

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)

2–3  
Том 100  
2022

## К статье З.Н. Сукмаровой и соавт.

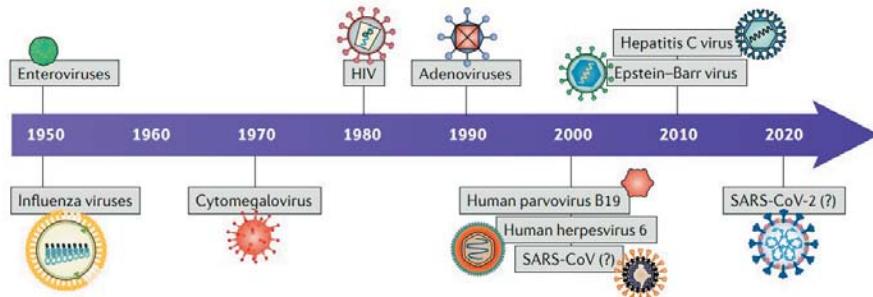


Рис. 1. Известные вирусы, связанные с воспалительной кардиомиопатией по годам (адаптировано из Tschöpe C. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021)

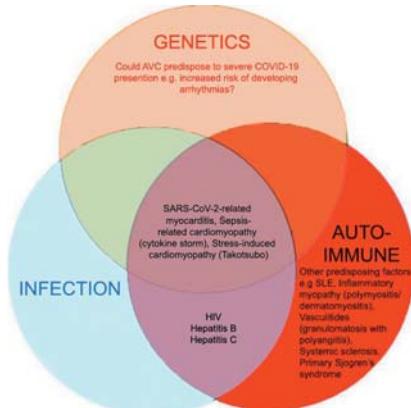


Рис. 2. Прерасположенность и факторы, способствующие развитию миокардита при COVID-19. АЖК — артимогенная желудочковая кардиомиопатия, СКВ — системная красная волчанка (адаптировано из Trachtenberg B.H., Hare J.M. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ. Res.* 2017;121(7):803–18)

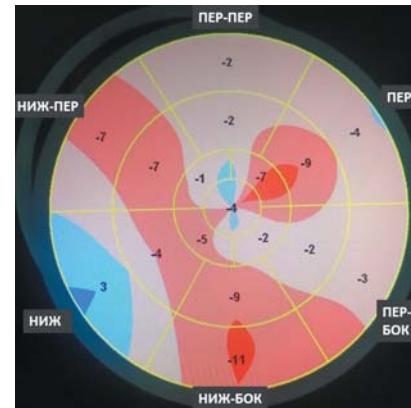


Рис. 3. Эхокардиография пациента 60 лет на фоне миокардита COVID-19. Диаграмма пикового систолического стрейна (в центре — верхушечные сегменты левого желудочка, по периферии — базальные); при норме коэффициента 21% зафиксировано тотальное снижение сократимости миокарда, не связанное с коронарными бассейнами

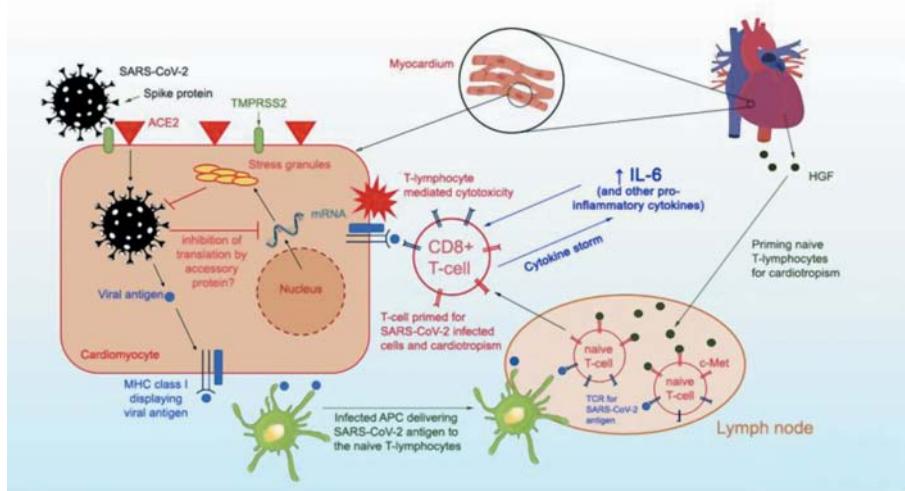


Рис. 5. Предлагаемая патофизиология миокардита SARS-CoV-2 (адаптировано из Siripanthong B. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020)

SARS-CoV-2 использует спайковый белок (праймированный TMPRSS2) для связи с ACE2, чтобы войти в клетку. Внутриклеточный SARS-CoV-2 может нарушать образование стрессовых гранул через вспомогательный белок. Без стрессовых гранул вирус может реплицироваться и повреждать клетку. Наивные Т-лимфоциты могут быть праймированы к вирусным антигенам с помощью антигенпрезентирующих клеток и кардиотропизма с помощью продуцируемого сердцем HGF. HGF связывается с c-Met на HGF рецепторах Т-лимфоцитов. Праймированные CD8+ Т-лимфоциты мигрируют в кардиомиоциты и вызывают воспаление миокарда за счет клеточно-опосредованной цитотоксичности. При синдроме цитокинового шторма, при котором провоспалительные цитокины высвобождаются в кровоток, активация Т-лимфоцитов усиливается и высвобождает большие цитокины. Это приводит к положительной обратной связи иммунной активации и повреждению миокарда.

ACE2 — ангiotензин-превращающий фермент 2; APC — антигенпрезентирующая клетка; HGF — фактор роста гепатоцитов; IL-6 — интерлейкин-6; МНС — главный комплекс гистосовместимости; SARS-CoV-2 — коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома; TCR — Т-клеточный рецептор.

РЕГИОНАЛЬНАЯ  
ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО  
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

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

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

Издатель: «Медицинское  
информационное агентство»

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

Зав. редакцией

**О.А. Платова**

e-mail: klin.med@mail.ru

**ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:**

e-mail: miapubl@mail.ru

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

**ПОДПИСКА:**

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

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

через Интернет:

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

Формат 60 × 88 1/4.

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, № 2–3**

## 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-з 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)

МОСКВА, «Медицинское информационное агентство», 2022

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 Information 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, № 2–3

### 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

### Обзоры и лекции

Болтенкова П.С., Рунова Г.Е., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Влияние вируса иммунодефицита человека на костную ткань

## CONTENTS

### Reviews and lectures

Чушкин М.И., Стручков П.В., Омс О.Н., Карпина Н.Л. Реабилитация больных с туберкулезом легких и посттуберкулезными изменениями

Сукмарова З.Н., Ибрагимова Ф.М., Афонина О.В., Симоненко В.Б. Рецидивирующее течение поствоспалительной кардиопатии: уроки прошлых эпидемий

Зубашева С.А., Кравченко Т.С., Газизова И.Р., Онуфрийчук О.Н., Селезнев А.В., Брежнев А.Ю., Куроедов А.В., Гетманова А.М. Влияние коморбидных состояний на развитие глаукомы

### Оригинальные исследования

Асадова У.А. Полипептидная терапия при эпилепсии

Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В. Частота активации герпес-вирусных инфекций у реципиентов почечного трансплантата

Рыбина О.В., Сахин В.Т., Губкин А.В., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Особенности патогенеза и пути коррекции анемии у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта

### В помощь практическому врачу

Чепурная А.Н., Лехмус Т.Ю. Лечение новой коронавирусной инфекции. Интуиция или стандарт?

Альшевский В.В., Абашин В.Г. Уголовная ответственность за вред, причиненный здоровью пациента при оказании медицинской помощи

### Заметки и наблюдения из практики

Шаров В.О., Шмидт А.А., Захаров И.С., Силаева Е.А. Реконструктивно-пластиические операции при хирургическом лечении рака молочной железы

Boltenkova P.S., Runova G.E., Morgunova T.B., Fadeev V.V. Human immunodeficiency virus influence bone tissue

Chushkin M.I., Struchkov P.V., Ots O.N., Karpina N.L. Rehabilitation of the patients with pulmonary tuberculosis and tuberculosis sequelae

Sukmarova Z.N., Ibragimova F.M., Afonina O.V., Simonenko V.B. Recurrent course of post-inflammatory cardiopathy: lessons from past epidemics

Zubasheva S.A., Kravchenko T.S., Gazizova I.R., Seleznyov A.V., Onufriichuk O.N., Brezhnev A.Yu., Kuroyedov A.V., Getmanova A.M. Comorbide conditions influence on the course of glaucoma

### Original investigations

116 Asadova U.A. Polypeptide therapy for epilepsy

Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Davydova Yu.O., Gal'ceva I.V. Frequency of herpes virus infections activation in renal graft recipients

126 Rybina O.V., Sakhin V.T., Gubkin A.V., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. Features of pathogenesis and ways of anemia correction in patients with diseases of the upper gastrointestinal tract

### Guidelines for practitioners

133 Chepurnaya A.N., Lekhmus T.Yu. The wickedness of coronavirus and its treatment. The intuition or standard?

137 Alshevsky V.V., Abashin V.G. Criminal liability for harm caused to the patient's health during the provision of medical care

### Notes and observations from practice

143 Sharov V.O., Schmidt A.A., Zakharov I.S., Silaeva E.A. Reconstructive-plastic surgery within the framework in surgical treatment of breast cancer

## История медицины

*Кнопов М.Ш.* Вклад медицинской службы в восполнение боевых потерь в личном составе в годы Великой Отечественной войны

149

*Абашин В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А.* Историческое «сердце» Военно-медицинской академии — академический парк

154

## History of medicine

*Knopov M.Sh.* The contribution of the medical service to reinstatement of battle losses in manpower during the Great Patriotic War

*Abashin V.G., Simonenko V.B., Dulin P.A.* The historical “heart” of the Academy — Academic Park

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

## Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

**Болтенкова П.С., Рунова Г.Е., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.**

### ВЛИЯНИЕ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

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

Во всем мире активно изучается влияние вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и антиретровирусной терапии на кальциево-фосфорный обмен и минеральную плотность костной ткани. Пациенты с ВИЧ являются группой риска для снижения минеральной плотности костной ткани, поскольку данные нарушения у них встречаются чаще по сравнению со здоровыми людьми. Представлен обзор литературы, посвященный данной теме. В каждой из частей обзора рассматривается влияние ВИЧ или антиретровирусной терапии на костную ткань и остеокластогенез на разных уровнях: воздействие на молекулярном, клеточном, тканевом, гормональном уровнях, а также на уровне влияния различных внеклеточных белков. Благодаря современным диагностике и лечению выживаемость больных с ВИЧ-инфекцией значительно увеличилась, что привело к возникновению проблемы: развитию у таких пациентов заболеваний, не только связанных с нарушением иммунитета, но и появляющихся с возрастом. Говоря о нарушениях баланса остеоформирования и костной резорбции при ВИЧ-инфекции, следует учитывать многофакторность развития данных состояний для дальнейшего прогнозирования развития вторичных заболеваний, корректировки ведения пациента с учетом гормональных и возрастных изменений, распределения ресурсов, обучения врачей смежных специальностей вопросам диагностики и лечения. В обзоре используются данные рецензируемых медицинских изданий и актуальных интернет-ресурсов, включая PubMed.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; минеральный обмен; остеокластогенез; антиретровирусная терапия.

**Для цитирования:** Болтенкова П.С., Рунова Г.Е., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Влияние вируса иммунодефицита человека на костную ткань. Клиническая медицина. 2022;100(2–3):85–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-85-90>

**Для корреспонденции:** Рунова Гузель Евгеньевна — e-mail: [guzelvolkova@yandex.ru](mailto:guzelvolkova@yandex.ru)

**Boltenkova P.S., Runova G.E., Morgunova T.B., Fadeev V.V.**

### HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFLUENCE BONY TISSUE

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

*The impact of human immunodeficiency virus (HIV) and antiretroviral therapy upon mineral metabolism and bone mineral density is being studied worldwide. Patients with HIV are a risk group for reduced bone mineral density as these diseases are more common in them than in healthy people. The report presents a review of the literature on the topic. The review consists of several parts, and each of them deals with the effect of HIV and antiretroviral therapy on bony tissue and osteoclastogenesis at different levels: molecular, cellular, tissue, hormonal and various extracellular protein levels. Due to modern diagnostics and treatment, the survival rate of patients with HIV infection has increased significantly. It has led to the problem of developing not only dysimmunity but also age-related diseases. When discussing the problem of bone formation and bone resorption in HIV, the multifactorial nature of these conditions must be considered to further prediction of secondary diseases development to adjust patient's management for hormonal and age-related changes, resource allocation, and educating health professionals in diagnosis and treatment. The review relies on the data from peer-reviewed medical journals, using a bibliographic search method and relevant internet resources, including PubMed.*

**Ключевые слова:** HIV; минеральный обмен; остеокластогенез; антиретровирусная терапия.

**Для цитирования:** Boltenkova P.S., Runova G.E., Morgunova T.B., Fadeev V.V. Human immunodeficiency virus influence bone tissue. Клиническая медицина. 2022;100(2–3):85–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-85-90>

**Для корреспонденции:** Runova Guzel E. — e-mail: [guzelvolkova@yandex.ru](mailto:guzelvolkova@yandex.ru)

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

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

Received 06.01.2022

По данным ВОЗ, в конце 2019 г. зарегистрировано 38 млн людей с ВИЧ-инфекцией, в России на 2020 г. насчитывалось около 1,5 млн человек. С 1981 г., с момента обнаружения вируса, человечество накапливает знания о влиянии вируса на человеческий организм, патогенезе заболевания, методах лечения.

Синдром приобретенного иммунодефицита человека поражает все органы и системы и является актуальной

проблемой для всех врачебных специальностей. Поскольку благодаря современному лечению существенно увеличилась продолжительность жизни пациентов с ВИЧ, становится актуальным лечение заболеваний, развивающихся после 45–50 лет, в том числе нарушения минеральной плотности костной ткани. Особенностями кальциево-фосфорного обмена у пациентов с ВИЧ начали заниматься с конца 80-х гг. прошлого века. Нарушение обмена про-

исходит из-за непосредственного влияния вируса на организм, антиретровирусной терапии (АРТ), а также естественных изменений минерального обмена, связанных со старением человека. В настоящем обзоре мы постарались рассмотреть данную проблему с разных сторон.

### Взаимодействие gp120 и RANKL

Костное ремоделирование — непрерывный процесс, направленный на поддержание микроархитектоники костной ткани, сохранение ее прочности, а также поддержание гомеостаза кальция. За состояние костной ткани отвечают два основных пула клеток: остеокласты, происходящие из мононуклеарных предшественников в гемопоэтических тканях, и остеобlastы, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток.

Остеокласты под действием определенных стимулирующих факторов усиливают резорбцию костной ткани, остеобlastы, напротив, способствуют возникновению новых костных балок. В активации остеокластогенеза участвуют такие факторы, как рецептор активатора ядерного фактора каппа- $\beta$  (receptor activator of NF- $\kappa$ B — RANK), его лиганд (RANKL) и остеопротегрин [1]. Под влиянием провоспалительных цитокинов, а также Т-клеток, стромальных клеток кости и остеобластов происходит продукция RANKL, лиганда, принадлежащего к суперсемейству ФНО. Это единственный лиганд, способный связываться с RANK. Их взаимодействие приводит к тримеризации рецептора, который активирует сигнальные пути, что способствует остеокластогенезу из клеток-предшественников, а также активации зрелых остеокластов [2].

Вирус иммунодефицита человека имеет суперкарпсидную двухслойную липидную оболочку, пронизанную шипами из гликопротеинового комплекса, в состав которого входят гликопротеин gp120 и три молекулы трансмембранных гликопротеина gp 41, причем gp120 располагается на поверхности вириона, так как служит для прикрепления к рецептору CD4 и корецепторам или помощникам на поверхности инфицируемой клетки [3]. Вирус имеет сродство к рецепторам макрофагов или рецепторам Т-клеток [4]. R. Planès и соавт. [5] предположили, что gp120, связываясь с Т-клетками через CD4-рецепторы, усиливает продукцию ими RANKL, что активирует остеокластогенез. Параллельно с активацией синтеза RANKL gp120 усиливает секрецию моноцитами провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  через активацию Р13К киназного пути.

### Влияние ФНО- $\alpha$ на повышение резорбции костной ткани

Как указывалось выше, gp120 способствует повышению продукции ФНО- $\alpha$ . Данный провоспалительный цитокин синтезируется в основном моноцитами и макрофагами и в присутствии небольшого количества RANKL способствует дифференцировке предшественников остеокластов в зрелые клетки через воздействие на клетки-предшественники остеокластов в присутствии M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), а также через по-

вышение экспрессии на них RANK [6–8]. Помимо этого, ФНО- $\alpha$  стимулирует костную резорбцию, воздействуя на остеобlastы. Активируясь, они секретируют белок WNT5A, который способствует остеокластогенезу [9].

### ВИЧ и микроокружение

Некоторые исследования показали, что ВИЧ способен инфицировать стромальные клетки [10]. В других исследованиях выявлено, что поражение клеток-предшественников происходит нечасто, однако есть возможность заразить человеческие фибробlastы и остеогенные клетки *in vitro* или, что редко, возможно найти РНК ВИЧ в прогениторных клетках [11, 12]. Можно сделать вывод, что латентно персистирующая инфекция способна привести к поражению микроокружения костного мозга, что в результате отражается на эритроцитарном ростке гемопоэза, приводя к часто выявляемому осложнению — анемии.

Согласно исследованию С. Kühne и соавт. [13], прямого воздействия ВИЧ на преостеобластические клетки стромы не выявлено. Однако есть данные, свидетельствующие об обнаружении ВИЧ в прогениторных клетках и о возможности их заражения с дальнейшей стимуляцией к дифференцировке *in vitro* [14–16]. С учетом этих сведений можно предположить, что нет убедительных данных о полном отсутствии поражения преостеобластов вирусом, а, следовательно, это может быть одним из звеньев патогенеза нарушения прочности костей у данных пациентов. Помимо этого, С. Beaupere и соавт. [17] продемонстрировали, что белки ВИЧ Tat (trans-activator of transcription) и Nef (negative-regulating factor), секрециируемые инфицированными Т-лимфоцитами, приводят к снижению способности мезенхимальных стволовых клеток к дифференцировке в остеобlastы за счет снижения количества синтезируемых RUNX2 (Runt-related transcription factor 2), а также их способности усиливать при апоптозе клеток оксидативный стресс, сам по себе являющийся повреждающим фактором. Также отмечалась способность Tat активировать RANK.

### Остеокальцин

Остеокальцин — протеин, синтезируемый остеобlastами, одонтобластами и гипертрофированными хондроцитами и способствующий формированию костных балок путем связывания кальция с гидроксиапатитом. Остеокальцин является маркером костеобразования. В небольшом исследовании костного ремоделирования у 6 из 22 обследованных пациентов с ВИЧ отмечалось значительное снижение концентрации остеокальцина, а также прослеживалась зависимость между уровнем данного протеина и степенью тяжести заболевания: чем ниже был уровень остеокальцина, тем тяжелее протекали нарушения прочности костей. Была также отмечена положительная корреляция между сывороточным уровнем остеокальцина и количеством Т-лимфоцитов CD4+. Количество Т-лимфоцитов CD4+ было ассоциировано с сывороточными значениями альбумина и трансферрина, и также продемонстрирована связь со степенью тяжести нарушения плотности костной ткани [18].

## Снижение уровня витамина D

Витамин D относится к группе жирорастворимых сескостероидов, чьей ролью в организме является усиление реабсорбции кальция, магния и фосфора в кишечнике.

В исследовании С. J. Haug и соавт. [19] продемонстрировано значительное снижение уровня кальцитриола в крови ВИЧ-инфицированных пациентов, при этом у 29 из них отмечались низкие значения, а у 18 — полное отсутствие. Эти данные можно объяснить невыраженным гипопаратиреозом, наблюдаемым у ВИЧ-инфицированных пациентов, почечной недостаточностью, что приводит к недостаточному гидроксилированию метаболитов D3, мальабсорбией, сниженным питанием. Помимо этого, есть сведения о влиянии кальцитриола на ФНО- $\alpha$ : исследователи отмечают, что кальцитриол способен ингибировать синтез ФНО- $\alpha$ , который, как отмечалось ранее, способствует остеокластогенезу и снижению минеральной плотности костной ткани [20].

## Паратиреоидный гормон и гипокальциемия

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — один из основных гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен в организме. Стимулом для его секреции является снижение концентрации сывороточного кальция. ПТГ действует на остеобласти, стимулируя их синтезировать RANKL и ингибируя образование остеопротегерина, что приводит к активации остеокластогенеза. При резорбции кости кальций попадает в кровь и его сывороточная концентрация восстанавливается. Помимо этого, ПТГ ингибирует реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах почек [21]. В исследовании R. Chergaoui и соавт. [22] показано, что при маркировании паратироцитов моноклональными антителами Leu3a, связывающимися с CD4+ рецепторами, происходит окрашивание клеток, из чего можно сделать вывод, что паратироциты, так же как и Т-лимфоциты, экспрессируют CD4+ рецепторы, которые являются «входными воротами» для ВИЧ. Имеющиеся данные указывают на возможность либо функционального торможения, либо непосредственного инфицирования ВИЧ паратироцитов.

Причиной гипопаратиреоза может быть не только непосредственное поражение клеток вирусом, но и присоединение таких частых оппортунистических инфекций, как цитомегаловирус или *Pneumocystis carinii* [23]. В нескольких работах продемонстрировано снижение уровня паратиреоидного гормона в крови ВИЧ-инфицированных пациентов [24–26]. Помимо этого, у данных больных отмечается гипокальциемия в сочетании с гипоальбуминемией. Причина данного состояния может быть как в гипопаратиреозе, развившимся из-за ВИЧ (при отсутствии сведений об аутоиммунном или ином поражении железы), так и в сниженном питании и мальабсорбции, которые часто сопровождают СПИД.

## Гипотиреоз и гипогонадизм

На настоящий момент накоплено большое количество данных о влиянии ВИЧ на состояние щитовидной железы

и гонад, и можно отметить множество свидетельств о гипотиреозе и гипогонадизме. Так, в упоминавшемся выше исследовании R. Chergaoui и соавт. [22] показано развитие гипотиреоза и интерстициального фиброза щитовидной железы у 5 из 12 пациентов. Интерстициальный фиброз исследователи связывают с повышением уровня трансформирующего ростового фактора- $\beta$  (TRF- $\beta$ , transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) у пациентов с ВИЧ. TRF- $\beta$  оказывает стимулирующее действие на фибробласты, тем самым увеличивая количество соединительной ткани и приводя к гипотиреозу [27, 28]. Гипотиреоз может негативно сказываться на костной структуре, поскольку, несмотря на снижение резорбции костной ткани остеокластами, он также уменьшает активность остеобластов, приводя к замедлению ремоделирования [29, 30].

У ВИЧ-инфицированных мужчин часто отмечается дисфункция гонад: снижение выработки тестостерона наблюдается в 70% случаев [31]. Как известно, тестостерон влияет на костную массу человека через активацию остеобластов, что способствует увеличению плотности костной ткани [32].

У ВИЧ-инфицированных мужчин часто отмечается дисфункция гонад: снижение выработки тестостерона наблюдается в 70% случаев [31]. Как известно, тестостерон влияет на костную массу человека через активацию остеобластов, что способствует увеличению плотности костной ткани [32].

В работе U. Sinha и соавт. [33] продемонстрированы сведения о дисфункции яичников и аменорее у 25% женщин с ВИЧ. Следует отметить, что эстрогены ингибируют апоптоз остеобластов и увеличивают продолжительность их жизни, тем самым увеличивая функциональную емкость каждого остеобласта. Также эстрогены обладают способностью ингибировать резорбцию костной ткани через непосредственное влияние на остеокласти, а также через остеоциты и остеобласти [34].

