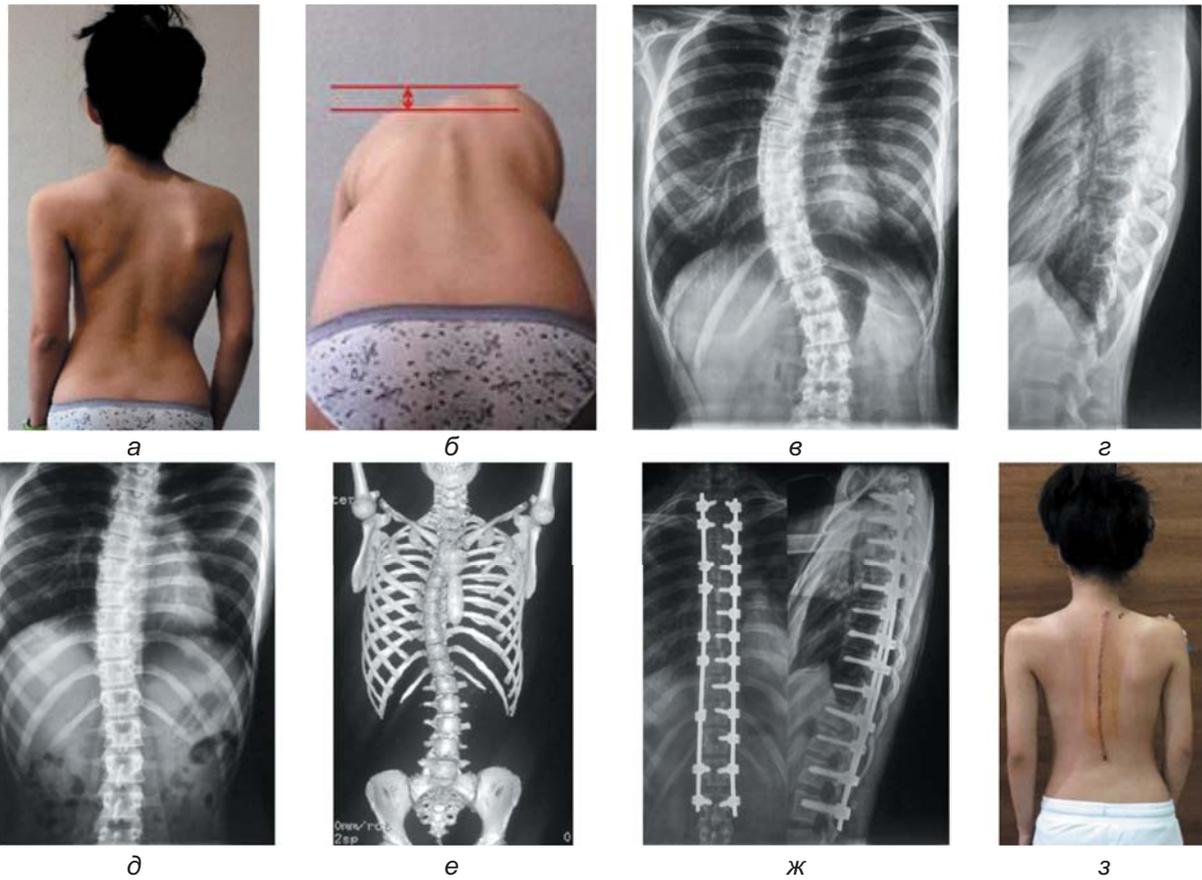


Рис. 1. Внешний вид больной А., 14 лет, до операции (а, б). Рентгенограммы (в, г, д) и МСКТ позвоночника пациентки до операции (е). Рентгенограммы позвоночника после операции (ж). Фото перед выпиской из стационара (з)