## Кахексия, ассоциированная с ВИЧ

Согласно исследованию J. Siddiqui и соавт. [35], кахексия у пациентов со СПИД (или wasting syndrome) встречается в 8,3% случаев. Причины данного состояния еще не до конца изучены. Gary Reiter в своей работе предположил, что причинами развития данного синдрома могут быть вторичная мальабсорбция, дефицит андрогенов, приводящий к снижению анаболических процессов в организме, увеличение расхода энергии во время отдыха (resting energy expenditure) вследствие дисрегуляции метаболизма, что связано с увеличением продукции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, -2 и -6 [36]. Хроническая диарея также может способствовать как потере многих питательных веществ, так и уменьшению количества потребляемой пациентом пищи для предотвращения развития частых проблем со стулом.

## Антиретровирусная терапия

В качестве антиретровирусной терапии в настоящее время используются следующие препараты: ненуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы обратной транс-

криптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы фузии, ингибиторы рецепторов CCR5.

### **Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)**

Механизм действия НИОТ: происходит встраивание препарата в качестве альтернативного субстрата в цепь ДНК, что индуцирует ее распад [37]. В своем исследовании Conesa-Buendía и соавт. продемонстрировали, что тенофовир, являющийся аналогом аденоzinмонофосфата, снижает внеклеточную концентрацию аденоцина, который в норме, помимо других функций, подавляет дифференцировку и функцию остеокластов, а также стимулирует остеообразование. Таким образом, в отсутствие ингибирующего действия аденоцина большое количество активированных остеокластов приводит к снижению костной плотности у пациентов с ВИЧ [38]. В исследовании H. Haskelberg и соавт. [39] также показано, что тенофовир приводит к снижению плотности костной ткани, предположительно влияя на экспрессию генов остеокластов и остеобластов. В своей работе George Pan и соавт. продемонстрировали, что зидовудин стимулирует остеокластогенез, повышая экспрессию промотора TRAP (тарtrат-устойчивой кислой фосфатазы) и усиливая функцию транскрипционного фактора NF-кВ. Помимо этого, исследователи отмечают, что данный препарат может индуцировать повреждение митохондриальной ДНК и усиливать окислительный стресс в клетках костной ткани, тем самым приводя к разрушению кости [40, 41]. В исследовании J. Lucey и соавт. [42] продемонстрирована тенофовир-ассоциированная тубулопатия вплоть до развития синдрома Фанкони, при котором наблюдается гиперфосфатурия, что приводит к уменьшению плотности костной ткани.

### **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы**

Механизм действия препаратов данной группы несколько схож с НИОТ. Действие направлено на обратную транскриптазу ВИЧ: препараты напрямую и неконкурентно связываются с обратной транскриптазой вблизи участка связывания субстрата (нуклеозидов). В результате чего субстрат связывающий участок обратной транскриптазы перекрывает, что замедляет процесс полимеризации ферментов [37]. В исследовании E.T. Overton и соавт. [43] показано, что эфавиренз косвенно влияет на снижение минеральной плотности костной ткани. Данный препарат индуцирует ферменты цитохрома P450, что приводит к ускоренному катаболизму 25(OH) D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, что, по мнению авторов работы, способствует снижению плотности костной ткани.

### **Ингибиторы протеазы**

Препараторы данной группы нарушают процесс протеолитического расщепления вирусной макромолекулы, что приводит к образованию неинфекционных вирусных частиц [37]. В работе C.A. Moran и соавт. [44] продемонстрировано влияние ингибиторов протеазы на снижение прочности костной ткани у пациентов с ВИЧ. Исследо-

ватели отмечают, что у большого количества пациентов, принимающих препараты данной группы, развивается данное нарушение, которое потенциально связано со способностью ингибиторов протеазы повышать активность остеокластов через усиление дифференцировки мононуклеарных клеток периферической крови в остеокласты, повышая регуляцию факторов роста и подавляя транскрипты антагонистов *in vitro*. В другом исследовании S.J. Hernandez-Vallejo и соавт. [45] показана способность ингибиторов протеазы (в работе использовали лопинавир, атазанавир и ритонавир) угнетать пролиферативную активность мезенхимальных стволовых клеток, что приводит к уменьшению количества остеобластов. Также исследователи показали, что ингибиторы протеазы способствуют более раннему началу старения мезенхимальных клеток. В исследовании M. Cozzolino и соавт. [46] продемонстрировано, что ингибиторы протеазы (в данном исследовании — ритонавир) также ингибируют 1α-гидроксилазу, что приводит к нарушению синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, в результате чего, по мнению авторов работы, происходит снижение плотности костной ткани.

### **Ингибиторы интегразы**

Препараторы данной группы препятствуют встраиванию провирусной ДНК в геном клетки-хозяина для репликации [37]. Согласно исследованию J. Soldado-Folgado и соавт. [47], отмечается снижение минеральной плотности костной ткани и костной микроархитектоники, однако отмечалось увеличение индекса прочности костной ткани, измеренной методом микроиндентирования, у пациентов после лечения тройной терапией — долутегравиром, абакавиром и ламивудином — в течение 48 нед.

### **Ингибиторы фузии**

Препараторы данной группы взаимодействуют с областью гликопротеина gp41, что приводит к блокаде вирусной частицы с внешней клеточной мембраной и препятствует проникновению вируса в клетку [37]. В исследовании L.M. Mundy и соавт. [48] показано, что статистически у энфувиртида нулевой или неопределенный риск развития патологических переломов.

### **Антагонисты рецептора CCR5**

Препараторы данной группы препятствуют проникновению вируса в клетку, блокируя рецепторы CCR5 [37]. В исследовании B.O. Taiwo и соавт. [49] продемонстрировано сравнение влияния маравирока (препарата из группы антагонистов рецептора CCR5) и тенофовира на минеральную плотность костной ткани. Согласно данным, маравирок в меньшей степени по сравнению с тенофовиром, но все же снижает минеральную плотность костной ткани. Механизмы влияния данного препарата на костную ткань пока остаются невыясненными.

Согласно рекомендациям Европейского клинического общества по борьбе со СПИД (EACS), считается, что наибольшее снижение минеральной плотности костной ткани наблюдается при применении тенофовира и некоторых ингибиторов протеаз. При этом замена тенофо-

вира на другой препарат из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы или на тенофовир аланфенамид (TAF) при прогрессирующей потере костной массы, риске перелома по шкале FRAX > 10% приводит к увеличению минеральной плотности костей [50].

## Заключение

Непосредственное влияние ВИЧ на состояние костей невелико: вирус лишь способен персистировать в прогениторных клетках костной ткани и снижать способность мезенхимальных стволовых клеток дифференцироваться в остеобласти. Однако данная инфекция вызывает множество системных изменений в организме, так или иначе приводящих к снижению минеральной плотности костной ткани. Вирус способствует выделению провоспалительных цитокинов, как, например, ФНО- $\alpha$ , который синергичен RANKL и запускает каскад процессов, активизирующих остеокласты. Gp120 вируса активизирует синтез RANKL и усиление секреции моноцитами ФНО- $\alpha$ , что приводит к подавлению активности остеобластов и повышению активности остеокластов. Также можно предположить, что хроническое воспаление и продолжительный оксидативный стресс могут способствовать истощению мезенхимальных клеток и приводить к нарушению минеральной плотности костной ткани у пациентов с ВИЧ. За счет взаимодействия с CD4-рецепторами различных клеток может происходить угнетение функции различных органов с развитием таких состояний, как гипопаратиреоз, гипотиреоз, гипогонадизм и кахексия, которые обусловливают снижение прочности костей.

Уровень остеокальцина, альбумина, трансферрина коррелирует со степенью тяжести снижения минеральной плотности костной ткани и отражает катаболические процессы, которые происходят в организме пациентов с ВИЧ, в том числе влияющие на прочность костной ткани. Поддержание нормального уровня витамина D и его метаболитов также необходимо для сохранения плотности костной ткани. Снижение аппетита, недостаточная энергетическая ценность пищи, хроническая диарея — все эти факторы приводят к нарушению поступления кальция и недостаточной минерализации костной ткани.

Не только сам инфекционный процесс, но и его терапия негативно сказываются на состоянии костной ткани: у препаратов любой из групп АРТ наблюдается в той или иной степени выраженное действие, приводящее к снижению плотности костных тканей.

Существует множество взаимосвязанных точек воздействия вируса на состояние костных структур в организме. Несмотря на отсутствие развития эндокринологических заболеваний под воздействием вируса, функциональные изменения внутренних органов и другие процессы, описанные выше, способны потенцировать друг друга, приводя к значительным нарушениям состояния костной ткани пациентов. Тем выше вероятность встретить измененные результаты анализов у пациента с ВИЧ. Следует быть готовым к появлению подобных осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и проводить превентивную терапию.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nils Venhoff, Ulrich Andreas Walker. Pathogenesis of bone disorders in HIV infection. *International journal of clinical rheumatology*. 2009;4(2):147–159. URL: <https://www.openaccessjournals.com/articles/pathogenesis-of-bone-disorders-in-hiv-infection.pdf>
2. Park J.H., Lee N.K., Lee S.Y. Current Understanding of RANK Signaling in Osteoclast Differentiation and Maturation. *Mol. Cells*. 2017;40(10):706–713. DOI: 10.14348/molcells.2017.0225
3. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’: Human Immunodeficiency Virus (HIV)/ *Transfusion medicine and hemotherapy*. 2016;43(3):203–22. DOI: 10.1159/000445852
4. Fakruddin J.M., Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J. Biol. Chem.* 2003;278(48):48251–8. DOI: 10.1074/jbc.m304676200
5. Planès R., Serrero M., Leghmari K., BenMohamed L., Bahaoui E. HIV-1 Envelope glycoproteins induce the production of TNF- $\alpha$  and IL-10 in Human monocytes by activating calcium pathway. *Sci Rep.* 2018;8(1):17215. DOI: 10.1038/s41598-018-35478-1
6. Lam J., Takeshita S., Barker J.E., Kanagawa O., Ross F.P., Teitelbaum S.L. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J. Clin. Invest.* 2000;106(12):1481–8. DOI: 10.1172/jci11176
7. Azuma Y., Kaji K., Katogi R., Takeshita S., Kudo A. Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J. Biol. Chem.* 2000;275(7):4858–64. DOI: 10.1074/jbc.275.7.4858
8. Zhao B. TNF and bone remodeling. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017;15(3):126–134. DOI: 10.1007/s11914-017-0358-z
9. Kim J.M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.H. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. DOI: 10.3390/cells9092073
10. Wickramasinghe S.N., Beatty C., Shiels S., Tomlinson D.R., Harris J.R. Ultrastructure of the bone marrow in HIV infection: evidence of dyshaemopoiesis and stromal cell damage. *Clinical and laboratory hematology*. 1992;14(3):213–29. DOI: 10.1111/j.1365-2257.1992.tb00368.x
11. Mellert W., Kleinschmidt A., Schmidt J., Festl H., Emler S., Roth W.K., Erflé V. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *AIDS*. 1990;4(6):527–35. DOI: 10.1097/00002030-199006000-00006
12. Nacher M., Serrano S., González A., Hernández A., Mariños M.L., Vilella R., Hinarejos P., Díez A., Aubia J. Osteoblasts in HIV-infected patients: HIV-1 infection and cell function. *AIDS*. 2001;15(17):2239–43. DOI: 10.1097/00002030-200111230-00004
13. Kühne C.A., Heufelder A.E., Hofbauer L.C. Bone and mineral metabolism in human immunodeficiency virus infection. *J. Bone Miner. Res.* 2001;16(1):2–9. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.1.2
14. Weichold F.F., Zella D., Barabitskaja O., Maciejewski J.P., Dunn D.E., Sloand E.M., Young N.S. Neither human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) nor HIV-2 infects most-primitive human hematopoietic stem cells as assessed in long-term bone marrow cultures. *Blood*. 1998;91(3):907–15. DOI: 10.1182/blood.V91.3.907
15. Chelucci C., Hassan H.J., Locardi C., Bulgarini D., Pelosi E., Mariani G., Testa U., Federico M., Valtieri M., Peschle C. In vitro human immunodeficiency virus-1 infection of purified hematopoietic progenitors in single-cell culture. *Blood*. 1995;85(5):1181–7. DOI: 10.1182/blood.V85.5.1181.bloodjournal8551181
16. Kitano K., Abboud C.N., Ryan D.H., Quan S.G., Baldwin G.C., Golde D.W. Macrophage-active colony-stimulating factors enhance human immunodeficiency virus type 1 infection in bone marrow stem cells. *Blood*. 1991;77(8):1699–705. DOI: 10.1182/blood.V77.8.1699.1699
17. Beaupere C., Garcia M., Larghero J., Fève B., Capeau J., Lagathu C. The HIV proteins Tat and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. *Aging Cell*. 2015;14(4):534–46. DOI: 10.1111/acel.12308

18. Serrano S., Mariñoso M.L., Soriano J.C., Rubiés-Prat J., Aubia J., Coll J., Bosch J., Del Rio L., Vila J., Goday A., Nacher, M. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone*. 1995;16(2):185–91. DOI: 10.1016/8756-3282(94)00028-x
19. Haug C.J., Aukrust P., Haug E., Mørkrid L., Müller F., Frøland S.S. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83(11):3832–8. DOI: 10.1210/jcem.83.11.5270
20. Díaz L., Noyola-Martínez N., Barrera D., Hernández G., Avila E., Halhali A., Larrea F. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J. Reprod. Immunol.* 2009 Jul;81(1):17–24 DOI: 10.1016/j.jri.2009.02.005.
21. Gardner D.G., Shoback D. (Eds.) *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 10e. McGraw Hill, 2017:244. URL: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2178&sectionid=166246461>
22. Chergaoui R., Shakir K.M., Shokrani B., Madduri S., Farhat F., Mody V. Histopathological changes of the thyroid and parathyroid glands in HIV-infected patients. *Journal of endocrinology and thyroid research*. 2014;2014:364146. DOI: 10.1155/2014/364146
23. Wallace J.M., Hannah J.B. Pulmonary disease at autopsy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *West Journal of Medicine*. 1988;149(2):167–71. PMID: 3266812; PMCID: PMC1026365. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1026365/pdf/westjmed00132-0037.pdf>
24. Kuehn E.W., Anders H.J., Bogner J.R., Obermaier J., Goebel F.D., Schlöndorff D. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. *J. Intern. Med.* 1999;245(1):69–73 DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00407.x
25. Sandhu S., Desai A., Batra M., Girdhar R., Chatterjee K., Kemp E.H., Makdissi A., Chaudhuri A. Severe symptomatic hypocalcemia from HIV related hypoparathyroidism. *Case reports of endocrinology*. 2018;2018:8270936. DOI: 10.1155/2018/8270936
26. Perazella M.A., Brown E. Electrolyte and acid-base disorders associated with AIDS: an etiologic review. *J. Gen. Intern. Med.* 1994;9(4):232–6. DOI: 10.1007/bf02600132
27. Amarnath S., Dong L., Li J., Wu Y., Chen W. Endogenous TGF-beta activation by reactive oxygen species is key to Foxp3 induction in TCR-stimulated and HIV-1-infected human CD4+CD25+T cells. *Retrovirology*. 2007;4:57. DOI: 10.1186/1742-4690-4-57
28. Contempre B., Le Moine O., Dumont J.E., Denef J.F., Many M.C. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta). *Mol. Cell. Endocrinol.* 1996;124(1–2):7–15. DOI: 10.1016/s0303-7207(96)03921-4
29. Delitala A.P., Scuteri A., Doria C. Thyroid hormone diseases and osteoporosis. *J. Clin. med.* 2020;9(4):1034. DOI: 10.3390/jcm9041034
30. Ночевная Л.Б., Павленко О.А., Килина О.Ю., Столярова В.А. Состояние костной ткани у пациентов с впервые выявленным гипотиреозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2011;26(4–2):189–193. [Nochevnaia L.B., Pavlenko O.A., Kilina O.Ju., Stoljarova V.A.: The state of bone tissue in patients with new onset hypothyroidism, *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noj mediciny*. 2011;26(4–2):189–193. (In Russian)]
31. Wong N., Levy M., Stephenson I. Hypogonadism in the HIV-infected man. *Current treatment options in infectious diseases*. 2017;9(1):104–116. DOI: 10.1007/s40506-017-0110-3
32. Golds G., Houdek D., Arnason T. Male hypogonadism and osteoporosis: the effects, clinical consequences, and treatment of testosterone deficiency in bone health. *International journal of endocrinology*. 2017;2017:4602129. DOI: 10.1155/2017/4602129
33. Sinha U., Sengupta N., Mukhopadhyay P., Roy K.S. Human immunodeficiency virus endocrinopathy. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15(4):251–60. DOI: 10.4103/2230-8210.85574
34. Almeida M., Laurent M.R., Dubois V., Claessens F., O'Brien C.A., Bouillon R., Vanderschueren D., Manolagas S.C. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2017;97(1):135–187. DOI: 10.1152/physrev.00033.2015
35. Siddiqui J., Phillips A.L., Freedland E.S., Sklar A.R., Darkow T., Harley C.R. Prevalence and cost of HIV-associated weight loss in a managed care population. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009;25(5):1307–17. DOI: 10.1185/03007990902902119
36. Reiter G.S. The HIV wasting syndrome. *AIDS clinical care*. 1996;8(11):89–91,93,96. PMID: 11363990.
37. Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, ed. VICh 2014/2015 [HIV 2014/2015]. Hamburg; Bonn; 2014:942. URL: <http://www.hivbuch.de> (accessed: 20.05.2019)
38. Conesa-Buendía F.M., Llamas-Granda P., Larrañaga-Vera A., Wilder T., Largo R., Herrero-Beaumont G., Cronstein B., Mediero A. Tenofovir causes bone loss via decreased bone formation and increased bone resorption, which can be counteracted by dipyridamole in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(5):923–938. DOI: 10.1002/jbm.3665
39. Haskelberg H., Hoy J.F., Amin J., Ebeling P.R., Emery S., Carr A. STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PLoS One*. 2012;7(6):e38377. DOI: 10.1371/journal.pone.0038377
40. Pan G., Wu X., McKenna M.A., Feng X., Nagy T.R., McDonald J.M. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(6):608–20. DOI: 10.1089/0889222041217482
41. Pan G., Yang Z., Ballinger S.W., McDonald J.M. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active anti-retroviral therapy for AIDS. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1068:297–308. DOI: 10.1196/annals.1346.057
42. Lucey J.M., Hsu P., Ziegler J.B. Tenofovir-related Fanconi's syndrome and osteomalacia in a teenager with HIV. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013008674. DOI: 10.1136/bcr-2013-008674
43. Overton E.T., Chan E.S., Brown T.T., Tebas P., McComsey G.A., Melbourne K.M., Napoli A., Hardin W.R., Ribaudo H.J., Yin M.T. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2015;162(12):815–24. DOI: 10.7326/m14-1409
44. Moran C.A., Weitzmann M.N., Oftokun I. The protease inhibitors and HIV-associated bone loss. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2016;11(3):333–42. DOI: 10.1097/coh.0000000000000260
45. Hernandez-Vallejo S.J., Beaupere C., Larghero J., Capeau J., Lagathu C. HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells: beneficial effect of pravastatin. *Aging Cell*. 2013;12(6):955–65. DOI: 10.1111/ace.12119
46. Cozzolino M., Vidal M., Arcidiacono M.V., Tebas P., Yarasheski K.E., Dusso A.S. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS*. 2003;17(4):513–20. DOI: 10.1097/0000000000000006
47. Soldado-Folgado J., Lerma-Chippirraz E., Arrieta-Aldea I., Bujosa D., García-Giralt N., Pineda-Moncusi M., Trenchs-Rodríguez M., Villar-García J., González-Mena A., Díez-Pérez A., Brown T.T., Knobel H., Güerri-Fernández R. Bone density, microarchitecture and tissue quality after 1 year of treatment with dolutegravir/abacavir/lamivudine. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020;75(10):2998–3003. DOI: 10.1093/jac/dkaa254
48. Mundy LM., Youk AO., McComsey GA., Bowlin SJ.: Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population. *AIDS*. 2012 Jun 1;26(9):1073–82. DOI: 10.1097/qad.0b013e328351997f
49. Taiwo B.O., Chan ES., Fichtenbaum C.J., Ribaudo H., Tsibris A., Klingman K.L., Eron J.J., Berzins B., Robertson K., Landay A., Oftokun I., Brown T. AIDS Clinical trials group A5303 Study Team. Less bone loss with maraviroc- versus tenofovir-containing antiretroviral therapy in the AIDS Clinical trials group A5303 Study. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61(7):1179–88. DOI: 10.1093/cid/civ455
50. EACS Guidelines version 10.1, October 2020. URL: [https://www.eacsociety.org/media/eacs\\_guidelines\\_2019\\_rus.pdf](https://www.eacsociety.org/media/eacs_guidelines_2019_rus.pdf)

Поступила 06.01.2022

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

Болтенкова Полина Сергеевна (Boltenkova Polina S.) — Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-4774-8588>

Рунова Гюзель Евгеньевна (Runova Guzel E.) — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>

Моргунова Татьяна Борисовна (Morgunova Tatiana B.) — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>

Фадеев Валентин Викторович (Fadeev Valentin V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>

**Чушкин М.И.<sup>1</sup>, Стручков П.В.<sup>2</sup>, Оты О.Н.<sup>3</sup>, Карпина Н.Л.<sup>1</sup>**

## **РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ**

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», 107564, Москва, Россия

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», 125371, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

*В большинстве случаев после излечения от туберкулеза в легких остаются различной выраженности посттуберкулезные изменения. На фоне этих изменений формируются нарушения функции дыхания по рестриктивному и обструктивному типу. Большая частота нарушений функции легких показывает необходимость функциональных исследований у больных с посттуберкулезными изменениями и проведения легочной реабилитации. У больных хроническими заболеваниями легких часто наблюдают недостаточность питания. В обзоре описаны методы реабилитации, которые включают физические тренировки и методы коррекции нутритивного статуса.*

**Ключевые слова:** туберкулез; реабилитация; физические тренировки; нутритивный статус.

**Для цитирования:** Чушкин М.И., Стручков П.В., Оты О.Н., Карпина Н.Л. Реабилитация больных с туберкулезом легких и посттуберкулезными изменениями. Клиническая медицина. 2022;100(2–3):91–96.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-91-96>

**Для корреспонденции:** Чушкин Михаил Иванович — e-mail: mchushkin@yandex.ru

**Chushkin M.I.<sup>1</sup>, Struchkov P.V.<sup>2</sup>, Ots O.N.<sup>3</sup>, Karpina N.L.<sup>1</sup>**

## **REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND TUBERCULOSIS SEQUELAE**

<sup>1</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, 107564, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academy for postgraduate education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 125371, Moscow, Russia

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

*Tuberculosis sequelae are very common after successful treatment of the disease. Airflow obstruction and restrictive impairment develop alongside with the changes. High prevalence of pulmonary impairment in patients with tuberculosis sequelae shows that lung function study and pulmonary rehabilitation should be performed. Malnutrition is very common among TB patients. The review deals with the methods of rehabilitation, which include physical training and nutritional status correction.*

**Ключевые слова:** туберкулез; реабилитация; физические тренировки; мальпитация.

**For citation:** Chushkin M.I., Struchkov P.V., Ots O.N., Karpina N.L. Rehabilitation of the patients with pulmonary tuberculosis and tuberculosis sequelae. Klinicheskaya meditsina. 2022;100(2–3):91–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-91-96>

**For correspondence:** Mikhail I. Chushkin — e-mail: mchushkin@yandex.ru

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

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

Received 15.12.2021

При туберкулезе органов дыхания у больных наблюдают различные по характеру и протяженности рентгенологические изменения, которые в 86–96% случаях остаются после излечения [1].

Туберкулез может распространяться бронхогенным или лимфогенным путем из каверн или из пораженных лимфатических узлов. В результате туберкулезного воспаления и гиперплазии могут развиваться различной протяженности стенозы сегментарных бронхов с фиброзом перибронхиальных тканей. Развитие бронхиолитов может приводить к ателектазу, гиперинфляции, воздушным ловушкам [2].

Посттуберкулезные изменения представляют собой очаги (в 25,0–55,8% случаев), каверны (7,4–34,6%), уплотнения (consolidation) (3,7–19,2%), бронхоэктазы (3,0–86,0%), фиброз (70,0–92,6%) и эмфизему легких

(15,0–45,0%). Плевральные изменения (утолщение плевры более 10 мм) выявлены у 19,6–46,0% больных [3, 4].

По сравнению с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) у больных с бронхиальной обструкцией после туберкулеза наблюдали значительно более выраженные воздушные ловушки и бронхоэктазы, локализованные в зоне туберкулезного процесса [5, 6].

### **Нарушение функции легких**

Нарушение архитектоники легких после туберкулеза, которое при компьютерной томографии (КТ) наблюдаются в 91% случаев, может приводить к нарушениям функции легких по обструктивному или рестриктивному типу. Причиной бронхиальной обструкции, вероятно, является послевоспалительное сужение бронхов вследствие бронхиолита и деформации бронхиального

дерева из-за перибронхиального фиброза, а нарушения по рестриктивному типу, как правило, связаны с выраженным фиброзом, сниженной растяжимостью легких и уменьшением объема функционирующей легочной ткани [3, 5, 7, 8].

Сравнение частоты нарушений функции легких у пациентов после туберкулеза и лиц в общей популяции показывает, что туберкулез является значительным фактором риска для развития нарушений функции дыхания [7, 9–11]. Так, если в общей популяции частота нарушений функции легких составляет 10,1–19,8% [12, 13], то у больных после перенесенного туберкулеза этот показатель значительно выше и может составлять 18–87% [14].

Нарушение функции дыхания у пациентов, излеченных от туберкулеза легких, было выявлено в 47,7% (у 102 из 214). В 38,3% случаев наблюдали нарушения обструктивного, а в 9,3% — рестриктивного характера. Из 214 больных у 60 (28%) выявили снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) [15].

По данным систематического обзора, который включал 19 работ и более 8 тыс. пациентов после перенесенного туберкулеза легких, авторы выявили значительную взаимосвязь между обструктивными нарушениями и туберкулезом, причем эта взаимосвязь было независима от анамнеза курения [7].

Анализ результатов многоцентрового исследования показал, что наличие туберкулеза в анамнезе увеличивает вероятность обструктивных нарушений в 2,5 раза, а нарушение функции легких по рестриктивному типу — в 2 раза [10].

По мнению экспертов, ХОБЛ является следствием воздействия внешних вредных факторов, поллютантов, а туберкулез легких — самостоятельный и независимый фактор развития различных нарушений функции легких [16]. Поэтому нарушения респираторной функции после туберкулеза более правильно рассматривать как «посттуберкулезные нарушения функции легких» [9, 10, 14].

Высокая частота нарушений функции легких, которые могут быть тяжелой степени, показывает необходимость спирометрического контроля у больных с посттуберкулезными изменениями и проведения легочной реабилитации при нарушении функции легких [9, 14, 17–20]. Многие эксперты считают, что, кроме спирометрии, больных с посттуберкулезными изменениями следует обследовать с помощью бодиплетизографии и анализа диффузионной способности легких [14].

Тем не менее в настоящее время в клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза спирометрия не входит в число обязательных исследований [21].

Отсутствие выполнения спирометрии у больных туберкулезом и с посттуберкулезными изменениями может приводить к гиподиагностике нарушений функции легких и, следовательно, к отсутствию соответствующего лечения [22].

## Основные положения легочной реабилитации

Увеличение физической работоспособности на каждые 1–2 МЕТ соответствует снижению риска леталь-

ности на 10–30%. Особенно высокий риск летальности имеют пациенты с уровнем физической работоспособности менее 5 метаболических единиц [23]. Увеличение физической работоспособности является одной из основных задач легочной реабилитации [19, 24].

Легочная реабилитация — это комплекс терапевтических мероприятий, который включает физические тренировки и образовательные программы, созданные для улучшения физического и эмоционального состояния [19, 25].

Курс реабилитации должен продолжаться в течение 6–12 нед. (не менее 12 занятий) и включать физические тренировки, коррекцию нутритивного статуса, обучение пациентов, причем основным компонентом служат физические тренировки [19, 25]. Другими словами, легочная реабилитация — это фитнес для лиц с хроническими заболеваниями легких.

Физическая активность является важным аспектом профилактики хронических заболеваний [26]. Пациенты с туберкулезом в анамнезе, которые раньше занимались спортом, имели меньшее нарушение функции легких и лучшее качество жизни [27].

Проведение легочной реабилитации показано симптоматическим пациентам (одышка, утомляемость) с нарушением толерантности к физической нагрузке на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Посттуберкулезные изменения являются одним из показаний для проведения реабилитации [19, 28].

Согласно рекомендациям экспертов, пациентов с ОФВ1 менее 50% должной величины следует направлять на легочную реабилитацию и рассматривать возможность направления на реабилитацию пациентов с ОФВ1 более 50% должной величины [29]. Другие авторы считают показанием для реабилитации наличие значительной одышки ( $\geq 2$  по шкале mMRC — modified Medical Research Council Dyspnea Scale — модифицированная шкала одышки Британского медицинского совета) на фоне оптимальной медикаментозной терапии [30], что примерно соответствует ОФВ1 менее 60–70% должной величины [31].

Противопоказаний к проведению легочной реабилитации немного, они включают любые состояния, которые увеличивают риск осложнений в период проведения реабилитации. К противопоказаниям относятся нестабильная стенокардия и неконтролируемая аритмия; высокое артериальное давление (более 180 мм в покое); острое системное заболевание; высокая температура; тяжелое состояние вследствие болезни, которое может препятствовать участию пациента в реабилитации; инфекционные болезни, которые опасны для окружающих; нестабильные или тяжелые психосоматические расстройства, тяжелые когнитивные нарушения и другие [19, 26, 28, 30]. В литературе не описана реабилитация у больных активным туберкулезом легких [20], вероятно, потому, что активный туберкулез представляет инфекционную опасность для окружающих, в том числе для медицинского персонала [28].

## Физические тренировки

Принципы и правила легочной реабилитации разработаны для больных ХОБЛ, но могут быть адаптированы

для больных другими заболеваниями легких, включая туберкулез [20, 32, 33].

Основные правила физических тренировок у больных с заболеваниями легких и сердца принципиально не отличаются от тренировок здоровых людей. Для того, чтобы физические тренировки были эффективны, т.е. увеличивали функциональные возможности сердца и легких, их интенсивность должна превышать обычную ежедневную физическую активность. Кроме того, по мере улучшения физической работоспособности интенсивность физических тренировок должна прогрессивно увеличиваться [19, 34].

Назначение физических тренировок основано на правилах FITT (frequency, intensity, time, type) — частота, интенсивность, продолжительность и тип тренировок. В большинстве случаев физические тренировки должны включать упражнения на выносливость и силу [26, 35].

Тренировка должна включать разминку, основную часть, восстановление (остывание). Интенсивность физических тренировок является ключевым фактором при проведении реабилитации. У больных с заболеваниями легких целесообразно проведение физических тренировок умеренной/высокой интенсивности, которая составляет 40–60% от нагрузки, достигнутой при максимальном нагрузочном teste. Пороговой эффективной, вероятно, является нагрузка, составляющая 30% от резерва частоты сердечных сокращений (ЧСС) или максимального потребления кислорода (например, резерв ЧСС = ЧСС<sub>макс. нагрузка</sub> – ЧСС<sub>покой</sub>). Оптимальная интенсивность составляет более 60% от максимальной нагрузки. Более интенсивные тренировки дают больший эффект, но приверженность больных к такому режиму может быть недостаточной. Для пациентов с тяжелой патологией целесообразно использовать тренировки на велотренажере. Для расчета интенсивности нагрузки использование максимального потребления кислорода вместо ЧСС, достигнутой при нагрузочном teste, может быть предпочтительным [19, 26, 34, 36, 37].

ЧСС помогает контролировать интенсивность физической нагрузки. Для этого можно использовать пульсоксиметры и пульсометры. По нашему мнению, более оптимально применение пульсометров с нагрудным датчиком.

Для больных с тяжелыми функциональными нарушениями целесообразно проведение тренировок низкой интенсивности. В последующем при хорошей переносимости интенсивность их можно увеличивать. У таких больных часто наблюдают тахикардию в покое, кроме того, некоторые лекарства увеличивают ЧСС. Поэтому использование  $VO_{2\max}$  для назначения интенсивности нагрузки вместо ЧСС может быть предпочтительным [26].

Использование тренировок на силу может быть полезно для увеличения мышечной массы. Кроме того, силовые тренировки можно проводить у пациентов с выраженной одышкой, поскольку такие тренировки не требуют большого количества кислорода и, соответственно, большого объема вентиляции [38]. Это делает силовые тренировки возможным вариантом упражнений для лиц

с прогрессирующей болезнью легких или во время обострений болезни [39]. Неизвестно, насколько подобную тактику при обострении заболевания можно использовать у пациентов с туберкулезом в фазе интенсивной терапии.

### Коррекция нутритивного статуса

Традиционно для классификации массы тела используют индекс массы тела (ИМТ). В общей популяции наименьшую общую летальность наблюдали у лиц с ИМТ, равным 20–24,9 кг/м<sup>2</sup>. У лиц с меньшим ИМТ риск летальности может увеличиваться в 2 раза [40]. Кроме того, непреднамеренную потерю веса более 5% в течение 6 мес. считают неблагоприятным признаком [41].

Нарушение нутритивного статуса наблюдают у 20–30% больных хроническими заболеваниями легких [19] и от 40% [42] до 80–90% случаев у больных туберкулезом легких [43].

Между туберкулезом легких и недостаточностью питания существует двухсторонняя связь: туберкулез вызывает снижение веса из-за высокого катаболизма, а низкий вес предрасполагает к заболеванию туберкулезом. Метаболизм белков может быть нарушен при туберкулезе и предполагает блокирование синтеза белков провоспалительными цитокинами. Этот феномен получил название «анаболический блок» [20, 44].

Недостаточность питания (malnutrition; синонимы: белково-энергетическая, нутритивная недостаточность, гипотрофия) — патологическое состояние, обусловленное несоответствием поступления и расхода питательных веществ, приводящее к снижению массы тела и изменению компонентного состава тела (прежде всего, снижение мышечной массы) [45, 46].

Критериями недостаточности питания считают снижение ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup> или непреднамеренное снижение веса в сочетании с низким ИМТ (непреднамеренное снижение веса более 5% в течение 3 мес. или более 10% независимо от времени в сочетании с любым из двух следующих признаков: ИМТ менее 20 кг/м<sup>2</sup>, если возраст меньше 70 лет, или ИМТ менее 22 кг/м<sup>2</sup>, если возраст старше 70 лет [47].

Взаимосвязь недостаточности питания и туберкулеза хорошо известна. Так, в исследовании NHANES было показано, что у больных с низким весом (ИМТ < 18,5) заболеваемость туберкулезом в 12,5 раза выше, чем у лиц с нормальным весом [48]. При ИМТ в диапазоне 18–30 кг/м<sup>2</sup> заболеваемость туберкулезом уменьшается на 14% с увеличением на каждую единицу [49].

Следовательно, оценка нутритивного статуса является существенным компонентом в плане лечения больных туберкулезом и посттуберкулезными изменениями [20, 50], однако в клинических рекомендациях указания на оценку нутритивного статуса и методы его коррекции отсутствуют [21].

Измерение массы тела и ИМТ не учитывают ее состав. Масса тела состоит из жировой и безжировой массы. Так, пациент может иметь большое количество жировой ткани и атрофию мышечной массы и, соответственно,

нормальный уровень ИМТ, но низкий индекс безжировой массы тела (FFMI — fat-free mass index; FFMI = безжировая масса тела/рост<sup>2</sup>). Непреднамеренное снижение веса более 5% в течение 6 мес. расценивают как прекахексию. Вышеуказанный признак вместе со снижением FFMI менее 17 кг/м<sup>2</sup> для мужчин и менее 15 кг/м<sup>2</sup> для женщин является критерием недостаточности питания (кахексия) [41, 51].

Сравнение с ИМТ показало, что FFMI — более информативный показатель для прогноза летальности [52]. Так, летальность у больных хроническими заболеваниями легких с нормальным ИМТ, но низким FFMI была в 2 раза больше, чем у пациентов с нормальными FFMI [53].

Для оценки состава массы тела существуют различные методы: биоимпедансный анализ (БИА), калиперометрия (измерение толщины жировых складок на разных участках тела с помощью специального прибора), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA — dual-energy X-ray absorptiometry), компьютерная томография, ультрасонография, магниторезонансная томография [41, 47]. В клинической практике можно использовать БИА и DEXA [19, 41, 51], из которых DEXA является более точным методом [41, 46].

У лиц с хроническими заболеваниями легких со сниженным весом нутритивная поддержка может быть эффективна для увеличения веса, особенно в сочетании с силовыми тренировками. Нутритивная поддержка у пациентов с нормальным весом или дополнительное питание без физических тренировок могут быть менее эффективными [54, 55].

Нутритивная поддержка необходима при недостаточности питания (кахексии) [19, 25]. Коррекция нутритивного статуса должна быть направлена на поддержание мышечной массы с помощью достаточного содержания белка и витаминов в пищевом рационе. Потребление белка должно быть 1,0–1,2 г/кг/день, а при недостаточности питания потребление белка с пищей должно быть увеличено до 1,2–1,5 г/кг/день [54, 56].

У пациентов с хроническими заболеваниями легких калорийность пищи должна быть 30 ккал/кг/день. Для увеличения массы тела суточная калорийность должна быть выше (45 ккал/кг/день). В некоторых случаях достигать приема высокого уровня калорий следует с осторожностью из-за риска развития рефидинг-синдрома [54, 57]. По данным литературы, нутритивная поддержка может составлять 400–1280 ккал/день или суточное число калорий быть в 1,7–2,2 раза больше основного обмена [58].

В литературе нет общепринятой минимальной клинической разницы изменения массы тела [38], но показано, что увеличение силы респираторных мышц и скелетной мускулатуры наблюдают при увеличении массы тела более 2 кг [54]. В то же время в некоторых работах наблюдали небольшое снижение массы тела в процессе физических тренировок без нутритивной поддержки [30, 59].

На сегодня нет данных, что использование какой-либо специальной диеты может быть эффективным в ле-

чении туберкулеза (приводить к снижению летальности, увеличению частоты излечения), но может способствовать увеличению веса тела [60].

С другой стороны, у пациентов с ожирением (ИМТ > 30) заболеваемость туберкулезом значительно меньше, чем у лиц с нормальной массой тела [48, 61], а дополнительная диета с высоким содержанием жиров способствует более раннему прекращению бактериовыделения [62].

## Заключение

После излечения от туберкулеза легких в большинстве случаев остаются различные по характеру посттуберкулезные изменения. Нарушение структуры легочной ткани может приводить к нарушениям функции легких, которые наблюдаются в 18–87% случаев. Высокая распространенность нарушений функции дыхания показывает необходимость обязательного спирометрического контроля у пациентов с туберкулезом. Легочная реабилитация показана пациентам с низкой толерантностью к физической нагрузке из-за одышки и других симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Основными компонентами легочной реабилитации являются тренировки на выносливость, силовые тренировки. Нутритивная поддержка может быть эффективна для увеличения веса, особенно в сочетании с силовыми тренировками.

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

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

Статья подготовлена в ходе выполнения темы НИР РК АААА-А17-117030610097-7.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Перельман М.И. Что понимать под излечением туберкулеза? *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004;(11):3. [Perelman MI. What should we understand by tuberculosis cure? *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2004;(11):3. (In Russian)]
2. Beigelman C., Sellami D., Brauner M. CT of Parenchymal and Bronchial Tuberculosis. *Eur. Radiol.* 2000;10(5):699-709. DOI: 10.1007/s003300050989
3. Capone R.B., Capone D., Mafort T., Mogami R., Rodrigues R.S., Menna Barreto M., Rufino R. Tomographic Aspects of Advanced Active Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of Sequelae following Treatment. *Pulm. Med.* 2017;2017: 9876768. DOI: 10.1155/2017/9876768
4. Meghji J., Simpson H., Squire S.B., Mortimer K. A Systematic Review of the Prevalence and Pattern of Imaging Defined Post-TB Lung Disease. *PLoS ONE*. 2018;11(8): e0161176. DOI: 10.1371/journal.pone.0161176
5. Allwood B.W., Gillespie R., Galperin-Aizenberg M., Bateman M., Olekers H., Taborda-Barata L., Calligaro G.L., Said-Hartley Q., Van Zyl-Smit R., Cooper C.B., Van Rikxoort E., Goldin J., Beyers N., Bateman E.D. Obstructive pulmonary disease in patients with previous tuberculosis: Pathophysiology of a community-based cohort. *Afr. Med. J.* 2017;107(5):440–445. DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v107i5.12118
6. Jin J., Li S., Yu W., Liu X., Sun Y. Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: Computed tomography features and clinical implications. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018;13:375–384. DOI: 10.2147/COPD.S152447
7. Allwood B.W., Myer L., Bateman E.D. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration*. 2013;86(1):76–85. DOI: 10.1159/000350917

Обзоры и лекции

8. Ravimohan S., Kornfeld H., Weissman D., Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur. Respir. Rev.* 2018;27:170077. DOI: 10.1183/16000617.0077-2017
9. Отс О.Н., Чушкин М.И., Стручков П.В. Нарушения респираторной функции легких у больных с посттуберкулезными изменениями. *Пульмонология.* 2017;27(5):656–663. [Ots O.N., Chushkin M.I., Struchkov P.V. Posttuberculosis lung function impairment. *Pulmonology.* 2017;27(5):656–663. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-656-663
10. Amaral A.F., Coton S., Kato B., Tan W.C., Studnicka M., Janson C., Gislason T., Mannino D., Bateman E.D., Buist S., Burney P.G. BOLD Collaborative Research Group. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur. Respir. J.* 2015;46(4):1104–1112. DOI: 10.1183/13993003.02325-2014
11. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D., Lecca L., Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2015;32:138–46. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.016
12. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., Menezes A.M.B., Sullivan S.D., Lee T.A., Weiss K.B., Jensen R.L., Marks G.B., Gulsvik A., Nizankowska-Mogilnicka E. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370(9589):741–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4
13. Mannino DM., Ford ES., Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J. Intern. Med.* 2003;254(6):540–547. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2003.01211.x
14. Allwood B.W., van der Zalm M.M., Amaral A.F.S., Byrne A. et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2020;24(8):820–828. DOI: 10.5588/ijtld.20.0067
15. Chushkin M.I., Ots O.N. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? *J. Bras. Pneumol.* 2017;43(1):38–43. DOI.org/10.1590/S1806-37562016000000053
16. Визель А.А., Алексеев А.П., Шмелев Е.И., Яушев М.Ф., Визель И.Ю. Бронхобструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы. *Практическая пульмонология.* 2018;1:33–42. [Vizel A.A., Alekseev A.P., Shmelev E.I., Yaushev M.F., Vizel I.Y. Bronchial Obstruction in Patients with Pulmonary Tuberculosis: Analytical Literature Review. *Practical Pulmonology.* 2018;1:33–42. (In Russian)]
17. Чушкин М.И. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с посттуберкулезными изменениями. *Клиническая медицина.* 2013;91(2):38–41. [Chushkin M.I. Disturbances of external respiration in patients with post-tuberculosis changes. *Clinical Medicine.* 2013;91(2):38–41. (In Russian)]
18. Akkerman O.W., Ter Beek L., Centis R., Maeurer M., Visca D., Muñoz-Torrico M., Tiberi S., Migliori G.B. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;92S:S10–S14. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.029
19. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C., ZuWallack R., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188(8):e13–e64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST
20. Munoz-Torrico M., Cid-Juarez S., Galicia-Amor S. et al. Sequelae assessment and rehabilitation. In: Migliori G.B., Bothamley G., Duarte R., Troosters T., Spanevello A. eds. *Tuberculosis (ERS Monograph. Sheffield, European Respiratory Society.* 2018:326–342. DOI: 10.183/2312508X.10022317
21. Федеральные клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. МКБ 10: A15-A19. М., 2020:121. [Federal clinical recommendations. *Tuberculosis in adults. ICD-10: A15-A19.* Moscow, 2020:121. Available at: [sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-tuberkulez-u-vzroslykh-utv-minzdravom/klinicheskie-rekomendatsii/](http://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-tuberkulez-u-vzroslykh-utv-minzdravom/klinicheskie-rekomendatsii/) (Accessed 18.12.2021). (In Russian)]
22. Шмелев Е.И., Кукина Г.М., Якимова М.А., Шмелева Н.М., Пунга В.В. Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы. *Пульмонология.* 2010;(5):38–40. [Shmelev E.I., Kuklina G.M., Yakimova M.A., Shmeleva N.M., Punga V.V. Pulmonary tuberculosis and underlying respiratory pathology. *Pulmonology.* 2010;(5):38–40. (In Russian)]
23. Ross R., Blair S.N., Arena R., Church T.S. et al; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(24):e653–e699. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000461.
24. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W., Casaburi R., Emery C.F., Mahler D.A., Make B., Rochester C.L., ZuWallack R., Herreras C. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;131(5):4S–42S. DOI: 10.1378/chest.06-2418
25. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014;(3):15–36. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology.* 2014;(3):15–36. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
26. American College of Sport Medicine's guidelines for exercise testing and prescription, 10<sup>th</sup> ed, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018.
27. Chushkin M., Mandrykin S., Tikhokhod E., Smerdin S. Can Sport Exercise Prevent Loss of Quality of Life and Pulmonary Function After Tuberculosis? (4 Meeting Abstracts). *Chest.* 2012;142:217A. DOI: 10.1378/chest.1385736
28. Rochester C.L. Patient assessment and selection for pulmonary rehabilitation. *Respirology.* 2019;24:844–853. DOI: 10.1111/resp.13616
29. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger SE., Hanania NA. et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011;155:179–91. DOI: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008
30. Bolton C.E., Bevan-Smith E.F., Blakely J.D., Crowe P. et al. British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax.* 2013;68(suppl2):ii1–i30. DOI: org/10.1136/thoraxjnl-2013-203808
31. Чушкин М.И., Попова Л.А., Шергина Е.А., Карпина Н.Л. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких. Медальянс, 2021. [Chushkin M., Popova L., Shergina E., Karpina N. Ventilation function of lung and quality of life after cured pulmonary tuberculosis. Medical Alliance. (In Russian)]
32. Holland A.E., Wadell K., Spruit M.A. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013;22:577–586. DOI: 10.1183/09059180.00005613
33. Visca D., Zampogna E., Sotgiu G. et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *Eur. Respir. J.* 2019;53:1802184DOI.org/10.1183
34. Garber C.E., Blissmer B., Deschenes M.R., Franklin B.A. et al. American College of Sports Medicine position stand. The quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011;43(7):1334–1359. DOI: 10.1249/MSS.0b013e318213febb
35. Чушкин М.И., Мандрыкин С.Ю., Карпина Н.Л., Попова Л.А. Физическая активность и физические тренировки как метод профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология.* 2018;58(S9):10–18. [Chushkin M.I., Mandrykin S.Y., Karpina N.L., Popova L.A. Physical activity and physical training as method of prevention of cardiovascular diseases. *Kardiologiya.* 2018;58(S9):10–18. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2518
36. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Börjesson M., Caselli S. ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur. Heart. J.* 2021;42(1):17–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605
37. Чушкин М.И., Попова Л.А., Мандрыкин С.Ю., Карпина Н.Л. Использование нагрузочных тестов и физических тренировок в легочной реабилитации. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2021;1:64–70. [Chushkin M.I.,