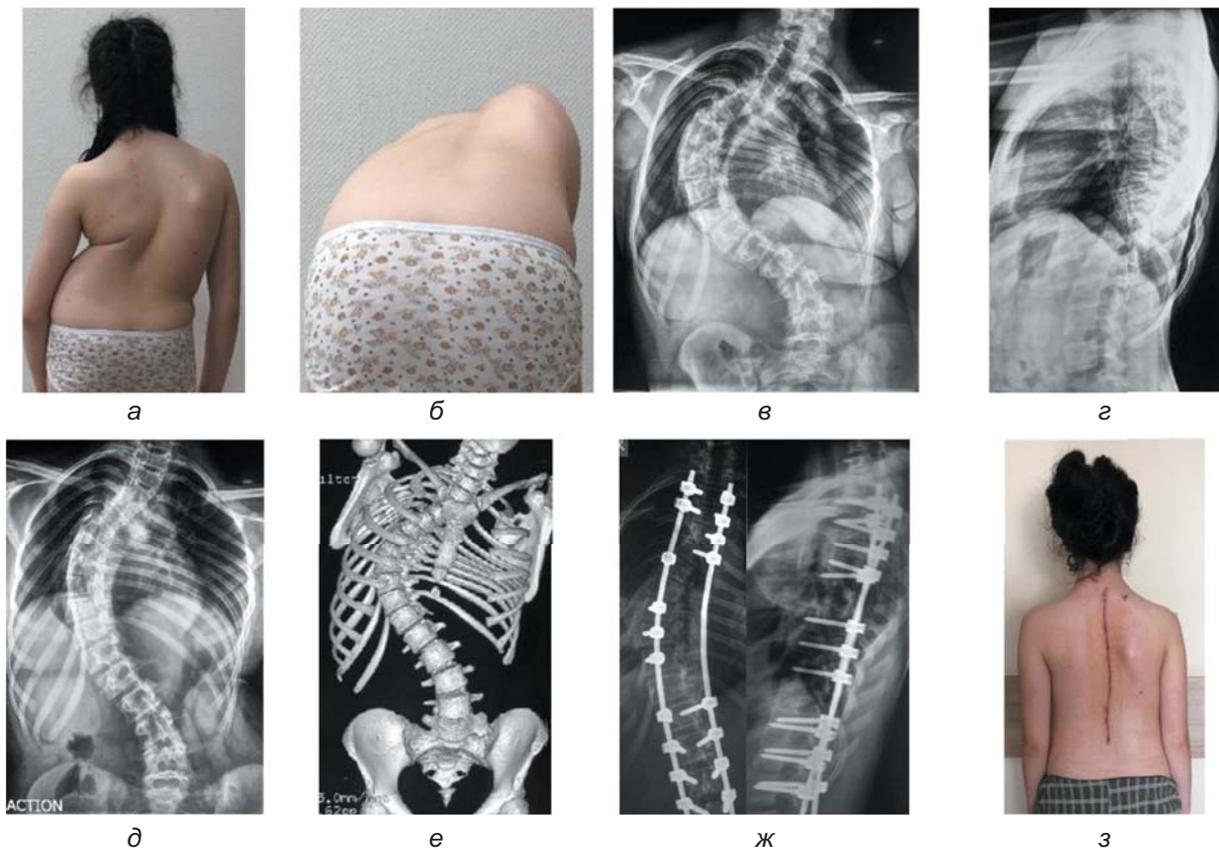


Рис. 2. Внешний вид (а, б) и рентгенограммы позвоночника больной Л., 11 лет, до лечения (в, г, д). МСКТ позвоночника до лечения (е). Рентгенограммы позвоночника после операции (ж). Внешний вид больной перед выпиской из стационара (з)

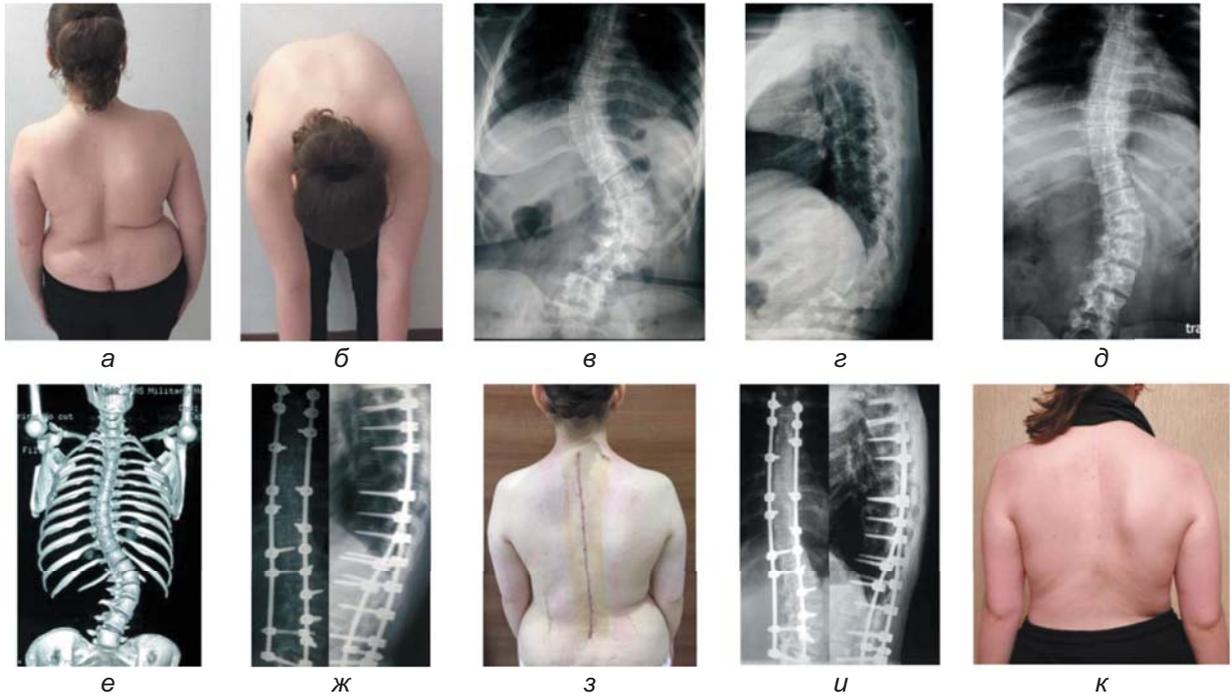


Рис. 3. Внешний вид (а, б) и рентгенограммы позвоночника больной Л., 11 лет, до лечения (в, з, д). МСКТ позвоночника до лечения (е). Рентгенограммы позвоночника после операции (ж). Внешний вид больной перед выпиской из стационара (з), рентгенограммы позвоночника через 10 лет после операции (и). Фото больной через 10 лет после операции (к)