- Popova L.A., Mandrykin S.Y., Karpina N.L. Exercise testing and exercise training in pulmonary rehabilitation. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2021;1:64–70. (In Russian)]. DOI: 10.17116/kurort20219801164
38. De Brandt J., Spruit M.A., Hansen D., Franssen F.M., Derave W., Sillen M.J., Burtin C. Changes in lower limb muscle function and muscle mass following exercise-based interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A review of the English-language literature. *Chron. Respir. Dis.* 2018;15:182–219. DOI: 10.1177/147972317709642
39. Биличенко Т.Н. Легочная реабилитация при хронической обструктивной болезни легких (обзор данных рандомизированных клинических исследований, национальных и международных рекомендаций). *Вестник восстановительной медицины*. 2020;5(99):26–37. [Bilichenko T.N. Pulmonary Rehabilitation of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (Review of Clinical trials, National and International Recommendations). *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;5(99):26–37. (In Russian)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-99-5-26-37
40. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R., Flint A. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2211–2219. DOI: 10.1056/NEJMoa1000367
41. Schols AM., Ferreira IM., Franssen FM., Gosker HR., Janssens W., Muscaritoli M., et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *The European Respiratory Journal*. 2014;44(6):1504–1520. DOI: 10.1183/09031936.00070914
42. Chushkin M., Beketova V., Popova L., Egorova A., Romanov V., Karpina N., Ergeshov A. Nutritional deficiency in patients with pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2021;58(65):PA2282; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2282
43. Bhargava A., Chatterjee M., Jain Y., Chatterjee B., Kataria A., Bhargava M., Kataria R., D’Souza R., Jain R., Benedetti A., Pai M., Menzies D. Nutritional status of adult patients with pulmonary tuberculosis in rural central India and its association with mortality. *PLoS One*. 2013;8(10):e77979. DOI: 10.1371/journal.pone.0077979
44. Macallan DC. Malnutrition in Tuberculosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1999;34(2):153–157. DOI: 10.1016/s0732-8893(99)0007-3
45. Костюкевич О.И., Свиридов С.В., Рылова А.К., Рылова Н.В., Корсунская М.И., Колесникова Е.А. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2017;89(12–2):216–225. [Kostyukovich O.I., Sviridov S.V., Rylova A.K., Rylova N.V., Korsunskaya M.I., Kolesnikova E.A. Malnutrition: from pathogenesis to current methods for diagnosis and treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(12–2):216–225. (In Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh20178912216-225
46. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017;36:49–64. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
47. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R. et al. Diagnostic criteria for malnutrition — An ESPEN Consensus Statement. *Clin. Nutr.* 2015;34:335–340. DOI.org/10.1016/j.clnu.2015.03.001
48. Cegielski J.P., Arab L., Cornoni-Huntley J. Nutritional risk factors for tuberculosis among adults in the United States, 1971–1992. *Am. J. Epidemiol.* 2012;176(5):409–22. DOI: 10.1093/aje/kws007
49. Lonnroth K., Williams B.G., Cegielski P., Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int. J. Epidemiol.* 2010;39(1):149–55. DOI: 10.1093/ije/dyp308
50. WHO. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis, Geneva, World Health Organization, 2013. Accessed June 14, 2020. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf)
51. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;189(9):e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST
52. Schols A.M.W.J., Broekhuizen R., Welsing-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;82:53–59. DOI: 10.1093/ajcn/82.1.53
53. Vestbo J., Prescott E., Almdal T., Dahl M., Nordestgaard B.G., Andersen T., Sørensen T. and Lange P. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(1):79–83. DOI: 10.2147/COPD.S265676
54. Collins P.F., Yang I.A., Chang Y.C., Vaughan A. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J. Thorac. Dis.* 2019;11:S2230–S2237. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.41
55. Ferreira I.M., Brooks D., White J., Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;12: CD000998. DOI: 10.1002/14651858.CD000998.pub3
56. Deutz N.E.P., Bauer J.M., Barazzoni R., Biolo G., Boirie Y., Bosy-Westphal A., Cederholm T., Cruz-Jentoft A., Krznarić Z., Nair K.S. et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin. Nutr.* 2014;33:929–936. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.007
57. Gomes F., Schuetz P., Bounoure L., Austin P., Ballesteros-Pomar M., Cederholm T. et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin. Nutr.* 2018;37:336–53. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.025
58. Akner G., Larsson K. Undernutrition state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A critical appraisal on diagnostics and treatment. *Respir. Med.* 2016;117:81–91. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.023
59. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J., Morgan M.D. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2003;58:745–751. DOI: 10.1136/thorax.58.9.745
60. Grobler L., Nagpal S., Sudarsanam TD., Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;6:CD006086. DOI: 10.1002/14651858.CD006086.pub4
61. Leung C.C., Lam T.H., Chan W.M., Yew W.W., Ho K.S., Leung G., Law W.S., Tam C.M., Chan C.K., Chang K.C. Lower risk of tuberculosis in obesity. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:1297–304. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1297
62. Pérez-Guzmán C., Vargas MH., Quiñonez F., Bazavilvazo N., Aguilar A. A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. *Chest*. 2005;127:643–51. DOI: 10.1378/chest.127.2.643

Поступила 15.12.2021

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

Чушкин Михаил Иванович (Chushkin Mikhail I.) — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>; eLibrary SPIN: 2568-6781

Стручков Пётр Владимирович (Struchkov Pyotr V.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России

Омс Олег Николаевич (Oms Oleg N.) — д-р мед. наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Карпина Наталья Леонидовна (Karpina Natalia L.) — д-р мед. наук, руководитель Центра диагностики и реабилитации Центрально-го научно-исследовательского института туберкулеза, <https://orcid.org/0000-0001-9337-3903>

**Сукмарова З.Н.<sup>1</sup>, Ибрагимова Ф.М.<sup>1</sup>, Афонина О.В.<sup>1</sup>, Симоненко В.Б.<sup>2</sup>**

## **РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ КАРДИОПАТИИ: УРОКИ ПРОШЛЫХ ЭПИДЕМИЙ**

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

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

*Вирусы являются самым частым этиологическим агентом воспалительного поражения миокарда. На сегодня коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) обуславливает высокую частоту миокардита и перикардита, что поднимает вопросы о механизмах его кардиотропности и отдаленных последствиях воспаления. В качестве предположительного сценария мы представляем клинический случай пациента, перенесшего вирусный миокардит на фоне «атипичной пневмонии» 2004 г., с рецидивами воспаления сердечной мышцы при последующих острых респираторных вирусных инфекциях, последняя из которых была инициирована SARS-CoV-2.*

*Выполнен анализ литературы, включающий описанные случаи воспаления миокарда на фоне предшественников штамма SARS-CoV-2: SARS-CoV-1 и MERS. Также проведен обзор имеющихся данных по диагностике вирусного миокардита в реалиях настоящей пандемии, который демонстрирует большую неоднородность выявления признаков воспаления сердечной мышцы по результатам разных методов исследования и по данным разных специалистов внутри одной методики, что ставит вопросы о необходимости пересмотра традиционных критерии миокардита в случае с COVID-19.*

**Ключевые слова:** миокардит; поствоспалительная кардиопатия; диагностика; прогноз; COVID-19.

**Для цитирования:** Сукмарова З.Н., Ибрагимова Ф.М., Афонина О.В., Симоненко В.Б. Рецидивирующее течение поствоспалительной кардиопатии: уроки прошлых эпидемий. Клиническая медицина. 2022;100(2–3):97–107.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-97-107>

**Для корреспонденции:** Сукмарова Зульфия Наильевна — e-mail: suzulfia@gmail.com

**Sukmarova Z.N.<sup>1</sup>, Ibragimova F.M.<sup>1</sup>, Afonina O.V.<sup>1</sup>, Simonenko V.B.<sup>2</sup>**

## **RECURRENT COURSE OF POST-INFLAMMATORY CARDIOPATHY: LESSONS FROM PAST EPIDEMICS**

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

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

*Viruses are the most common etiological agents of myocardium inflammation. Today the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) causes a high incidence of myocarditis and pericarditis. As a hypothetical scenario, we present a clinical case of a patient who underwent viral myocarditis on the background of SARS in 2004, with recurrent myocarditis in ARVI, the last of which was initiated by SARS-CoV-2. A 61-year-old male patient, in 2004 contacted a representative of the People's Republic of China and after 4 days felt the symptoms of ARVI. Before the viral disease, he had excellent health, the absence of cardiovascular diseases and pathological heredity. Fever 38–39 °C, myalgia, headache, general malaise, dry obsessive cough persisted for a week. After the addition of shortness of breath, he was hospitalized. According to the data of X-ray and computed tomography, infiltrates of the lungs of both of the "frosted glass" type were revealed. According to the clinic and laboratory data, a diagnosis of severe "atypical viral pneumonia" was made, and a diagnosis of viral myocarditis was suggested. Echocardiography showed a decrease in the left ventricular ejection fraction up to 50% for the first time, without signs of coronary heart disease based on the results of further examination. Dry cough disturbed in the next 4 months, LVEF 48–50% and I functional class of heart failure persisted for 10 years. The patient had a flu with mild respiratory symptoms in 2015, but it triggered a recurrence of myocarditis. The examination revealed a decrease in LVEF up to 35%, the progression of dilatation of the heart cavities also without signs of coronary heart disease according to the results of the treadmill test and coronary angiography. Post-inflammatory cardiopathy progressed relatively quickly during the year. The minimum LVEF was 23%; a cardioverter-defibrillator was implanted for secondary indications; radiofrequency ablation of fascicular tachycardia was performed. It was followed by another period of stabilization: 2 functional class of heart failure, ICD shocks did not occur. The patient underwent COVID-19 with minimal respiratory symptoms in March 2021. It provoked another recurrence of myocarditis, diagnosed with an increase in troponin, cerebral natriuretic peptide, CRP, ESR and increasing heart failure during 3 months. Persistent paroxysms of atrial fibrillation with a decrease of LVEF 15% and anasarca. A successful radiofrequency isolation of the pulmonary vein was performed in 2021. By November 2021, in the absence of paroxysms, it was possible to achieve compensation for heart failure up to class 1 according to Vasilenko–Strazhesko and NYHA, LVEF 28%.*

*In order to understand the recurrent nature of myocarditis against the background of various respiratory viral infections, an analysis of the literature was carried out, including the described cases of myocardial inflammation against the background of the predecessors of the SARS-CoV-2 strain: SARS-CoV-1 and MERS. We also reviewed the data on the diagnosis of viral myocarditis in the realities of this pandemic. It reveals a large heterogeneity of signs of inflammation of the heart muscle according to different diagnostic methods and large interobserver variability, and challenges us about the need to revise the criteria for myocarditis in the case of COVID-19.*

**Ключевые слова:** myocarditis; post-inflammatory cardiopathy; diagnosis; prognosis; COVID-19.

**Для цитирования:** Sukmarova Z.N., Ibragimova F.M., Afonina O.V., Simonenko V.B. Recurrent course of post-inflammatory cardiopathy: lessons from past epidemics. Klinicheskaya meditsina. 2022;100(2–3):97–107.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-97-107>

**For correspondence:** Sukmarova Zulfiya Nailevna — e-mail: suzulfia@gmail.com

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

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

Received 10.11.2021

Вирусы являются самым частым этиологическим агентом воспалительного поражения миокарда [1]. Агрессия микромира каждый год нарастает, и сегодня миокардит и перикардит перешли из категории казуистических случаев в ранг часто встречающихся заболеваний. Новые штаммы вируса гриппа обусловливали скачки заболеваемости миокардитом в течение последних десятилетий, а появившийся 20 лет назад коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) развил не только свойства тотальной патогенности, но и мутировал в сторону кардиотропности (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Новый коронавирус — первое заболевание в череде нарастающих по тяжести эпидемий XXI века — имеет входными воротами АПФ-рецепторы, сконцентрированные в тканях сердца, что отличает его от других микробов [2]. За 2002–2004 гг. описано более 8000 известных случаев SARS-CoV-1 в 33 странах на пяти континентах, причем львиная доля заразившихся были медработниками (13,7%) [3]. Летальность составляла около 10%, среди людей старше 50 лет — 50% [4].

Следующий штамм — Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS) — появился в 2012 г., к 2019 г. был диагностирован у около 2500 пациентов (из них 19,3% — медработники), среди которых средняя летальность составляла 34% [5], госпитальная летальность достигала 65% [6]. Точной статистики о случаях SARS-CoV-1 и MERS в России в открытых источниках нет.

Несмотря на тесные торгово-экономические связи и отсутствие карантинных мероприятий в странах, где фиксировались вспышки эпидемий, специфическая диагностика у нас не была широко распространена, и случаи атипичной пневмонии по всей стране проходили без верификации возбудителя. Также и мировое медицинское общество недооценило последствия новой угрозы, о чем свидетельствует небольшое количество публикаций. Особенно это касается отдаленных наблюдений за пациентами, выжившими после «свиного» гриппа и коронавирусных острых респираторных дистресс-синдромов.

Схожесть клинической и патогенетической картины при предыдущих возбудителях «атипичной пневмонии» и COVID-19 заставляет с новым вниманием обернуться на прошедшие эпидемии в поисках ответов о прогнозе пациентов, болеющих в настоящее время. Нарастающий поток данных о случаях миокардита, вызванного SARS-CoV-2, порождает большое количество вопросов об исходе кардиопатии: пройдут ли большинство случаев бесследно, как описано при некоронавирусных миокардитах [1], или специфическая тропность к АПФ-рецепторам сыграет свою роль? Какое значение будут иметь большая длительность и тотальная распространенность пандемии, означающие для многих неоднократные контакты с вирусом и неизбежность повторного воспаления? Уви-

дим ли мы через несколько лет эпидемию кардиомиопатии у медработников, и не увеличит ли инфекция бремя кардиоваскулярных заболеваний для детей? С этими вопросами напрямую связано сохраняющееся недоумение по поводу избирательности поражения как различных индивидов, так и различных органов внутри одного организма, что наталкивает ученых на исследование генетической предрасположенности и иммунной реактивности (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки).

Мы представляем клинический случай пациента, перенесшего миокардит на фоне «атипичной пневмонии» в 2004 г., с рецидивами воспаления сердечной мышцы на фоне последующих ОРВИ, как пример возможного сценария для современных пациентов в долгосрочном прогнозе. Также представлен обзор литературы о редких зафиксированных случаях миокардита на фоне инфекции SARS-CoV-1, MERS и ключевых моментах гиподиагностики миокардита в реалиях настоящей пандемии.

### Клинический случай

Пациент — мужчина, 61 год, в декабре 2004 г. в течение нескольких дней совершил покупки в торговых китайских павильонах. Через 2–4 дня ощущил симптомы ОРВИ. До вирусного заболевания имел отличное здоровье, отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания и патологическая наследственность. Лихорадка 38–39 °C, миалгия, головная боль, общее недомогание, сухой наязвичный кашель сохранялись в течение недели. Далее присоединилась выраженная одышка, в связи с чем пациент был госпитализирован в стационар. По данным рентгенографии и компьютерной томографии выявлены инфильтраты в обоих легких в виде «матового стекла». В мазках из зева признаков бактериальных патогенов не обнаруживалось, иммуноглобулины на вирусы Эпштейна–Барр и цитомегаловирус были отрицательны. Поставлен диагноз «атипичная вирусная пневмония тяжелого течения», проводилась дезинтоксикационная, антибиотикотерапия, стероиды, кислород. По данным проведенной ЭхоКГ впервые зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до 50% без признаков нарушения локальной сократимости. Ангинозной боли, повышения МВ фракции креатинфосфоркиназы (КФК-МВ) не зарегистрировано, предложен диагноз «вирусный миокардит». На фоне массивной терапии в течение 3 нед. пневмония разрешилась без вентиляционной поддержки, однако сухой кашель беспокоил в последующие 4 мес. Пациент жил один, а данных на предмет заражения лечащих медработников получить не удалось. Рентгенография в дальнейшем патологии не выявляла, ЭхоКГ в динамике с 2006 по 2011 г. демонстрировала ФВЛЖ 48–50%, сохранялась одышка высоких напряжений.

В январе 2015 г. пациент перенес ОРВИ (грипп?) с легкими респираторными и астеническими явлениями, но затянувшимся периодом восстановления. В марте 2015 г. отметил ухудшение переносимости нагрузок. При обследовании зафиксирована ФВЛЖ 35%, прогрессирование дилатации полостей сердца: конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ) — 81 мм, конечный диастолический объем (КДО) — 270 мл, по-перечный размер левого предсердия — 52 мм, правого желудочка — 42 мм, СДЛА — 52%. Тредмил-тест признаков ишемии не выявил. Коронарография: значимого атеросклеротического поражения коронарного русла нет. Сцинтиграфия легких — без признаков тромбоэмболии легочной артерии. Холтеровское мониторирование ЭКГ: 5 пробежек мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) из 3 комплексов, 9 коротких пробежек наджелудочковой тахикардии, 2000 наджелудочных экстрасистол. Анализы крови на СРБ, АСЛО, РФ, ЦИК, тропонин — без патологии, СОЭ 30 мм/ч. Впервые диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Несмотря на по-добранию терапию (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, статины, кордарон), сердечная недостаточность постепенно прогрессировала. Магнитно-резонансная томография показала отсутствие данных за ишемическое повреждение или аритмогенную кардиомиопатию, выявила диффузное истончение миокарда с минимальной толщиной в апикальной области слева 2 мм, ФВЛЖ 23%.

В 2016 г. в связи с выявленными устойчивыми пароксизмами ЖТ, сопровождающимися обмороками, имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Из-за повторяющихся срабатываний последнего, происходивших несколько раз в неделю, несмотря на антиаритмическую терапию, проведена радиочастотная аблация (РЧА)

фасцикулярной тахикардии септальной части апикального сегмента левого желудочка.

2017 г. прошел в относительно компенсированном состоянии. В 2018 г. манифестируала фибрилляция предсердий с короткими бессимптомными пароксизмами. Обследование на тот момент не показало нарушения функции щитовидной железы, почек, толщина интима-медиа по-прежнему оставалась 0,6–0,9 мм. До весны 2021 г. сохранялся II функциональный класс сердечной недостаточности, шоки ИКД не происходили. Вакцинирован не был в связи с тяжестью заболевания.

В марте 2021 г. пациент перенес COVID-19 с умеренно выраженным респираторными симптомами (кратковременным сухим кашлем, субфебрильной температурой в течение около недели), завершившийся затяжным пароксизмом фибрилляции предсердий. В анализах крови выявлено повышение тропонина Т до 0,7 нг/мл, мозгового натрийуретического пептида до 10 000 пг/мл, СРБ до 19 мг/л, СОЭ до 30 мм/ч. В течение последующих 3 мес. декомпенсация сердечной недостаточности нарастала, беспокоили частые длительные пароксизмы фибрилляции предсердий, сопровождавшиеся значительным ухудшением переносимости нагрузок, анасаркой. По данным ЭхоКГ ФВЛЖ 14%, среднее значение глобального страйна 4% (норма более 21%) (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки). Что примечательно, ЭКГ не отражало тяжести поражения миокарда (рис. 4). В августе 2021 г. проведена успешная РЧА-изоляция устьев легочных вен: к ноябрю 2021 г., в отсутствие пароксизмов, удалось добиться компенсации сердечной недостаточности до 1-го класса по Василенко–Стражеско и NYHA. На визите в сентябре состояние стабильное, уровень мозгового натрийуретического пептида 4000 пг/мл, тропонина < 0,2 нг/мл.

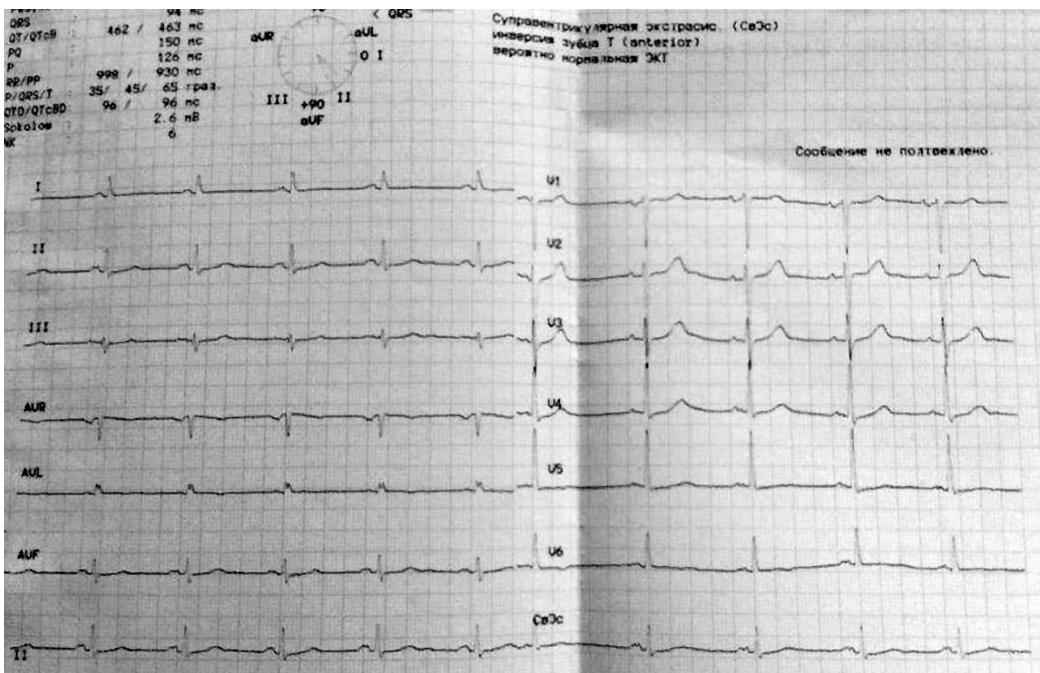


Рис. 4. ЭКГ пациента с поствоспалительной кардиопатией на фоне декомпенсации сердечной недостаточности (ФВЛЖ 14%, анасарка): наблюдается лишь незначительное снижение вольтажа, неспецифические нарушения деполяризации и внутрижелудочковой проводимости, несопоставимые с клиникой и тяжестью поражения миокарда по ЭхоКГ

## Обсуждение и обзор литературы

Акцент на сердечно-сосудистые осложнения респираторной вирусной инфекции делается только в последние 2 года из-за высокого распространения кардиальных симптомов COVID-19 и большого развития визуализирующих методик. Хотя, как известно, и во время эпидемий гриппа больше пациентов умирает от сердечно-сосудистых причин, чем от пневмонии [7]. На этом фоне последствия для сердца у переболевших SARS-CoV-1 и MERS выглядят недооцененными, как и в целом заболеваемость, что в том числе связано с меньшей доступностью диагностических систем и неточностью анализов, подтверждающих вирус (большинство контактных пациентов имели симптомы заболевания, но ПЦР-тест был отрицательным) [7]. Цифры общей смертности, рассчитанные на конец эпидемий, составляли для SARS-CoV-1 [4] и MERS 9–12 % [9, 10], и были в 2–4 раза выше, чем демонстрируют последние сводки по COVID-19 [11]. Сопоставимый процент летальности при COVID-19 (10,5%) наблюдаются в настоящее время именно среди пациентов с предшествующей кардиальной патологией [11]. Это также позволяет предположить, что вовлечение сердца и сосудов в патогенез предыдущих штаммов коронавируса описаны не полностью. Наблюдения отдаленных последствий прошлых коронавирусных эпидемий, охватывающие период от 4 нед. после инфекции до года, фиксируют преимущественно посттравматическое стрессовое расстройство и синдром хронической усталости [12], за которыми могут скрываться субклиническое поражение сердца и сосудов. Отчет о последней вспышке, которая произошла в Республике Корея в 2015 г, также концентрируется на респираторных показателях [8]. Мы нашли 3 публикации об остром миокардите на фоне SARS-CoV-1 и MERS [13–15], но нет ни одной работы по наблюдению дальнейшей судьбы таких пациентов. В первом исследовании кардиоваскулярных последствий SARS-CoV-1 с участием 121 пациента (средний возраст 37,5 года) описана преходящая кардиомегалия у каждого десятого, а также один случай, потребовавший циркуляторной поддержки без подробного отчета о патофизиологических причинах. Помимо больных с тяжелым течением заболевания, те или иные кардиологические симптомы были зафиксированы у большинства пациентов: тахикардия — у 72%, гипотония — у 50%, брадикардия — у 15% и пароксизмальная фибрилляция предсердий — у 1 пациента [13]. Вторая работа показала, что у пациентов с SARS-CoV-1 на остроте инфекции наблюдались признаки диастолической дисфункции, купировавшиеся у большинства через 30 дней [14]. Третье наблюдение описывает случай MERS-CoV в Саудовской Аравии у пациента 60 лет с атипичной пневмонией и быстро нарастающей сердечной недостаточностью, повышением тропонина и NT-гтгоБНР до 8000, глобальным гипокинезом миокарда и выпотом в перикард, а также подтверждением миокардита при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Наблюдение продолжалось в течение 3 мес. лечения в стационаре, все это время значительное снижение сократимости левого желудочка сохранялось [15].

Представленный нами пациент мог быть одним из неучтенных случаев заражения SARS-CoV-1 или H1N1, которые проходили в те годы под диагнозом «атипичная пневмония». Эпидемиологический анамнез, зеркальная схожесть клинической картины, особенно длительный сухой навязчивый кашель, нехарактерный ранее существовавшим инфекциям, типичная рентгенологическая картина и тяжелое течение укрепляют предположение о том, что патоген был предком ныне текущей инфекции. Следует отметить, что миокардит в 2004 г. у пациента протекал относительно доброкачественно: снижение глобальной сократимости сердца и переносимости нагрузок было умеренным, сердечная недостаточность долгие годы оставалась стабильной. Однако последующие ОРВИ, последняя из которых была вызвана SARS-CoV-2, провоцировали неадекватно большое прогрессирование сердечной недостаточности, не объяснимое тяжестью респираторных симптомов или признаками общего воспаления. О том, что это были рецидивы миокардита, свидетельствует возникновение кардиологических симптомов после 2–4-недельного периода клинического улучшения, появление нового очага дистрофии миокарда, явившегося причиной манифестации желудочковых нарушений ритма после одной ОРВИ и повышение кардиоспецифических ферментов с неадекватным падением сократимости и фибрилляцией предсердий после следующей, что сопровождалось расширением полостей в острый период и сокращением размеров сердца при стихании воспаления. Авторы, изучающие миокардит и мультисистемный воспалительный синдром при COVID-19, подчеркивают активацию аутоиммунного механизма после взаимодействия с коронавирусом (рис. 5, см. 2-ю стр. обложки). С. Huang [16] считает, что хотя активация врожденного иммунного ответа благотворна для хозяина из-за его противовирусного действия, чрезмерная или постоянная активация иммунной системы может привести к усиленному и/или хроническому воспалительному процессу, который вызывает разрушение и ремоделирование миокарда, что приводит к дисфункции сердца. Острая фаза с активацией адаптивного иммунного ответа может длиться 1–4 нед., а хроническая фаза, в которой отсроченный или неэффективный клиренс вируса вместе с хроническим воспалением и фиброзом может привести к дилатационной кардиомиопатии, — от месяцев до нескольких лет. Возбужденные клетки врожденного иммунитета и сердечные клетки высвобождают цитокины, хемокины, интерфероны и алармины, это приводит к запуску каскада системного иммунного ответа с последующим возвращением в сердце активированных тучных клеток, нейтрофилов, дендритных клеток, моноцитов и макрофагов [17]. Моноциты и макрофаги являются основными подмножествами воспалительных клеток, обнаруживаемых при миокардите человека и экспериментальном миокардите [17]. Среди прочих иммунологических механизмов особое внимание привлекают так называемые паттерны молекулярного повреждения (DAMP), такие как АТФ, S100A8 и S100A9 [18], которые имеют индивидуальные различия, с чем в том чис-

ле может быть связана тропность вирусов к миокарду у отдельных пациентов. На основании данного примера можно предположить, что механизмы иммунологической памяти клеток сердца активируются вирусом на долго и неспецифически, что инициирует более охотное возбуждение воспалительных элементов в миокарде при попадании других вирусных антигенов спустя несколько лет. Именно аутоаггрессия, на наш взгляд, являлась у пациента причиной прогрессирования патологии миокарда на 2–4-й неделе после купирования пневмонии, когда сам инфекционный агент, вероятно, был большой частью устранен. S. Malkiel и соавт. [19] утверждают, что аутоиммунный ответ может надолго закрепить непрерывное воспаление и прогрессирующее повреждение миокарда. S.A. Huber [20] и K. Klingel [21] с коллегами описывают случаи, когда в восприимчивых иммунных системах вирусный геном и воспалительная реакция сохраняются длительное время. Вероятно, в последующем хватает небольшого количества вирусных частиц, попавших в организм, например, при сезонном гриппе, для того чтобы вызвать каскад массивного аутоповреждения.

Имеется предположение, что сбой аутоиммунной регуляции, описанный в представленных источниках для энтеровирусов, в случаях коронавирусного поражения приобретает особое значение. В поиске иллюстраций рецидивирующего аутоиммунного миокардита мы обнаружили исследование коллег из Италии, описывающее фульминантный лимфоцитарный миокардит после ОРВИ у здоровой ранее женщины 40 лет в 2015 г., который не сколько раз обострялся на фоне коронавирусной инфекции в 2020 г. При этом и в первый раз, и в 2020 г. респираторные симптомы были невыраженными, но ухудшение кровообращения потребовало временной механической поддержки кровообращения; в результате лечения фракция выброса восстанавливалась с 15 до 50%, а биопсия не выявляла вирусных частиц в миокарде [23]. Если привести параллель с нашим случаем, то 2015 г. был годом эпидемии очередного коронавируса, однако и другой кардиотропный вирус мог спровоцировать перекрестную реактивность с SARS-CoV-2 и многократные рецидивы на фоне настоящей пандемии.

Антитела к миокарду присутствуют почти у 60% пациентов с воспалительной кардиомиопатией и у их родственников [23]. Эти аутоантитела распознают многие сердечные аутоантигены, в частности изоформы тяжелой цепи сердечного  $\alpha$ - и  $\beta$ -миозина. Иммунизация животных аутоантigenами, которые были идентифицированы у пациентов с воспалительной кардиомиопатией, такими как  $\beta_1$ -адренорецептор, мускариновый ацетилхолиновый receptor M2, изоформы тяжелой цепи сердечного миозина и тропонин, приводит к сердечным аномалиям, которые имитируют фенотип заболевания человека [24]. Пассивный перенос очищенных антител от крыс, иммунизированных сердечным миозином, приводит к отложению антител в миокарде и апоптозу миоцитов, вызывая кардиомиопатию у животных-реципиентов [25, 26]. В этой связи, возможно, стоит брать антитела к миокарду у всех пациентов с подозрением

на миокардит, даже несмотря на признаки минимального страдания миокарда. Особенno это касается случаев повторного появления кардиологических симптомов на фоне неоднократных COVID-19. К этой группе в первую очередь относятся медработники, уже в течение 2 лет регулярно получающие вирусную нагрузку, в какой бы специальности они не работали. Если опираться на данные коллег из Китая, стран Юго-Восточной Азии и Канады, Саудовской Аравии, Объединенных Арабских Эмиратов и Республики Корея, то каждый 5–6-й пострадавший работал в медицине [4, 5].

Как известно, 10–14% причин декомпенсации сердечной недостаточности связано с респираторной инфекцией [27]. При COVID-19 сердечная недостаточность стоит на четвертом месте среди осложнений и развивается у 23% пациентов [28]. Острое сердечное повреждение часто описывается при отсутствии поражения легких [29–33]. Кроме того, разрушение миокардиоцитов во время инфекции может быть бессимптомным, определяясь только по повышению тропонина, который увеличивается у каждого десятого с COVID-19: 8–12% общей выборки заболевших и 20–28% среди госпитализированных пациентов [34–36]. Несмотря на столь высокую частоту, большинство случаев миокардита при COVID-19 протекают с довольно скромным снижением сократимости. Это перекликается с наблюдениями при SARS-CoV-1, когда только один из 121 пациента с расширением полостей на фоне воспаления имел систолическую, а остальные — диастолическую дисфункцию левого желудочка [14, 37]. По данным литературы и собственному опыту, наряду со снижением ФВЛЖ до 50%, симптоматика у пациентов с COVID-19 относительно скучна и проявляется в виде боли в области сердца перикардиального, псевдоишемического характера, одышки, возникшей впервые не ранее чем в течение последних 3 мес., или обострившейся существующей одышки, невыраженного нарушения переносимости нагрузок и аритмии, которые можно недооценить и счесть дальнейшее наблюдение нерациональным. Однако наш случай высвечивает вероятность закладки механизмов прогностически неблагоприятного исхода на годы вперед. Мы уверены, что со временем аутоиммунная активация возглавит список факторов повреждения миокарда, перечисляемых в многочисленных обзорах, как несоответствие кислородного обмена, стрессовая кардиомиопатия, протромботические и микрососудистые осложнения, прямое вирусное поражение миокарда и цитокиновый штурм [38–41], так как именно она способствует хроническому рецидивирующему течению болезни, определяя долгосрочный прогноз [42].

Сегодня подавляющее большинство кардиологов ставит «вероятный миокардит» на основании лабораторных данных (повышение биомаркеров кардиального повреждения), патологии ЭКГ, ЭхоКГ или МРТ [24]. При отсутствии описанных симптомов, но наличии нарушений по данным одного из вышеперечисленных методов диагноз формулируется как «возможный миокардит» [43]. Учитывая большую частоту клинически подозреваемого миокардита на фоне COVID-19 и необходимость много-

летнего отслеживания истории пациентов, встает вопрос о консенсусе обязательных и достаточных критериев его диагностики. Есть предположение, что при миокардите, ассоциированном с коронавирусами, нельзя применять те же клинические, визуальные, патолого-анатомические и прогностические параметры, как для других форм вирусного миокардита. Особенно это касается гистологического подтверждения. С одной стороны, доказана опасность хирургических процедур при COVID-19, что также актуально в отношении биопсии. С другой стороны, еще не выявлено закономерностей распределения воспаления в ткани сердца, поэтому встает вопрос об информативности добытого материала. Поэтому многие авторы сходятся во мнении, что эндомиокардиальную биопсию не следует использовать в повседневной практике, если это не касается фульминантной сердечной недостаточности с тяжелыми гемодинамическими нарушениями, требующими специфической противовирусной терапии [46]. Имеющиеся данные вскрытия или биопсии миокарда при COVID-19 крайне разноречивы и в некоторых работах показывают персистенцию вируса в миокарде до 61,5%, в различном количестве: от клинически значимого до незначимого [44], до 4,5% [45, 46], но в большинстве случаев без признаков массивного повреждения клеток [44, 45]. В других исследованиях, при наличии клиники, позитивных данных ЭхоКГ и МРТ, эндомиокардиальная биопсия тех же пациентов может демонстрировать отсутствие вирусных частиц, также различную степень некроза или воспаления миокарда в виде небольшой моноцитарной инфильтрации или интерстициального отека [45–49]. Подобные патологические особенности без четкого соблюдения традиционных критериев наблюдались также при коронавирусной инфекции SARS и MERS [45]. В частности, геном вируса в сердце был обнаружен у 35% пациентов с SARS-CoV-1 независимо от наличия симптомов [50]. Эти данные показывают, что не всегда нахождение самого вируса в структурах сердца играет патогенетическую роль, а доминируют механизмы непрямого повреждения [13, 51–55]. В пользу воспалительного повреждения миокарда, к примеру, говорит исследование P. Libby и соавт. [56], где пациенты с повышенным уровнем тропонинов имеют более высокий уровень С-реактивного белка. Кроме того, утяжеление состояния и развитие осложнений COVID-19 обычно происходит в течение второй недели болезни — время, совпадающее со снижением вирусной нагрузки и увеличением маркеров воспаления [28, 57, 58]. Эти наблюдения подтверждают, что повреждение тканей хозяина является опосредованным, вероятнее всего, врожденной и адаптивной иммунными реакциями [59]. Средний интервал от появления симптомов ОРВИ до появления симптомов мультисистемного воспалительного синдрома также составляет 3–4 нед. [60], а в крови в этот момент регистрируются клинические и лабораторные признаки типичного гипервоспаления. Для большинства же детей, многократно переносящих COVID-19 без Кавасаки-подобного синдрома, пока отсутствуют данные, что инфекция SARS-CoV-2 не оставляет иммуноопосредованных

травм. Появились сведения, что белок нуклеокапсида (N) SARS-CoV потенцирует трансформирующий фиброз, опосредованный фактором роста-бета, и вызывает усиление интерстициального фиброза миокарда, поэтому о безопасности вируса для детей говорить рано [61].

Растерянность по поводу диагностики ковидного миокардита подкрепляют неоднородные данные МРТ-исследований. Наиболее смелые результаты показывают выявление патологических находок у 78% [62], наиболее скромные — у 3% переболевших [63]. Другие группы авторов даже при повышенном уровне высокочувствительного тропонина T (hsTnT) описывают неишемическое повреждение по T1- и T2-изображениям только у 25,5% пациентов [64]. Первоначально считалось, что частота поражения сердца в результате заболевания COVID-19 коррелирует с тяжестью клинического течения и наличием сопутствующих заболеваний. В подтверждение этого при МРТ-исследовании пациентов, имевших кардиологические жалобы, аномальные результаты были обнаружены в 58% случаев [65]. Однако более поздние МРТ-исследования людей, выздоровевших от COVID-19, продемонстрировали высокую частоту поражения сердца, несмотря на бессимптомное или доброкачественное течение заболевания. Исследование V.O. Puntmann и соавт. [62] показало, что через 2–3 мес. после инфицирования 78% пациентов, из которых 18% не имели симптомов, а 49% имели симптомы от легкой до умеренной степени тяжести, демонстрировали аномальные результаты МРТ сердца и 60% — продолжающееся воспаление. Объяснить причину того, что результаты МРТ столь варьируют от исследования к исследованию, также можно, опираясь на теорию аутоиммунного повреждения. Так как иммунная реактивность у людей разная и зависит от сотен факторов, включая количество вируса, предрасположенность, сопутствующие заболевания, состояние организма в период заражения, принимаемую терапию, что обуславливает те или иные преобладающие механизмы воспаления, то выделить универсальную картину, вероятно, не представляется возможным. Кроме этого, диагностика в них проводилась в разное время после COVID-19, а воспаление, как известно, имеет стадийность. О фазности воспалительных изменений ковидного сердца мы предположили в начале пандемии по данным ультразвукового исследования, когда разработали шкалу изменений перикарда в динамике [66]. Параллельно нашим исследованиям коллеги со всего мира заявляли о большой распространенности эхокардиографических признаков перикардита у пациентов с COVID-19 [67]. Менее специфичные электрокардиографические методы также фиксируют острые изменения ST, соответствующие перикардиту, у 12% пациентов с атипичной болью в грудной клетке [68]. Как и ЭКГ, МРТ не является чувствительным методом диагностики перикардита, так как не визуализирует минимальный выпот и ранние стадии повреждения, но исследователи из университета Гайдельберга сообщили, что значительный выпот в перикард  $> 1$  см присутствовал у 20% пациентов спустя 3 мес. после COVID-19, хотя большинство из них были бессим-

птомны [62]. Т. Kotecha и соавт. [69] и N. Moulson и соавт. [70] в своих исследованиях описали частоту выпота в перикард в 5% случаев, в основном небольшого размера. Мы согласны с мнением коллег, что небольшой выпот в перикард и другие ЭхоКГ-признаки изменения оболочки сердца являются обычным явлением в подостром периоде COVID-19, возможно, отражающим воспаление миокарда, в то время как канонические симптомы перикардита встречаются реже. Кроме изменения перикарда на самых ранних стадиях заражения, при развитом миокардите ЭхоКГ фиксирует утолщение (отек) стенок сердца, расширение правых и/или левых полостей, усугубление клапанной недостаточности, нарушение диастолической, локальной или глобальной систолической функции желудочков. Появились работы, доказывающие прогностическое значение ЭхоКГ при COVID-19: структурные сердечные аномалии, диагностированные у 65% инфицированных лиц, были связаны с повышением смертности [71]. Новые методы постобработки изображений также демонстрируют эффективность в предсказании смертности у пациентов со снижением напряжения миокарда желудочков [72].

Отдаленные наблюдения прошлых лет за пациентами, выжившими после некоронавирусного миокардита, показывают нетяжелые гемодинамические последствия в большинстве случаев [73, 74]. Однако точные расчеты прогноза провести невозможно, учитывая, что именно за счет таких пациентов пополняется статистика дилатационной кардиомиопатии, «идиопатических» желудочных нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности у пациентов без традиционных факторов риска. Обзор исследований, изучавших симптомы перенесенной инфекции SARS-CoV-1 и MERS через 3–20 мес., описывает большую распространенность повышенной утомляемости, одышки, слабости, усталости, снижение максимального потребления кислорода [12, 37], а также стойкую утрату трудоспособности у 17% пациентов и то, что еще 9% были вынуждены сменить область деятельности [12]. Динамика клинического течения пациентов с вирусным миокардитом имеет большой диапазон различий: у некоторых пациентов наблюдаются минимальные симптомы [75], у некоторых — молниеносное заболевание, которое часто приводит к летальному исходу [76–78], у других — вялотекущий процесс, который медленно прогрессирует до дилатационной кардиомиопатии [79, 80]. Парадоксально, но, по данным целого ряда источников, пациенты с фульминантным миокардитом, хотя и являются более тяжелыми при обращении, при адекватной терапии, часто включающей левожелудочный обход, в дальнейшем имеют больше шансов восстановить функцию миокарда, чем пациенты с острым миокардитом [81]. Это наблюдение подтверждается несколькими отчетами о пациентах с молниеносным течением болезни, у которых желудочковая дисфункция разрешилась после агрессивной фармакологической поддержки, механической поддержки кровообращения или и того, и другого [80–83]. В данных исследованиях пациенты с острым или вялотекущим миокардитом изна-

чально были менее больны, но имели прогрессирующее течение, которое чаще приводило к смерти или необходимости трансплантации сердца [81]. Годичная смертность среди пациентов с острым миокардитом, по целому ряду исследований 1995–2000 гг., составляла 15–20% [81, 86, 87]. Использование современных методов лечения, включающих временную механическую разгрузку кровообращения, противовирусную и иммуноопосредованную терапию, позволяет спасать пациентов, у которых раньше не было шанса, однако отдаленный прогноз для здоровья у большинства из них остается плохим. Например, в одноцентровом реестре клиники «Шарите» в Берлине, где с 2015 по 2018 г. наблюдали 210 пациентов с острым миокардитом, вызванном вирусом Эпштейна–Барр, несмотря на терапию, ФВЖЛ в течение 2 лет так и не пришла в норму у 47% пациентов, у 27% ФВ изначально не изменялась и оставалась стабильной и только у 26% ФВ исходно снижалась и нормализовалась [88]. Нужно понимать, что это были пациенты с яркими симптомами, обратившиеся к врачам, тогда как 80% пациентов с вирусным миокардитом описывают лишь неинтенсивные проявления, такие как лихорадка, желудочно-кишечные расстройства и гриппоподобные симптомы, и не идут в клинику [89]. Вероятно, это стоит учитывать, интерпретируя результаты одного из первых метаанализов «ковидного» миокардита, где показана смертность в 27% [90]. Однако это еще раз наталкивает на мысль о большой вероятности недооценки степени распространенности ковидного миокардита сегодня.

## Заключение

По рекомендациям Европейского общества кардиологов, миокардит определяется как воспалительное заболевание сердца, которое может возникнуть из-за инфекций, активации иммунной системы или воздействия лекарств. В случае ковидного миокардита все три механизма являются актуальными, что объясняет его высокую распространенность, в том числе, среди молодых некоморбидных персон. Особое внимание привлекают сообщения о том, что COVID-19 имитирует или ускоряет ревматические заболевания костно-мышечной системы [91]. Это, в свою очередь, указывает на важную роль аутоиммунного звена и возможность сохранения долгосрочной иммунной дисрегуляции [92]. В отсутствие отдаленных наблюдений, несмотря на наличие большого количества разногласий и неопределенностей терминологии и диагностики, многие авторы сходятся во мнении, что в сомнительных случаях следует поставить диагноз «вероятный» или «возможный» миокардит. Как показывают практика и обзор литературы, выявляемые изменения у большинства неяркие, а клиника быстропроходящая, однако накапливается пул клинических случаев, описывающих рецидивирующее течение вирусного миокардита. Одним из них стал наш пациент, у которого, несмотря на хорошую наследственность, отменное здоровье до инфекционного заболевания и чистые коронарные сосуды, в 60 лет фракция выброса левого желудочка составляла 15%, а прогрессирование сердечной недостаточности

происходило внезапными скачками в 3 инфекционных волны.

Споры относительно механизмов, которые определяют переход от первоначального триггера к воспалению миокарда и от острого повреждения миокарда к хронической желудочковой дисфункции, продолжаются. Однако, учитывая большую вероятность ухудшения прогноза для жизни, возможно, на фоне COVID-19 необходимо обращать внимание даже на минимальную дисфункцию. Это позволит запланировать регулярное наблюдение, профилактическую терапию, контроль факторов риска, своевременную иммунизацию и особые меры для избегания ОРВИ. Что касается терминологии, миокардит можно охарактеризовать в соответствии с этиологией, фазой и тяжестью заболевания, преобладающими симптомами и патологическими данными. Клинически острый миокардит означает короткое время, прошедшее с момента появления симптомов и постановки диагноза (обычно менее 1 мес.). Напротив, хроническая воспалительная кардиомиопатия указывает на воспаление миокарда с установленной дилатационной кардиомиопатией или гипокинетический недилатированный фенотип, который на поздних стадиях перерастает в фиброз без доказуемого воспаления [1].

Учитывая большую опасность заражения персонала и высокий риск осложнений при травмирующих манипуляциях, а также различные ресурсы здравоохранения в регионах, вероятно, практический клинический подход будет более оправдан, так как избыточная фиксация на гистологии или данных МРТ приведет к тотальной гиподиагностике. При наличии периода боли или дискомфорта в грудной клетке, но отсутствии изменений на ЭКГ, как было у нашего пациента, в пользу диагноза «миокардит» учитывают новые нарушения ритма сердца: отчеты показывают, что частота аритмии через 6 мес. после COVID-19 даже у негоспитализированных пациентов в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе [93]. К ЭКГ-проявлениям миокардита также можно отнести синусовую тахикардию, не соответствующую степени лихорадки, неспецифические аномалии ST-T, элевацию ST, глубокую инверсию зубца T и развитие мерцательной аритмии [94]. По ЭхоКГ, как упоминалось, следует ответственно рассчитывать ФВ и отмечать очаги гипокинеза, так как снижение ФВ до 54% и описание единственного сегмента нарушенной сократимости, а также преходящие нарушения диастолической функции (что пренебрегалось бы ранее в случае подозрения на ишемическую болезнь сердца) при диагностике миокардита могут иметь решающее значение. Незначительные нарушения сократимости и переносимости физических нагрузок в постковидном периоде, помимо воспалительной кардиопатии, требуют тщательной дифференциальной диагностики с ишемической болезнью сердца — некоторые авторы считают, что повышение тропонина у 20–30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, связано не с воспалительным разрушением клеток, а с инфарктом миокарда 2-го типа Т2МI [35, 95]. Комбинацию воспаления мышцы сердца и локального воспаления сосу-

дов в области предсуществующей атеросклеротической бляшки также нельзя исключать. Иначе невозможно объяснить трехкратное повышение риска серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19 уже через 5 мес. после выписки [96]. Так как даже международные рекомендации по постковиду основываются пока на мнении экспертов, а работы влиятельных центров показывают большую неоднородность данных «классических» критериев миокардита, знание пациента о том, что он, «вероятно», перенес миокардит, возможно, позволит модифицировать образ жизни и заметить рецидив минимальных симптомов. А знание медработников о том, что даже если ты молод, здоров и легко переносишь ОРВИ, но повторные заражения могут запустить иммунологический механизм поражения миокарда, предотвратит недооценку риска и «расслабленность» относительно специальности, наблюданную в последнее время.