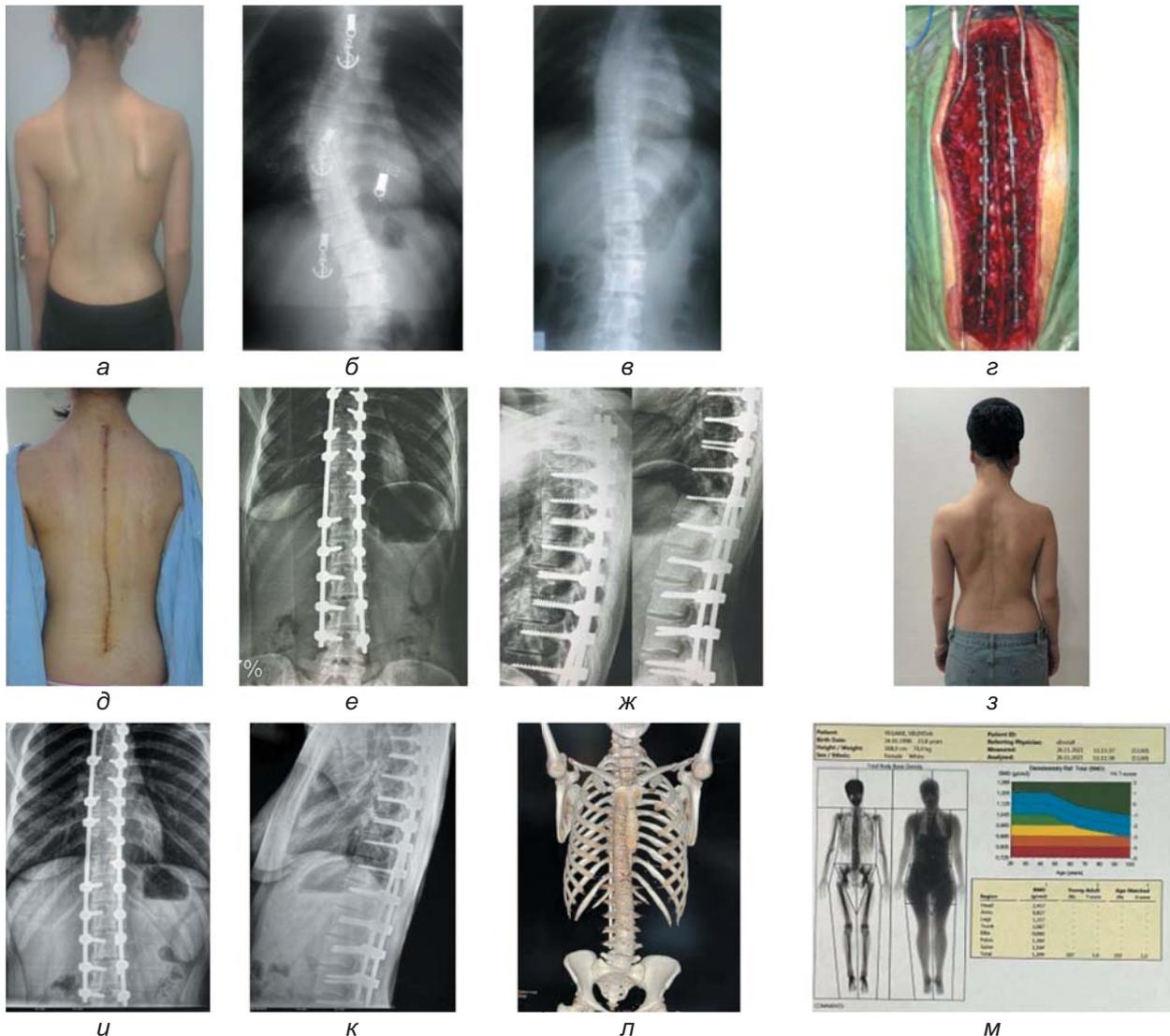


Рис. 4. Внешний вид (а) и рентгенограммы позвоночника больной Л., 11 лет, до лечения (б, в). Фото в операционной (г). Внешний вид больной после операции (д). Рентгенограммы позвоночника после операции (е, ж). Фото больной через 12 лет после операции (з), рентгенограммы позвоночника через 12 лет (и, к), МСКТ позвоночника через 12 лет после операции (л), денситограмма через 12 лет после операции (м)