SARS-CoV-2 является следующим и не последним витком эволюции коронавирусов. Предыдущие штаммы — SARS-CoV-1 и MERS-CoV — были связаны с повреждением миокарда, миокардитом и сердечной недостаточностью, однако в связи с относительно низким числом случаев заражения, а также высокой ранней смертностью, надежных сведений о долгосрочных сердечно-сосудистых осложнениях данных эпидемий к настоящему времени нет. Представленный клинический случай дожившего до наших дней пациента, у которого респираторный вирус спровоцировал миокардит, рецидивирующий при других вирусных инфекциях, дает пищу для размышлений об ожидаемой длительности постковида, об иммунной поломке и программах наблюдения пациентов с постмиокардитической кардиопатией. Нарастающая волна постковидных пациентов на кардиологическом приеме не оставляет сомнений в том, что работать с симптомами и заболеваниями сердца и сосудов, манифестирующими на фоне инфекции, предстоит долгие годы. Особенно это заметно при неоднократном заражении. Случай, описанный в данной статье, на первый взгляд, кажется маргинальным, однако если учесть, что у огромного количества обследованных пациентов и сотрудников сегодня выявляются изменения сократимости миокарда или признаки перикардита, иметь в виду вероятность усугубления нарушений до продвинутых стадий сердечной недостаточности в течение последующих 10 лет считаем крайне важным. Аутоиммунный механизм ретравматизации миокарда следует учитывать при обращении пациентов с атипичными кардиальными симптомами, возникающими на фоне ОРВИ у пациентов, симптомы которых начинают ухудшаться после начального улучшения, а также при прогрессировании ХСН у пациентов с чистыми коронарными артериями. Мы призываем в течение последующих лет не выпускать из зоны внимания пациентов с дисфункцией миокарда, диагностированной в постковиде, даже если она была минимальной, диагностировать уровень предсердного натрийуретического пептида, назначать соответствующие дозы профилактирующих препаратов и особо тщательно лечить сопутствующие заболевания.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D. et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. An Expert Consensus Document. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13:e007405. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405
2. Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS. United Nations World Health Organization. 2006-04-16. Retrieved 2006-07-05.
3. Cherry J.D. The chronology of the 2002-2003 SARS mini pandemic. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004;5(4):262–9. DOI: 10.1016/j.prrv.2004.07.009
4. Sørensen M.D., Sørensen B., Gonzalez-Dosal R. et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): development of diagnostics and anti-virals. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2006;1067(1):500–505. DOI: 10.1196/annals.1354.072
5. World Health Organization. URL: <https://applications.emro.who.int/docs/EMROPub-MERS-SEP-2019-EN.pdf?ua=1&ua=1>
6. Assiri A., McGeer A., Trish M. et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:407–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1306742
7. Alexander L.K., Keene B.W., Small J.D. et al. Electrocardiographic changes following rabbit coronavirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993;342:365–370. DOI: 10.1007/978-1-4615-2996-5\_56
8. Oh M.D., Park W.B., Park S.W. et al. Middle East respiratory syndrome: what we learned from the 2015 outbreak in the Republic of Korea. *Korean J. Intern. Med.* 2018;33(2):233–246. DOI: 10.3904/kjim.2018.031
9. Zhang A.R., Shi W.Q., Liu K. et al. Epidemiology and evolution of Middle East respiratory syndrome coronavirus, 2012–2020. *Infect. Dis. Poverty*. 2021;10:66. DOI: 10.1186/s40249-021-00853-0
10. McIntosh K., Perlman S. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2015;1928–1936.e2. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00157-0
11. Wu Z. and McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;2648. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
12. Moldofsky H., Patcay J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011;11:37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
13. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2006;82(964):140–4. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515
14. Li S.S., Cheng C.W., Fu C.L. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation*. 2003;108(15):1798–1803. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32
15. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med.* 2016;36:78–80. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.78
16. Huang C.H., Vallejo J.G., Kollias G. & Mann D.L. Role of the innate immune system in acute viral myocarditis. *Basic. Res. Cardiol.* 2009;104:228–237. DOI: 10.1007/s00395-008-0765-5
17. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J. & Cooper, L.T.Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2348–2364. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.937
18. Muller I. et al. Serum alarmin S100A8/S100A9 levels and its potential role as biomarker in myocarditis. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1442–1451. DOI: 10.1002/ehf2.12760
19. Malkiel S., Kuan A.P., Diamond B. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol. Med. Today*. 1996;2:336–342. DOI: 10.1016/1357-4310(96)81799-0
20. Huber S.A., Gaunt C.J., Sakkinen P. Enteroviruses and myocarditis: viral pathogenesis through replication, cytokine induction, and immunopathogenicity. *Adv. Virus. Res.* 1998;51:35–80. DOI: 10.1016/S0065-3527(08)60783-6
21. Klingen K., Hohenadl C., Canu A. et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992;89:314–318. DOI: 10.1073/pnas.89.1.314
22. Caraffa R., Marcolongo R., Bottio T. et al. Recurrent autoimmune myocarditis in a young woman during the coronavirus disease 2019 pandemic. *ESC Heart Fail.* 2021;Feb;8(1):756–760. DOI: 10.1002/ehf2.13028
23. Caforio A.L. et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur. Heart J.* 2007;28: 1326–1333. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm076
24. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(3):169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x
25. Li Y., Heuser J.S., Cunningham L.C., et al. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis. *J. Immunol.* 2006;177:8234–8240. DOI: 10.4049/jimmunol.177.11.8234
26. Alexander L.K., Small J.D., Edwards S. and Baric R.S. An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 1992;166:978–85. DOI: 10.1093/infdis/166.5.978
27. Platz E., Jhund P.S., Claggett B.L. et al. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20:295–303. DOI: 10.1002/ejhf.901
28. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 28;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
29. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
30. Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L. et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:533–546. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.007
31. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
32. Irabien-Ortiz Á., Carreras-Mora J., Sionis A. et al. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Rev. Esp. Cardiol.* 2020;73:503–504. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.04.001
33. Paul J-F., Charles P., Richaud C. et al. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;21:776. DOI: 10.1093/ejhci/jeaa107
34. Tomasoni D., Italia L., Adamo M. et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur. J. Heart. Fail.* 2020;22(6):957–966. DOI: 10.1002/ejhf.1871
35. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Cardiac injury in patients with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
36. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;1017. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
37. Madij M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831–840. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
38. Atri D., Siddiqi H.K., Lang J.P. et al. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic to Transl. Sci.* 2020;5:518–536. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002
39. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ. Res.* 2020;126:1443–1455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
40. Pericas J.M., Hernandez-Meneses M., Sheahan T.P. et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *Eur. Heart J.* 2020;41:2092–2112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa462
41. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D. et al. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J. Card. Fail.* 2020;26:470–475. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009

42. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
43. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J*. 2013;34:2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/eht210
44. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551
45. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
46. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K. et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;77(3):314–325. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031
47. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? *Eur. Heart J*. 2020;41(22):2123. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa392
48. Kim I.C., Kim J.Y., Kim H.A. and Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur. Heart J*. 2020;41(19):1859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa288
49. Sala S., Peretto G., Gramegna M. et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur. Heart J*. 2020;41(19):1861–1862. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286
50. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest*. 2009;39(7):618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153
51. Peretto G., Sala S. and Caforio A.L.P. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur. Heart J*. 2020;41(22):2124–2125. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa396
52. Dong N., Cai J., Zhou Y. et al. End-Stage Heart Failure With COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail*. 2020;8(6):515–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.04.001
53. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;Jul11;5(7):819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
54. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail*. 2020;22(5):911–915. DOI: 10.1002/ejhf.1828
55. Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J. et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020;48(5):773–777. DOI: 10.1007/s15100-020-01424-5
56. Libby P., Nahrendorf M., Swirski F.K. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease: an expanded “cardiovascular continuum”. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016;67:1091–1103. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.048
57. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
58. Pan Y., Zhang D., Yang P. et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect. Dis*. 2020;20:411–412. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4
59. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol*. 2020;20:269–270. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3
60. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N. Engl. J. Med*. 2020;383:334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
61. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor-β signaling. *J. Biol. Chem*. 2008;283:3272–80. DOI: 10.1074/jbc.M708033200
62. 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 Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
63. Clark D.E., Parikh A., Dendy J.M. et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in AthleteEs with Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation*. 2021;143(6):609–612. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052573
64. Małek L.A., Marczak M., Milosz-Wieczorek B. et al. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from Covid-19: A magnetic resonance study. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2021;53(6):1723–1729. DOI: 10.1002/jmri.27513
65. Huang L., Zhao P., Tang D. et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020;13:2330–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
66. Сукмарова З.Н., Потапов Е.В., Овчинников Ю.В., Сайдова М.А., Громов А.И. Ультразвуковые находки и сопоставления изменений перикарда у пациентов, перенесших COVID-19: проспективное исследование. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021; 4. [Sukmarova Z.N., Potapov E.V., Ovchinnikov Yu.V., Saidova M.A., Gromov A.I. Ultrasound findings and comparisons of pericardial changes in post-COVID-19 patients: a prospective study. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2021;4. (In Russian)]
67. Furqan M.M., Verma B.R., Cremer P.C., Imazio M., Klein A.L. Pericardial Diseases in COVID19: a Contemporary Review. *Curr. Cardiol. Rep*. 2021;23(7)90. DOI: 10.1007/s11886-021-01519-x
68. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
69. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur. Heart J*. 2021;42(19):1866–1878. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab075
70. Moulson N., Petek B.J., Drezner J.A. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation*. 2021;144:256–266. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824
71. Lavie C.J., Sanchis-Gomar F., Lippi G. Cardiac injury in COVID-19—echoing prognostication. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;76(18):2056–9 PMID: 33121711. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.068
72. Szekely Y., Lichter Y., Taieb P. et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation*. 2020;142(4):342–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
73. Cooper L.T. Myocarditis. *N. Engl. J. Med*. 2009;360:1526–1538. DOI: 10.1056/NEJMra0800028
74. Remes J., Helin M., Vaino P., Rautio P. Clinical outcome and left ventricular function 23 years after acute coxsackie virus myopericarditis. *Eur. Heart J*. 1990;11:182–188. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059675
75. Peters N.S., Poole-Wilson P.A. Myocarditis- continuing clinical and pathologic confusion. *Am. Heart J*. 1991;121:942–947. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90221-3
76. Nemickas R., Fishman D., Killip T. et al. Clinical pathologic conference: massive myocardial necrosis in a young woman. *Am. Heart J*. 1978;95:766–774 DOI: 10.1016/0002-8703(78)90509-4
77. Sobel B., Sagel S., McKeel D. Shock and death in a 43-year-old woman. *Am. J. Med*. 1985;79:245–252. DOI: 10.1016/0002-9343(85)90016-6
78. Fenoglio J.J. Jr., Ursell P.C., Kellogg C.F. et al. Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *N. Engl. J. Med*. 1983;308:12–18. DOI: 10.1056/NEJM198301063080103
79. Quigley P.J., Richardson P.J., Meany B.T. et al. Long-term follow-up of acute myocarditis: correlation of ventricular function and outcome. *Eur. Heart J*. 1987;8:Suppl J:39–42.
80. Dec GW Jr., Palacios I.F., Fallon J.T. et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N. Engl. J. Med*. 1985;312:885–890
81. McCarthy R.E., Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N. Engl. J. Med*. 2000;342:690–695. DOI: 10.1056/NEJM200003093421003
82. Rockman H.A., Adamson R.M., Dembinsky W.P. et al. Acute fulminant myocarditis: long-term follow-up after circulatory support with left ventricular assist device. *Am. Heart J*. 1991;121:922–926.
83. Chang A.C., Hanley F.L., Weindling S.N. et al. Left heart support with a ventricular assist device in an infant with acute myocarditis. *Crit. Care Med*. 1992;20:712–715.
84. Jett G.K., Miller A., Savino D., Gonwa T. Reversal of acute fulminant lymphocytic myocarditis with combined technology of OKT3 monoclonal antibody and mechanical circulatory support. *J. Heart Lung. Transplant*. 1992;11:733–738.
85. Yasu T., Murata S., Katsuki T. et al. Acutely severe myocarditis successfully treated by percutaneous cardiopulmonary support applied by a newly developed heparin-binding oxygenator and circuits. *Jpn. Circ. J*. 1997;61:1037–1042.

Обзоры и лекции

86. Grogan M., Redfield M.M., Bailey K.R. et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proven myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;26:80–84.
87. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A. et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:269–275.
88. Tschope C., Cooper L.T., Torre-Amione. G. & Van Linthout, S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ. Res.* 2019;124:1568–1583.  
DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578
89. Ammirati E., Cipriani M., Moro C. et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients with Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation.* 2018;138(11):1088–1099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319
90. Ho J.S., Sia C.H., Chan M.Y., Lin W., Wong R.C. Coronavirus-induced myocarditis:  
91. A meta-summary of cases. *Heart Lung.* 2020;49(6):681–5.  
DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013
92. Shah S., Danda D., Kavadichanda C. et al. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatol. Int.* 2020;40(10):1539–1554.  
DOI: 10.1007/s00296-020-04639-9
93. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):123–132. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections from a rheumatologist. *Scientific and practical rheumatology.* 2020;58(2):123–132. (In Russian)].  
DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
94. Musikantow D.R., Turagam M.K., Sartori S. et al. Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Predictors, Outcomes, and Comparison to Influenza. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(9):1120–1130. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.02.009
95. Ukimura A., Izumi T., Matsumori A. Clinical research committee on myocarditis associated with 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan organized by Japanese circulation Society. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. *Circ. J.* 2010;74(10):2193–9.  
DOI: 10.1253/circj.cj-10-0452
96. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818.  
DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
97. Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *E. Clinical. Medicine.* 2021;31:100683.  
DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100683

Поступила 10.11.2021

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

Сукмарова Зульфия Наильевна (Sukmarova Zulfiya N.) — канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, кардиолог, ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России, ORCID 0000-0002-7858-7820  
Ибрагимова Фируза Мирдневна (Ibragimova Firuza M.) — заведующая отделением УЗД сосудов рентгеновского центра ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России  
Афонина Ольга Владимировна (Afonina Olga V.) — врач-кардиолог консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России  
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)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

**Зубашева С.А.<sup>1</sup>, Кравченко Т.С.<sup>1</sup>, Газизова И.Р.<sup>2</sup>, Онуфрийчук О.Н.<sup>3</sup>, Селезнев А.В.<sup>4</sup>,  
Брежнев А.Ю.<sup>5</sup>, Куроедов А.В.<sup>6,7</sup>, Гетманова А.М.<sup>5,8</sup>**

## **ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ГЛАУКОМЫ**

<sup>1</sup>ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» Минобороны России, 119021, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, 197376, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Иваново, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, 196603, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Курск, Россия

<sup>6</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

<sup>7</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

<sup>8</sup>ГАУЗ «Брянская областная больница №1», 241033, Брянск, Россия

*В обзоре приведены современные данные о коморбидности у больных глаукомой разных возрастных групп, освещена проблема роста заболеваемости глаукомой в связи с ожидаемым увеличением продолжительности жизни населения в мире. Факторами развития коморбидности являются хронические инфекции, воспаления, инволюционные и системные метаболические нарушения, ятrogenия, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность. В пожилом возрасте основными морфофункциональными причинами становятся повреждения вследствие эндогенных изменений стареющего организма, внешних факторов и последствий болезней, ассоциированных с возрастом. Зачастую процесс прогрессирования глаукомы зависит не только от адекватности выбранной тактики и выбора медикаментозных средств, но и от сопутствующих системных факторов, поэтому на сегодняшний день успешность терапии определяется персонифицированным подходом к пациенту с учетом проявлений заболевания и совокупности сопутствующих изменений организма в целом.*

**Ключевые слова:** глаукома; факторы риска; коморбидность; сердечно-сосудистые нарушения; артериальная гипертензия; сахарный диабет; дисциркуляторная энцефалопатия; ожирение.

**Для цитирования:** Зубашева С.А., Кравченко Т.С., Газизова И.Р., Онуфрийчук О.Н., Селезнев А.В., Брежнев А.Ю., Куроедов А.В., Гетманова А.М. Влияние коморбидных состояний на возникновение и развитие глаукомы. *Клиническая медицина.* 2022;100(2-3):108–115. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-108-115>

**Для корреспонденции:** Зубашева Светлана Александровна — e-mail: szubasheva@yandex.ru

**Zubasheva S.A.<sup>1</sup>, Kravchenko T.S.<sup>1</sup>, Gazizova I.R.<sup>2</sup>, Seleznyov A.V.<sup>3</sup>, Onufriichuk O.N.<sup>4</sup>, Brezhnev A.Yu.<sup>5</sup>,  
Kuroyedov A.V.<sup>6,7</sup>, Getmanova A.M.<sup>5,8</sup>**

## **COMORBIDE CONDITIONS INFLUENCE ON THE COURSE OF GLAUCOMA**

<sup>1</sup>9 Treatment and Diagnostic Center of the Ministry of Defense of Russia, 119021, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Institute of the Human Brain, RAS, 197376, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy, 153012, Ivanovo, Russia

<sup>4</sup>H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, 196603, Saint Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 305041, Kursk, Russia

<sup>6</sup>Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

<sup>7</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia

<sup>8</sup>Bryansk Regional Hospital, 241033, Bryansk, Russia

*This review presents the current data on comorbidity in glaucoma patients of different age groups and highlights the problem of increasing the incidence of glaucoma due to the expected increase in life expectancy of the world population. Main factors in the development of comorbidity are chronic infections, inflammation, involutional and systemic metabolic disorders, iatrogenia, social status, ecology, and genetic predisposition. Main morphofunctional causes are damage due to endogenous changes in the aging body, external factors and the consequences of diseases associated with age in elderly people. The process of glaucoma progression often depends not only on the adequacy of the chosen tactics and the choice of medications, but also on concomitant systemic factors, so today the success of therapy is determined by a personalized approach to the patient, taking into account the manifestations of the disease and the totality of concomitant changes in the body as a whole.*

**Ключевые слова:** глаукома; рисковые факторы; коморбидность; кардиоваскулярные нарушения; артериальная гипертензия; диабет меллитус; дисциркуляторная энцефалопатия; ожирение.

**For citation:** Zubasheva S.A., Kravchenko T.S., Gazizova I.R., Seleznyov A.V., Onufriichuk O.N., Brezhnev A.Yu., Kuroyedov A.V., Getmanova A.M. Comorbide conditions influence on the course of glaucoma. *Klinicheskaya meditsina.* 2022;100(2-3):108–115.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-108-115>

**For correspondence:** Svetlana A. Zubasheva — e-mail: szubasheva@yandex.ru

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

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

Received 04.01.2022

В обзоре приведены современные данные о коморбидности у больных глаукомой пожилого и старческого возраста, вызывающие интерес ввиду постоянного роста заболеваемости глаукомой и увеличения продолжительности жизни населения в мире.

Коморбидность определяется как существование двух и более заболеваний у одного пациента, связанных между собой патогенетически, совпадающих по времени или являющихся осложнением основного заболевания и его лечения. Факторами риска для развития коморбидности являются хронические инфекции, воспалительные процессы, инволюционные и системные метаболические нарушения, ятрогения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность [1]. По разным данным, более чем у 50% пожилых пациентов встречается три и более хронических заболеваний [2]. Известно, что распространенность коморбидности изменяется с возрастом, превышает 60% в возрастной группе 65–74 года и увеличивается до 82% в группе старше 85 лет, что объясняется возраст-ассоциированным характером большинства хронических заболеваний [3].

При анализе частоты и структуры сопутствующей патологии при глаукоме отмечается широкий спектр нозологических форм и различные их сочетания. Ниже представлены основные коморбидные для глаукомного процесса состояния, сгруппированные в соответствии с классами и рубриками Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

### Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни

В настоящее время известно, что некоторые инфекционные заболевания предрасполагают к развитию глаукомы за счет развития сильной воспалительной реакции, повышения внутриглазного давления и внутриглазных анатомических изменений, ведущих к офтальмогипертензии.

При вирусных инфекциях, таких как аденоовирус 10-го типа, лихорадка Денге, хронический гепатит С, корь, паротит, вирус бешенства, описаны единичные случаи глаукомы. Значительно чаще она развивается при герпетической патологии: вирусе простого герпеса 1-го и 2-го типа (до 50%), ветряной оспе, опоясывающем герпесе (50–85%), вирусе Эпштейна–Барр, цитомегаловирусе (44–75%). Наиболее значимыми для развития глаукомы являются вирус иммунодефицита человека и Т-лимфотропный вирус человека (до 16,2%). При бактериальных инфекциях, таких как туберкулез, лептоспироз, врожденный и приобретенный сифилис, а также пазитарных заболеваниях — акантамебный кератит (до 30%), малярия, токсоплазмозный хориоретинит (до 40%) — развитие глаукомы возможно [4].

### Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ

**Сахарный диабет.** Наблюдается ежегодный неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД): в 2015 г. он был выявлен у 8,8% населения и ожидается,

что к 2040 г. прирост составит 10,4% [5]. По современным данным, СД является фактором риска для развития глаукомы, а гипергликемия натощак, повышенный уровень гликозилированного гемоглобина и длительность существующего заболевания увеличивают риски [6]. По мнению некоторых авторов, истончение слоев сетчатки зависит от длительности заболевания СД. Так, у пациентов с минимально выраженной или отсутствующей диабетической ретинопатией выявлена прогрессирующая потеря слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), ганглионарного и внутреннего сетчатого слоя [7]. Наблюданное истончение СНВС коррелирует с длительностью заболевания и объясняется влиянием на микроциркуляцию лейкостаза, нарушениями капиллярной перфузии и дегенеративными изменениями [8].

У пациентов с глаукомой на фоне СД выявлено снижение уровня гемодинамики уже на начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), а при далеко зашедшей стадии происходит статистически достоверное ухудшение показателей кровотока. Анализ спектральной оптической когерентной томографии-ангиографии показывает уменьшение толщины СНВС, нейроретинального пояска, слоя ганглиозных клеток, внутреннего плексiformного слоя с наиболее низкими значениями у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы и СД. Отмечено выраженное снижение показателей перфузии, плотности сосудов диска зрительного нерва (ДЗН) и макулярной области при далеко зашедшей стадии ПОУГ, имеющих сильные корреляционные связи с функциональными и структурными изменениями, а также стадией глаукомы и наличием СД. Сравнительный анализ выявил признаки достоверного ухудшения перфузии зрительного нерва и сетчатки на фоне СД [9]. Также имеются сообщения, что при глаукоме в 3,7 раза чаще выявляется СД 2-го типа (9,86%); наблюдается тенденция к более высокому уровню холестерина (этот показатель выше нормы у 70,4% глаукомных больных) и триглицеридов (у 12,7% пациентов с ПОУГ) [10].

В метаанализе D. Zhao и соавт. [6] были проанализированы данные 2 981 342 человек и отмечено повышение относительного риска для развития глаукомы у пациентов с СД (отношение рисков (ОР) 1,48; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,29–1,71), при этом каждый год заболевания СД увеличивал этот риск на 5%. Увеличение уровня глюкозы крови натощак на каждые 10 мг/дл приводило к увеличению уровня внутриглазного давления (ВГД) на 0,09 мм рт. ст. Следует отметить, что пациенты с СД находятся в потенциальной группе риска развития и прогрессирования глаукомы и подлежат тщательному офтальмологическому обследованию и наблюдению.

**Ожирение.** Определяется, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при значении индекса массы тела (ИМТ)  $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ , в то время как избыточный вес при ИМТ  $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ .

В метаанализе W. Liu и соавт. [11] было изучено 15 статей ( $n = 2 445 980$ ) и выявлено статистически значимое повышение риска развития глаукомы у пациентов с абдоминальным ожирением, особенно у женщин. Некоторые

авторы указывают, что избыточный вес способствует повышению ВГД [11, 12]. Установлено, что с увеличением числа компонентов метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия (АГ), СД, гиперлипидемия), возрастают риски развития ПОУГ [13, 14]. При висцеральном ожирении риск развития заболевания возрастает, особенно у женщин [11, 15]. Аналогичные результаты прослеживаются у ряда авторов, которые отмечали ассоциацию повышенного ВГД с метаболическим синдромом у женщин в постменопаузе [16, 17].

Вызывает интерес работа Е. Cohen и соавт. [12], где выявлена положительная линейная корреляция между ИМТ и уровнем ВГД ( $n = 18\ 575$ ). Показано, что пациенты с аномально высоким ИМТ по сравнению с нормальным имели тенденцию к повышению ВГД. Основываясь на этих результатах, следует предположить, что ожирение является фактором риска развития глаукомы.

**Гипотиреоз.** По данным ВОЗ, около 2 млрд жителей Земли живут в условиях хронического йододефицита, 30% населения земного шара имеют риск развития йододефицитных заболеваний, распространность гипотиреоза в общей популяции колеблется от 0,2–0,3% до 3,7–5,3% [18, 19]. Имеются сообщения о взаимосвязи между распространностью глаукомы и тиреоидной патологией, которая составляет 11,9% против 4,6% в общей популяции. Известно, что дефицит тиреоидных гормонов может сопровождаться избытком гиалуроновой кислоты, отеком трабекулярного аппарата и нарушением оттока внутриглазной жидкости [20].

По мнению авторов, у пациентов с ПОУГ выявлен значимо более низкий уровень свободного тироксина в сравнении с контрольной группой, чаще диагностированы эндокринологические расстройства и заболевания щитовидной железы: узловой зоб (25,35%), хронический аутоиммунный тиреоидит (11,27%). Полученные результаты указывают на наличие взаимосвязи между изменениями гормонального профиля щитовидной железы и развитием ПОУГ, и, по-видимому, патология щитовидной железы может рассматриваться как фактор риска развития глаукомного процесса [10].

Анализ 11 публикаций ( $n = 381\ 695$ ) показал, что у лиц с гипотиреозом вероятность возникновения ПОУГ была в 1,64 раза выше [21]. Другой метаанализ, объединивший в себя данные 13 статей ( $n = 168\ 006$ ), тоже выявил статистически значимое повышение риска развития глаукомы у пациентов с гипотиреозом [22]. Отмечено, что у лиц с сочетанием ПОУГ и первичного гипотиреоза отмечается более тяжелое течение глаукомного процесса по сравнению с пациентами без эндокринной патологии, установлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение остроты зрения (69%), повышение ВГД (21%), уменьшение периметрического показателя MD на 187% и повышение PSD на 119% при сроке наблюдения 3 года [20].

**Гендерные особенности.** За последние два десятилетия появилось много исследований, посвященных изучению влияния гормональных колебаний на заболевания сетчатки глаза, зрительного нерва из-за частичного совпадения эндокринной и нейрональной дисфункции со

старением. Возрастной дефицит половых гормонов у мужчин и женщин был рассмотрен среди факторов риска для таких заболеваний, как глаукома, болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона, и других нейродегенеративных расстройств [23]. Следует отметить, что различия в функциональном состоянии сетчатки у мужчин и женщин имеются только в возрастной группе до 50 лет, в то время как в более позднем возрасте они сопоставимы [24].

**D<sub>3</sub> дефицитные состояния.** В некоторых работах было отмечено, что холекальциферол (D<sub>3</sub>), будучи нейропротивным стероидным гормоном, может рассматриваться в качестве резерва при нейрореабилитации, нейропротекции и иммунотерапии, показана его взаимосвязь с нейродегенеративными и нейровоспалительными расстройствами [25]. При этом выявлено, что сывороточные уровни D<sub>3</sub> у пациентов с ПОУГ достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Дефицит D<sub>3</sub> и полиморфизм генов его рецептора являются значимыми факторами риска развития ПОУГ [26]. По данным масштабного ретроспективного исследования в Корее ( $n = 123\ 331$ ), выявлено, что более низкий сывороточный уровень D<sub>3</sub> достоверно ассоциирован с повышенным риском развития ПОУГ у женщин. Дефицит D<sub>3</sub> является вторичным отягощающим фактором, а не первопричиной. Известно, что дефицит D<sub>3</sub> достоверно ассоциирован с нейродегенеративным воздействием на центральную нервную систему, может влиять на течение хронических метаболических заболеваний, таких как СД и АГ, которые уже упоминались ранее в качестве факторов риска офтальмогипертензии и снижения глазной перфузии [27].

## Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения

Для данного класса заболеваний более характерна обратная предметно-последовательная связь, когда наличие глаукомного процесса вызывает или отягощает течение уже имеющихся психических расстройств. Психологический статус пациентов пожилого и старческого возраста определялся худшими показателями в отличие от других возрастных групп, например раздражительностью, недопониманием со стороны окружающих, утратой способности самостоятельного принятия решения и проч. [28].

**Депрессия.** Многие исследования обращают внимание на психологические проблемы и предполагают, что расстройства настроения, особенно депрессия, связаны с заболеваниями глаз. Известно, что глаукома сопровождается депрессией в большинстве анализируемых исследований [22, 29]. Общие психические расстройства наблюдались, по данным разных исследований, у 23,2–25,0% больных с глаукомой [30, 31]. Женщины подвержены большему риску развития депрессии и тревожности [32]. Псевдоэксфолиативная глаукома имеет особенно сильную статистическую связь с депрессией. Одним из возможных объяснений является повышенный уровень цитокинов, характерный для псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) и являющийся элементом этиопатогенеза ряда депрессивных состояний [33].

## Класс VI. Болезни нервной системы

**Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП)** в сочетании с ПОУГ нередко наблюдается у пожилых лиц, что объясняется наличием общих факторов риска (АГ, гиперхолестеринемия) и, возможно, общих механизмов развития. Сосудистые изменения могут оказывать синергическое действие, истощая церебральный резерв и способствуя клиническому проявлению друг друга. Так, в корейской популяции за 10 лет наблюдения была доказана связь ПОУГ с увеличением частоты инсульта, риски были выше в старшей возрастной группе ( $\geq 65$  лет), а такие факторы, как АГ, СД, хроническая почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, гиперлипидемия, увеличение возраста и мужской пол, усиливали эту тенденцию [34]. Имеются сообщения о взаимосвязи дисбаланса в системе антиоксидантной защиты у пациентов с ПОУГ и ДЭП. Отмечен более высокий уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, чем при ПОУГ без ДЭП ( $p = 0,002$  и  $p = 0,03$ ), вероятно, за счет более выраженного системного атеросклероза как основной причины ДЭП [35]. Таким образом, ДЭП у больных с ПОУГ может оказывать влияние на развитие и течение глаукомного процесса.

**Болезнь Альцгеймера и деменция.** Наиболее значимой причиной развития деменции во всем мире считается болезнь Альцгеймера, на которую приходится до 60–80% всех случаев тяжелых когнитивных нарушений, и ее частота растет с возрастом: 3% в возрастной группе 65–74 года, 17% — в группе 75–84 лет и 32% у лиц 85 лет и старше. Вызывает интерес ассоциация БА и ПОУГ, так как оба этих нейродегенеративных заболевания имеют возрастной характер и наследственную предрасположенность [29]. Распространенность глаукомы у больных БА, по данным разных авторов, составляет около 25% [36]. В сравнительном исследовании по частоте встречаемости геронтоофтальмологических заболеваний в группе пациентов с БА достоверно чаще наблюдается ПОУГ (46,7%) и ПЭС (20%), в то время как большинство пациентов (80%) с сосудистой деменцией не имели сопутствующей офтальмопатологии [29].

**Болезнь Паркинсона.** В ретроспективном исследовании были проанализированы данные пациентов ( $n = 4\ 330$ ) в возрасте от 65 лет и старше с недавно диагностированной ПОУГ. Общая заболеваемость болезнью Паркинсона в группе глаукомы была в 1,28 раза выше. По мнению авторов, наличие глаукомы у пожилых людей коррелирует с небольшим, но статистически значимым увеличением риска развития болезни Паркинсона [37].

**Мигрень.** Данные последних исследований предполагают связь между мигреню и развитием ПОУГ, которая объясняется общностью потенциальных патофизиологических механизмов. В настоящий момент возможным объяснением этого могут быть как сосудистая регуляция, так и сосудистые факторы, играющие существенную роль в патогенезе глаукомы. Результаты исследования коллег из Южной Кореи свидетельствуют о том, что мигрень может значительно увеличить риск развития ПОУГ (до 24%) [38].

**Обструктивное апноэ во сне.** В своем метаанализе Y. Shi и соавт. [39] проанализировали 23 исследования со значительным числом участников ( $n = 2\ 278\ 832$ ) и выявили статистически значимую связь между глаукомой и синдромом обструктивного апноэ во сне.

## Класс IX. Болезни системы кровообращения

**Сердечно-сосудистые нарушения** могут способствовать прогрессированию глаукомной нейрооптикопатии у пациентов старших возрастных групп.

**Артериальная гипертензия.** По мнению ряда исследователей, АГ считается независимым фактором риска развития и прогрессирования ПОУГ за счет микроваскулярных нарушений в сетчатке и области зрительного нерва, нарушения ауторегуляции в бассейне задних цилиарных артерий. Впрочем, низкое систолическое и диастолическое давление также ассоциировано с рисками прогрессирования ПОУГ [40, 41]. Хроническая АГ имеет высокую корреляцию с прогрессированием глаукомы у пожилых, но обладает протективным эффектом у лиц молодого возраста, что, вероятно, связано с состоянием периферических сосудов. Установлено, что коморбидные состояния, связанные с эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом и гипоперфузией, могут приводить к повреждению СНВС [42].

В крупном популяционном исследовании ( $n = 1\ 073\ 891$ ) было показано, что ранее существовавший пролапс митрального клапана является значимым предиктором развития ПОУГ, частота встречаемости составила 16,05 на 10 000 человеко-лет (против 10,17 в группе сравнения) [43].

Вызывает интерес популяционное исследование коллег из Тайваня, результаты которого демонстрируют роль *стеноза сонных артерий* в качестве важного независимого фактора риска развития ПОУГ. У пациентов мужского пола в возрасте моложе 65 лет со стенозом сонных артерий риск развития ПОУГ увеличивался 1,59 раза. Эти данные имеют важное клиническое значение ввиду растущей распространенности стеноза сонных артерий в стареющей популяции [44].

Известно, что начальным проявлением развития опасных сердечно-сосудистых заболеваний на фоне АГ, СД, атеросклероза и возрастного андрогенного дефицита у мужчин более старшего возраста является *эректильная дисфункция*. В недавно опубликованном тайваньском исследовании ( $n = 27\ 630$ ) у пациентов с эректильной дисфункцией с большей вероятностью встречалась ПОУГ, чем в группе сравнения (ОР = 2,85, ДИ 2,10–4,07) [45].

## Класс XI. Болезни органов пищеварения

***Helicobacter pylori*.** Данные современных исследований позволяют предполагать, что инфицирование *Helicobacter pylori* может являться фактором риска развития глаукомы. Есть сообщения, что эти заболевания связаны патогенетически; возможно, инфекция инициирует связанные с апоптозом механизмы гуморального и клеточного иммунного ответа, часто встречающиеся при нейродегенеративных заболеваниях [46].

Опубликовано нескольких исследований, где была выявлена достоверная ассоциация между глаукомой и инфицированием *Helicobacter pylori* (до 68,57%) [46, 47]. В метаанализе J. Zeng [21] на базе 10 клинических исследований ( $n = 2275$ ) выявлено статистически значимое повышение риска развития глаукомы у таких лиц (ОР = 2,08, 95% ДИ 1,42–3,04). Эта корреляция касалась глаукомы нормального и высокого давления, но не псевдоэксфолиативной глаукомы.

#### Класс XIV. Болезни мочеполовой системы

**Хроническая болезнь почек.** По данным одного из крупномасштабных исследований ( $n = 478\,303$ ), ПОУГ ассоциировалась с повышенным риском развития хронической болезни почек. Выявлено, что ПОУГ повышает риск последующего развития данной урологической патологии в общей популяции. Это позволяет предположить, что оба состояния могут иметь общий патогенетический механизм [48]. Впрочем, по результатам другого метаанализа, включившего 9 популяционных исследований, было выявлено, что ассоциация между этими нозологическими формами превалирует в основном у жителей Восточной Азии [49].

**Менопауза.** Многочисленные исследования показали положительный эффект эстрогенов с точки зрения снижения риска развития глаукомы [50]. В то же время есть противоположные данные о том, что снижение концентрации эстрогенов приводит к большей восприимчивости к развитию глаукомы [51]. По итогам проведенного общенационального корейского популяционного исследования выявлено, что ранняя менопауза, наступившая до 45 лет, достоверно связана с повышенным риском развития ПОУГ [52]. Выявлены статистически значимые ассоциации между состояниями, снижающими продолжительность воздействия эстрогенов, и риском развития глаукомы: наличие ранней менопаузы (до 45 лет) [24, 52], поздний возраст при менархе (старше 13 лет) [53], двусторонняя овариэктомия до достижения 43 лет [24], спонтанная менопауза до 45 лет [54] и оральная контрацепция в течение более чем 5 лет [55]. Факторы, модулирующие продолжительность воздействия эстрогенов, по-видимому, влияют на риск развития глаукомы: так, например, у женщин, вступающих в менопаузу после 54 лет, отмечен меньший риск развития глаукомы [56, 57]. Женщины, использовавшие эстроген и прогестерон в качестве заместительной гормональной терапии, имели значительно более низкий риск развития ПОУГ по сравнению с не получавшими ее [58]. Потенциальная ассоциация между постменопаузальным использованием гормонов и ПОУГ прослежена в работе с использованием общенациональной базы данных США ( $n = 150\,000$ ) у женщин старше 50 лет. У пациенток, получавших препараты эстрогена, было отмечено снижение риска развития глаукомы на 0,4% в месяц, а у женщин, получавших эстроген в сочетании с прогестероном, — на 0,6% в месяц [59]. В целом эти данные, наряду с результатами других исследований, свидетельствуют о том, что использование заместительной гормональной терапии мо-

жет оказывать влияние на развитие глаукомы. Выявлены статистически значимые ассоциации между риском развития глаукомы и гормональным статусом женщины в случае ранней менопаузы, позднего менархе, при беременности, употреблении оральных контрацептивов более 5 лет и заместительной гормональной терапии [60].

#### Класс XVIII. Симптомы, признаки, отклонения от нормы

**Синдром старческой астении (ССА).** является ведущим гериатрическим синдромом, характерным для наиболее уязвимой группы пациентов старших возрастных групп, и связан с саркопенией, мальнутицией, снижением мобильности, падениями, когнитивными нарушениями, снижением зрительных функций и депрессией. У пациентов с ПОУГ старческого возраста ССА встречается в 91% случаев, в то время как у пациентов без ПОУГ лишь в 53% случаев ( $p < 0,001$ ), что определяет неблагоприятный профиль старения при глаукоме. Также ССА обусловлен наличием хронических заболеваний, низкой самооценкой уровня собственного здоровья, неспособностью к быстрой ходьбе [61]. ССА различной степени встречается у 2/3 лиц пожилого возраста с сочетанной первичной закрытоугольной глаукомой (33,1%) [62].

**Падения при глаукоме.** По результатам двух исследований ( $n = 225$  и  $n = 142$ ) у пациентов с глаукомой или с подозрением на глаукому были получены схожие результаты, касающиеся основных обстоятельств, связанных с падениями в быту. Инциденты случались преимущественно дома или вокруг дома (57–71%). Наиболее частыми причинами назывались спотыкание, скольжение, неровный пол и плохое зрение. Таким образом, изменение домашней обстановки должно рассматриваться в качестве меры профилактики падений у больных глаукомой [63, 64].

#### Основные сочетания общесоматической патологии и ПОУГ

У пациентов с ПОУГ старших возрастных групп ( $n = 366$ ) наблюдается более высокий индекс коморбидности, чем у пациентов среднего возраста. Среди соматической патологии у них чаще всего представлены сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких, эндокринные, гастроэнтерологические заболевания [65]. Результаты недавнего клинико-статистического анализа ( $n = 920$ ) показали, что для некомпенсированной глаукомы характерно увеличение встречаемости сердечно-сосудистой патологии (26,6%) и СД (3,5%). Глаукома преобладает у женщин (61,6%) в возрасте старше 61 года [3]. При анализе сопутствующей патологии у пациентов с ПОУГ ( $n = 1098$ ) индекс коморбидности составил 1,7 в средней возрастной группе, при этом в 36,9% случаев представлена АГ, в 16,3% — заболевания щитовидной железы, в 14,1% — заболевания пищеварительной системы. В группе пожилого возраста индекс коморбидности вырос до 2,3; 59,3% пациентов имели АГ, 28,0% — ИБС, 21,1% — ХОБЛ и 17,3% — ДЭП. У пациентов старческого возраста индекс коморбидности составил 3,4;

в 34,7% преобладала АГ, в 24,5% — ХОБЛ, в 25,9% — ДЭП. Отмечен рост индекса коморбидности по общим соматическим заболеваниям с возрастом, увеличение частоты встречаемости АГ, ИБС, ХОБЛ и ДЭП, но уменьшение частоты ожирения и желудочно-кишечных заболеваний. АГ, ИБС, ДЭП могут рассматриваться как синдромные состояния для глаукомы [28]. Аналогичные результаты получены в ряде других исследований. Так, в структуре заболеваемости ПОУГ сопутствующие заболевания в возрастной группе  $70,5 \pm 0,8$  года имели следующее распределение: АГ — 63–84,8%, ИБС — 35–53,5%, ДЭ — 41–66,7%, СД — 15–20,2%. Заболеваемость ПОУГ у женщин была выше в 2,6 раза, чем у мужчин, отмечено преобладание в диспансерной группе лиц старше 60 лет (до 89,6%), что может расцениваться как дополнительный фактор риска развития ПОУГ [66, 67].

## Заключение

Таким образом, высокий индекс коморбидности пациентов с глаукомой, особенно в старших возрастных группах, определяет необходимость дополнительного углубленного изучения данной проблемы и учета представленных факторов в клинической практике. В пожилом возрасте основными морфофункциональными причинами коморбидности становятся повреждения вследствие эндогенных изменений стареющего организма, внешних факторов и последствий болезней, ассоциированных с возрастом. Отсутствие компенсации коморбидных заболеваний нередко ведет к прогрессированию глаукомной оптиконейропатии, а компенсация позволяет глаукомным пациентам улучшить качество жизни с сохранением зрительных функций. Успешность подобранной терапии определяется персонифицированным подходом к пациенту с учетом проявлений заболевания и совокупности сопутствующих изменений организма в целом.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лазебник Л.Б. Формирование полиморбидности в социуме. *Клиническая геронтология*. 2015;21(3–4):3–7. [Lazebnik L.B. Formation of polymorbidity in society. *Clinical gerontology*. 2015;21(3–4):3–7. (In Russian)]
2. Вербовой А.Ф., Цанава И.А., Вербовая Н.И. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность. *Университетская медицина Урала*. 2017;3(2(9)):27–31. [Verbovoy A.F., Tsanava I.A., Verbovaya N.I. Medicine of the XXI century: focusing on comorbidity. *University medicine of the Urals*. 2017;3(2(9)):27–31. (In Russian)]
3. Бакалдин Н.Н., Климов Е.С., Карпова Д.А., Кокин А.С. Полиморбидность при инфекционных и хронических неинфекционных заболеваниях глаз с учетом групп крови. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2019;2(3(26)):9–12. [Bakaldin N.N., Klimov E.S., Karpova D.A., Kokin A.S. Polymorbidity in infectious and chronic non-infectious eye diseases, taking into account blood groups. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2019;2(3(26)):9–12. (In Russian)]
4. Aldaas K., Challa P., Weber D.J., Fleischman D. Infections and glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 2021;S0039-6257(21)00181-8. DOI: [10.1016/j.survophthal.2021.08.009](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.08.009)
5. Zimmet P.Z., Magliano D.J., Herman W.H., Shaw J.E. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):56–64. DOI: [10.1016/S2213-8587\(13\)70112-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70112-8)
6. Zhao D., Cho J., Kim M. H., Friedman D. S. & Guallar E. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: A meta-analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(1):72–78. DOI: [10.1016/j.ophtha.2014.07.051](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.051)
7. Sohn E.H., van Dijk H.W., Jiao C., Kok P.H., Jeong W., Demirkaya N., Garmager A., Wit F., Kucukevcilioglu M., van Velthoven M.E., DeVries J.H., Mullins R.F., Kuehn M.H., Schlingemann R.O., Sonka M., Verbraak F.D., Abramoff M.D. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113(19):E2655–2664. DOI: [10.1073/pnas.1522014113](https://doi.org/10.1073/pnas.1522014113)
8. Коновалова О.С., Коновалова Н.А., Брынза Н.С., Немков А.Г., Путина Н.Ю., Пономарева М.Н., Мульгина М.В. Место глаукомы в структуре хронических заболеваний. *Отражение*. 2016;2(2):67–69. [Konovalova O.S., Konovalova N.A., Brynza N.S., Nemkov A.G., Putina N.Yu., Ponomareva M.N., Mulgina M.V. The place of glaucoma in the structure of chronic diseases. *Reflection*. 2016;2(2):67–69. (In Russian)]
9. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Васильева М.А., Дербенева А.С. Сравнительное исследование структурных и микроциркуляторных параметров у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом. *Российский офтальмологический журнал*. 2020;13(3):42–50. [Fursova A.Z., Gamza Y.A., Tarasov M.S., Vasilyeva M.V., Derbeneva A.S. A comparative study of structural and microcirculatory parameters in patients with primary open-angle glaucoma and diabetes mellitus. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(3):42–50. (In Russian)]. DOI: [10.21516/2072-0076-2020-13-3-42-50](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-42-50)
10. Алексеев И.Б., Иомдина Е.Н., Аливердиева М.А., Стулова А.Н., Непесова О.М. Заболевания щитовидной железы и первичная открытоугольная глаукома: есть ли связь? *Национальный журнал Глаукома*. 2017;16(2):63–68. [Aleksseev I.B., Iomdina E.N., Aliverdiyeva M.A., Stulova A.N., Nepesova O.M. Diseases of the thyroid gland and primary open-angle glaucoma: is there a connection? *National Journal of Glaucoma*. 2017;16(2):63–68. (In Russian)]
11. Liu W., Ling J., Chen Y., Wu Y., & Lu P. The Association between Adiposity and the Risk of Glaucoma: A Meta-Analysis. *J. Ophthalmol.* 2017;2017:9787450. DOI: [10.1155/2017/9787450](https://doi.org/10.1155/2017/9787450)
12. Cohen E., Kramer M., Shochat T., Goldberg E., Krause I. Relationship between hematocrit levels and intraocular pressure in men and women: A population-based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(41):e8290. DOI: [10.1097/MD.0000000000008290](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008290)
13. Kim M., Jeoung J.W., Park K.H., Oh W.H., Choi H.J., Kim D.M. (Metabolic syndrome as a risk factor in normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(8):637–643. DOI: [10.1111/ao.12434](https://doi.org/10.1111/ao.12434)
14. Imai K., Hamaguchi M., Mori K., Takeda N., Fukui M., Kato T., Kawahito Y., Kinoshita S., Kojima T. Metabolic syndrome as a risk factor for high-ocular tension. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2010;34(7):1209–1217. DOI: [10.1038/ijo.2010.32](https://doi.org/10.1038/ijo.2010.32)
15. Wang L., Lyu J., Guo Y., Bian Z., Yu C., Zhou H., Tan Y., Pei P., Chen J., Chen Z., Li L. China Kadoorie Biobank (CKB) Collaborative Group. Regional specific differences in prevalence of overweight/obesity in China: findings from China Kadoorie Biobank study in 10 areas in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015;36(11):1190–1194. Chinese.
16. Roddy G., Curnier D., Ellemborg D. Reductions in intraocular pressure after acute aerobic exercise: a meta-analysis. *Clin. J. Sport. Med.* 2014;24(5):364–372. DOI: [10.1097/JSM.0000000000000073](https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000073)
17. Khurana R.N., LaBree L.D., Scott G., Smith R.E., Yi S.C. Esterified estrogens combined with methyltestosterone raise intraocular pressure in postmenopausal women. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;142(3):494–495. DOI: [10.1016/j.ajo.2006.04.018](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.04.018)
18. Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л., Петров С.Ю., Куроведов А.В., Антонов А.А., Витков А.А. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;18(3):140–145. [Egorov E.A., Erichev V.P., Onishchenko A.L., Petrov S.Yu., Kuroyedov A.V., Antonov A.A., Vitkov A.A. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. *RMG Clinical ophthalmology*. 2018;18(3):140–145. (In Russian)]. DOI: [10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145](https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145)
19. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550–1562. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)

20. Бездітко П.А., Бабак Ю.А., Савельєва А.Ю. Особливості течіння первинної отворогульної глаукоми у больних з манифестним гіпотиреозом. *Архів офтальмології України*. 2020;8(2):6–12. [Bezditko P.A., Babak Yu.A., Savelyeva A.Yu. Features of the course of primary open-angle glaucoma in patients with overt hypothyroidism. *Archive of ophthalmology of Ukraine*. 2020;8(2):6–12. (In Russian)]. DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209914
21. Zeng J., Liu H., Liu X., Ding C. The Relationship Between Helicobacter pylori Infection and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(9):5238–5245. DOI: 10.1167/iovs.15-17059
22. Pelčić G., Ljubičić R., Barać J., Biuk D., Rogočić V. Glaucoma, depression and quality of life: multiple comorbidities, multiple assessments and multidisciplinary plan treatment. *Psychiatria Danubina*. 2017;29(3):351–359. DOI: 10.24869/psyd.2017.351
23. Cascio C., Deidda I., Russo D., Guarneri P. The estrogenic retina: The potential contribution to healthy aging and age-related neurodegenerative diseases of the retina. *Steroids*. 2015;103:31–41. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.08.002
24. Vajaramt T.S., Grossardt B.R., Maki P.M., Pasquale L.R., Sit A.J., Shuster L.T., Rocca W.A. Risk of glaucoma after early bilateral oophorectomy. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2014;21(4):391–398. DOI: 10.1097/gme.0b013e31829fd081
25. Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П., Столярова В.А., Жукова И.А., Агашева А. Е., Штаймец С.В., Дружинина О.А. Витамин D (стериоидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(5):24–37. [Novotnyy D.A., Zhukova N.G., Shperling L.P., Stolyarova V.A., Zhukova I.A., Agasheva A.E., Shtaimets S.V., Druzhinina O.A. Vitamin D (steroid hormone) and the nervous system diseases (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(5):24–37. (In Russian)]. DOI: 10.15372/SSMJ20200503
26. Lv Y., Yao Q., Ma W., Liu H., Ji J., Li X. Associations of vitamin D deficiency and vitamin D receptor (Cdx-2, Fok I, Bsm I and Taq I) polymorphisms with the risk of primary open-angle glaucoma. *BMC ophthalmology*. 2016;16:116. DOI: 10.1186/s12886-016-0289-y
27. Kim H.T., Kim J.M., Kim J.H., Lee M.Y., Won Y.S., Lee J.Y., Park K.H. The Relationship between Vitamin D and Glaucoma: A Kangbuk Samsung Health Study. *Korean J. Ophthalmol.* 2016;30(6):426–433. DOI: 10.3341/kjo.2016.30.6.426
28. Макогон, С.И., Макогон А.С. Особенности коморбидности у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой разных возрастных групп. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(6):61–66. [Makogon S.I., Makogon A.S. Features of comorbidity in patients with primary open-angle glaucoma of different age groups. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2016;9(6):61–66. (In Russian)]. DOI: 10.20969/vskm.2016.9(6).61-66
29. Боголепова А.Н., Махнович Е.В., Журавлева А.Н. Коморбидность болезни Альцгеймера и геронтоофтальмологических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):17–22. [Bogolepova A.N., Makhnovich E.V., Zhuravleva A.N. Comorbidity of Alzheimer's disease and geronto-ophthalmic diseases. *Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakov*. 2019;119(9):17–22. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911909117
30. Bedasso K., Bedaso A., Feyera F., Gebeyehu A., Yohannis Z. Prevalence of common mental disorders and associated factors among people with glaucoma attending outpatient clinic at Menelik II Referral Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161442. DOI: 10.1371/journal.pone.0161442
31. Zheng Y., Wu X., Lin X., Lin H. The prevalence of depression and depressive symptoms among eye (disease patients: a systematic review and meta-analysis). *Sci. Rep.* 2017;12(7):46453. DOI: 10.1038/srep46453
32. Abe R.Y., Silva L., Silva D.M., Vasconcellos J., Costa V.P. Prevalence of depressive and anxiety disorders in patients with glaucoma: a cross-sectional study. *Arg. Bras. Oftalmol.* 2021;84(1):31–36. DOI: 10.5935/0004-2749.20210006
33. McCusker S., Koola M.M. Association of Ophthalmologic Disorders and Depression in the Elderly: A Review of the Literature. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2015;17(4). DOI: 10.4088/PCC.14r01731
34. Rim T.H., Lee S.Y., Bae H.W., Kim S.S., Kim C.Y. Increased stroke risk among patients with open-angle glaucoma: a 10-year follow-up cohort study. *The British journal of ophthalmology*. 2018;102(3):338–343. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310415
35. Солянникова О.В., Бердникова Е.В., Экгардт В.Ф. Влияние коморбидных нозологий на отдельные аспекты клиники у больных первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;16(1):6–11. [Solyannikova O.V., Berdnikova E.V., Eckgardt V.F. Influence of comorbid nosologies on certain aspects of the clinic in patients with primary open-angle glaucoma. *RMG Clinical ophthalmology*. 2016;16(1):6–11. (In Russian)]
36. Mancino R., Martucci A., Cesareo M., Giannini C., Corasaniti M. T., Bagetta G., Nucci C. Glaucoma and Alzheimer Disease: One Age-Related Neurodegenerative Disease of the Brain. *Current neuropharmacology*. 2018;16(7):971–977. DOI: 10.2174/1570159X16666171206144045
37. Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F. Glaucoma correlates with increased risk of Parkinson's disease in the elderly: a national-based cohort study in Taiwan. *Current medical research and opinion*. 2017;33(8):1511–1516. DOI: 10.1080/03007995.2017.1322570
38. Xu C., Li J., Li Z., Mao X. Migraine as a risk factor for primary open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11377. DOI: 10.1097/MD.00000000000011377
39. Shi Y., Liu P., Guan J., Lu Y., Su K. Association between glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis and systematic review. *Plos One*. 2015;10(2):e0115625. DOI: 10.1371/journal.pone.0115625
40. Newman-Casey P.A., Talwar N., Nan B., Musch D.C., Stein J.D. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1318–1326. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.022
41. Гетманова А.М., Брежнев А.Ю., Куроведов А.В., Баранов В.И., Дворников А.С. Терапия системных заболеваний как фактор риска развития и прогрессирования глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2020;20(4):191–196. [Getmanova A.M., Brezhnev A. Yu., Kuroyedov A.V., Baranov V.I., Dvornikov A.S. Therapy of systemic diseases as a risk factor for the development and progression of glaucoma. *RMG Clinical ophthalmology*. 2020;20(4):191–196. (In Russian)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-191-196
42. Dascalu A.M., Stana D., Nicolae V.A., Cirstoveanu C., Vancea G., Serban D., Socea B. Association between vascular comorbidity and glaucoma progression: A four-year observational study. *Experimental and therapeutic medicine*. 2021;21(3):283. DOI: 10.3892/etm.2021.9714
43. Chiang S.J., Daimon M., Wang L.H., Hung M.J., Chang N.C., Lin H.C. Association between mitral valve prolapse and open-angle glaucoma. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(8):609–615. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306198
44. Chou C.C., Hsu M.Y., Lin C.H., Lin C.C., Wang C.Y., Shen Y.C., Wang I.J. Risk of developing open-angle glaucoma in patients with carotid artery stenosis: A nationwide cohort study. *PloS One*. 2018;13(4):e0194533. DOI: 10.1371/journal.pone.0194533
45. Chung S.D., Hu C.C., Ho J.D., Kelle J.J., Wang T.J., Lin H.C. Open-angle glaucoma and the risk of erectile dysfunction: a population-based case-control study. *Ophthalmology*. 2012;119(2):289–293. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.08.015
46. Tsolaki F., Kountouras J., Topouzis F., Tsolaki M. Helicobacter pylori infection, dementia and primary open-angle glaucoma: are they connected? *BMC Ophthalmol.* 2015;15:24. DOI: 10.1186/s12886-015-0006-2
47. Doulberis M., Papaefthymiou A., Polyzo, S.A., Bargiolas P., Liatsos C., Srivastava D.S., Zavos C., Katsinolos P., Kountouras J. Association between Active Helicobacter pylori Infection and Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms*. 2020;8(6):894. DOI: 10.3390/microorganisms8060894
48. Park S.J., Byun S.J., Park J.Y., Kim M. Primary Open-angle Glaucoma and Increased Risk of Chronic Kidney Disease. *J. Glaucoma*. 2019;28(12):1067–1073. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001390
49. Tham Y.C., Tao Y., Zhang L., Rim T., Thakur S., Lim Z.W., Chee M.L., Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Wang N., Cao K., Hao J., Nangia V., Panda-Jonas S., Wang Y.X., Wong I.Y., Chan J., Meng Q., Sabanayagam C., Wong T.Y. Is kidney function associated with primary open-angle glaucoma? Findings from the Asian Eye Epidemiology Consortium. *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104(9):1298–1303. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314890
50. Tehrani S. Gender difference in the pathophysiology and treatment of glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2015;40(2):191–200. DOI: 10.3109/02713683.2014.968935

Обзоры и лекции

51. Nuzzi R., Scalabrin S., Becco A., Panzica G. Gonadal Hormones and Retinal Disorders: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:66. DOI: 10.3389/fendo.2018.00066
52. Shin Y.U., Hong E.H., Kang M.H., Cho H., Seong M. The Association between Female Reproductive Factors and Open-Angle Glaucoma in Korean Women: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey V. *J. Ophthalmol.* 2018;2018:2750786. DOI: 10.1155/2018/2750786
53. Lee A.J., Wang J.J., Rochtchina E., Healey P., Chia E.M., Mitchell P. Patterns of glaucomatous visual field defects in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2003;31(4):331–335. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2003.00660.x
54. Lee J.Y., Kim J.M., Kim S.H., Kim I.T., Kim H.T., Chung P.W., Bae J.H., Won Y.S., Lee M.Y., Park K.H. Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society. Associations Among Pregnancy, Parturition, and Open-angle Glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2011. *J. Glaucoma*. 2019;28(1):14–19. DOI: 10.1097/JG.00000000000001101
55. Pasquale L.R., Kang J.H. Female reproductive factors and primary open-angle glaucoma in Nurses' Health Study. *Eye (Lond.)*. 2011;25(5):633–641. DOI: 10.1038/eye.2011.34
56. Dewundara S.S., Wiggs J.L., Sullivan D.A., Pasquale L.R. Is Estrogen a Therapeutic Target for Glaucoma? *Semin. Ophthalmol.* 2016;31(1–2):140–146. DOI: 10.3109/08820538.2015.1114845.
57. Nuzzi R., Scalabrin S., Becco A., Panzica G. Sex hormones and optic nerve disorders: a review. *Front Neurosci.* 2019;13:57. DOI: 10.3389/fnins.2019.00057
58. Pasquale L.R., Rosner B.A., Hankinson S.E., Kang J.H. Attributes of female reproductive aging and their relation to primary open-angle glaucoma: a prospective study. *J. Glaucoma*. 2007;16(7):598–605. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318064c82d
59. Newman-Casey P.A., Talwar N., Nan B., Musch D. C., Pasquale L. R., Stein J.D. The potential association between postmenopausal hormone use and primary open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(3):298–303. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7618
60. Зубашева С.А., Газизова И.Р., Селезнев А.В., Рожко Ю.И., Брежнев А.Ю., Куроведов А.В. Гендерные различия при глаукоме. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(3):120–123. [Zubasheva S.A., Gazizova I.R., Seleznev A.V., Razhko Yu.I., Brezhnev A.Yu., Kuroyedov A.V. Gender differences in glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(3):120–123. (In Russian)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-120-123
61. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с глаукомой продвинутых стадий. Выбор стратегических направлений антиглаукомной работы в Тюменской области. *Национальный журнал глаукомы*. 2016;15(4):42–53. [Malishhevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V. Personalized approach to the management of patients with advanced glaucoma. The choice of strategic directions of anti-glaucoma work in the Tyumen region. *National Journal of Glaucoma*. 2016;15(4):42–53. (In Russian)]
62. Яблоков М.М. Особенности синдрома старческой астении и системного интерлейкинового профиля у пожилых пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):81–83. [Yablokov M.M. Features of senile asthenia syndrome and systemic interleukin profile in elderly patients with combined glaucoma and cataract. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):81–83. (In Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200499
63. Ramulu P.Y., Mihailovic A., West S.K., Gitlin L.N., Friedman D.S. Predictors of falls per step and falls per year at and away from home in glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;200:169–178. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.12.021
64. Sotimehin A.E., Yonge A.V., Mihailovic A., West S.K., Friedman D.S., Gitlin L.N., Ramulu P.Y. Locations, circumstances, and outcomes of falls in patients with glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;192:131–141. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.04.024
65. Макогон А.С., Макогон С.И. Медико-социальная и клиническая характеристика пациентов с глаукомой старших возрастных групп. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(6): 58–61. [Makogon A.S., Makogon S.I. Medical, social and clinical characteristics of patients with glaucoma in older age groups. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2016;9(6):58–61. (In Russian)]. DOI: 10.20969/vskm.2016.9(6).58-61
66. Калинина Е.И., Кокунева М.В., Косенкова П.И., Лошинина Ю.Е., Филиппова А.А., Ященко Ю.Н., Коновалова Н.А. Наличие коморбидной патологии один из факторов нестабильного течения первичной открытогоугольной глаукомы (ПОУГ). *Университетская медицина Урала*. 2017;3(2):60–62. [Kalinina E.I., Kokuneva M.V., Kosenkova P.I., Loshinina Yu.E., Filippova A.A., Yashchenko Yu.N., Konovalova N.A. The presence of comorbid pathology is one of the factors of the unstable course of primary open-angle glaucoma (POAG). *Ural University Medicine*. 2017;3(2):60–62 (In Russian)]
67. Будник О.Г., Озюбихина А.В., Соколова Е.С., Коновалова О.С. Наличие коморбидной патологии — один из факторов нестабильного течения первичной открытогоугольной глаукомы (ПОУГ). *Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева, Тюмень: РИЦ «Айвекс»*. 2018;229. [Budnik O.G., Ozubikhina A.V., Sokolova E.S., Konovalova O.S. The presence of comorbid pathology is one of the factors of the unstable course of primary open-angle glaucoma (POAG). *Actual problems of theoretical, experimental, clinical medicine and pharmacy: materials of the 52nd annual All-Russian conference of students and young scientists dedicated to the 90th anniversary of Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation Pavel Vasilyevich Dunaev. Tyumen: RIC "Ivex"*. 2018;229. (In Russian)]

Поступила 04.01.2022

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

Зубашева Светлана Александровна (Zubasheva Svetlana A.) — врач-офтальмолог 9 ЛДЦ Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0002-6859-8040>

Кравченко Татьяна Сергеевна (Kravchenko Tatyana S.) — врач-офтальмолог 9 ЛДЦ Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0002-2938-7160>

Газизова Ильмира Рифовна (Gazizova Ilmira R.) — д-р мед. наук, заведующая отделением офтальмологии, ИМЧ РАН, <http://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

Онуфричук Олег Николаевич (Onufriichuk Oleg N.) — канд. мед. наук, офтальмолог, НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, <http://orcid.org/0000-0001-6841-3547>

Селезнев Алексей Владимирович (Seleznev Alexey V.) — канд. мед. наук, доцент кафедры, Ивановская государственная медицинская академия, <http://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

Брежнев Андрей Юрьевич (Brezhnev Andrey Yu.) — канд. мед. наук, доцент кафедры, Курский государственный медицинский университет, <http://orcid.org/0000-0002-5597-983X>

Куроведов Александр Владимирович (Kuroyedov Alexander V.) — д-р мед. наук, профессор кафедры РНИМУ им. Н.И. Пирогова, начальник отделения ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, <http://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

Гетманова Анастасия Михайловна (Getmanova Anastasiya M.) — врач-офтальмолог, Брянская областная больница №1, заочный аспирант кафедры, Курский государственный медицинский университет Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-4900-6193>

# Оригинальные исследования

© АСАДОВА У.А., 2022

Асадова У.А.

## ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Объединенная городская больница № 7, AZ 1039, Баку, Республика Азербайджан

**Цель.** Исследовать роль кортексина в купировании и достижении ремиссии припадков при эпилепсии. **Материал и методы.** С 2020 по 2021 г. врачом-неврологом поликлинического отделения Объединенной городской больницы № 7 обследованы 47 больных с различными формами эпилепсии. Для оценки психоэмоционального статуса использовали шкалу Zigmund. В качестве средства, повышающего стрессоустойчивость, использовали кортексин. Статистические расчеты качественных параметров проводились с помощью критерия Фишера. Результаты представлены при уровне достоверной значимости  $p < 0,05$ . **Результаты и обсуждение.** Психоэмоциональный статус, определяемый по шкале Zigmund до лечения кортексином, у всех пациентов оценивался низко ( $6,91 \pm 0,13$ ;  $m = 4$ ,  $M = 11$ ), причем у больных женского пола статистически достоверно ниже ( $8,05 \pm 0,32$ ;  $m = 6$ ,  $M = 13$ ), чем у мужского ( $8,83 \pm 0,21$ ;  $m = 5$ ,  $M = 12$ ) ( $p = 0,046$ ). В течение исследуемого периода (1 год) у 39 больных (35 случаев из группы, принимавших кортексин, и 4 случая из группы плацебо) припадки не повторялись. Проведенное исследование доказало достаточно высокую (72,9%) эффективность кортексина в улучшении психического и эмоционального состояний больных эпилепсией. **Выводы.** Включение кортексина в межприступном периоде в схему терапии позволяет достичь тимолептического эффекта и удлинить ремиссию приступов эпилепсии.

**Ключевые слова:** полипептидная терапия; психоэмоциональный статус; кортексин; нейропептиды; эпилепсия.

**Для цитирования:** Асадова У.А. Полипептидная терапия при эпилепсии. Клиническая медицина. 2022;100(2-3):116–118.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-116-118>

**Для корреспонденции:** Асадова Улькер Аскер кызы — e-mail: asadli.u@mail.ru

Asadova U.A.

## POLYPEPTIDE THERAPY FOR EPILEPSY

United City Hospital No. 7, AZ 1039, Baku, Republic of Azerbaijan

**Goal.** Investigate the role of cortexin in stopping and achieving remission of seizures in epilepsy. **Material and methods.** 47 patients with various forms of epilepsy were examined at the reception of a neurologist of the polyclinic department of the United City Hospital No. 7 during 2020–2021. To assess the psycho-emotional status, the Zigmund scale was used. As a means of increasing stress resistance, cortexin was used. Statistical calculations of qualitative parameters were carried out using the Fisher criterion. The results are presented at the level of reliable significance  $p < 0,05$ . **Results and discussion.** Psycho-emotional status, determined by the Zigmund scale before treatment with cortexin, was rated low in all patients ( $6,91 \pm 0,13$ ;  $m = 4$ ,  $M = 11$ ), and in female patients statistically significantly lower ( $8,05 \pm 0,32$ ;  $m = 6$ ,  $M = 13$ ) than in male ( $8,83 \pm 0,21$ ;  $m = 5$ ,  $M = 12$ ), ( $p = 0,046$ ). During the study period (1 year), in 39 patients (35 cases from the group taking cortexin and 4 cases from the placebo group), seizures did not recur. The study proved a fairly high (72,9%) effectiveness of cortexin in improving the mental and emotional states of patients with epilepsy. didn't repeat themselves. **Conclusions.** The inclusion of cortexin in the interictal period in the treatment regimen allows you to achieve a thymoleptic effect and prolong the remission of epileptic seizures.

**Keywords:** polypeptide therapy; psycho-emotional status; cortexin; neuropeptides; epilepsy.

**For citation:** Asadova U.A. Polypeptide therapy for epilepsy. Klinicheskaya meditsina. 2022;100(2-3):116–118.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-116-118>

**For correspondence:** Asadova Ulkar A. — e-mail: asadli.u@mail.ru

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

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

Received 05.01.2022

Полипептидная терапия — это парентеральное введение в организм медицинских препаратов на основе аналогов естественных регуляторных пептидов эмбриона человека и животных (быка, свиньи). Приоритетное использование методов полипептидной терапии в системе здравоохранения, возможно, приведет к активизации схем лечения существующих ключевых нозологий, эффективности в терапии, восстановлении и реабилитации боль-

ных. Весьма важна роль полипептидной терапии в купировании и достижении ремиссии припадков при эпилепсии.

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных неврологических расстройств, которым страдают около 70 миллионов человек во всем мире. В некоторых случаях эпилепсия имеет генетическую этиологию, в то время как в других случаях к развитию эпилепсии приводят провоцирующие события, такие как травма головы, вос-

паление, инсульт, опухоли или длительные фебрильные судороги в детстве.

Основной характеристикой эпилепсии служит возникновение повторяющихся неспровоцированных припадков. Эти припадки являются результатом чрезмерных электрических разрядов в группе нейронов. Противоэпилептические препараты подавляют судорожную активность и тем самым значительно улучшают качество жизни пациентов с эпилепсией. К сожалению, в настоящее время только две трети пациентов достигают хорошего контроля над приступами при фармакологическом лечении. Следовательно, для повышения эффективности фармакотерапии эпилепсии необходимы новые лекарственные препараты.

Припадки возникают по причине нарушения тонкого баланса между торможением и возбуждением в мозгу. Такому дисбалансу способствуют два основных «игроков» на уровне нейротрансмиттеров: тормозящий передатчик ГАМК и возбуждающий передатчик глутамат. Нейропептиды являются мощными модуляторами этих классических нейромедиаторов. Они либо изменяют их высвобождение, либо регулируют их эффекты на уровне рецепторов и, следовательно, могут влиять на баланс между торможением и возбуждением. В последние годы были обнаружены многочисленные нейропептиды в плазме, спинномозговой жидкости и резецированных тканях пациентов с эпилепсией. Следовательно, эти нейропептиды и их рецепторы являются привлекательными мишенями для разработки новых противоэпилептических препаратов.

В настоящее время одним из доступных для использования в терапии нейропептидных препаратов является кортексин, который обладает нейропротекторным, нейромодулирующим, ноотропным и противосудорожным свойствами. Церебропротекторное действие кортексина связано со снижением цитотоксического отека мозга при острых и хронических повреждениях нейронов и уменьшением возможных токсических эффектов нейротропных веществ.

**Цель.** Исследовать роль кортексина в купировании припадков и достижении ремиссии при эпилепсии.

#### Нейропептиды, влияющие на припадки при эпилепсии

НП с проконвульсивным эффектом	НП с противоконвульсивным эффектом	НП с про- и противоконвульсивным эффектом
Аргинин-вазопрессин	АКТГ	Окситоцин
Энкефалин	Ангиотензин	Меланин-концентрирующий гормон
Эндорфин	Холецистокинин	Несфатин-1
Активатор аденилатциклазы гипофиза	Кортистатин	Вазоактивный кишечный пептид
Тахикинины	Динорфин Галанин Грелин Нейропептид Y Нейротензин Соматостатин Тиреотропин-рилизинг-гормон	

Примечание: НП — нейропептиды.

#### Материал и методы

В период с 2020 по 2021 г. врачом-неврологом поликлинического отделения Объединенной городской больницы № 7 обследованы 47 больных с различными формами эпилепсии. В исследование включались больные мужского и женского пола в возрасте от 15 до 45 лет. Исследование проводилось в межприступном периоде во время лекарственной ремиссии более 6 мес. Для оценки психоэмоционального статуса использовали шкалу Ziqmond. В качестве средства, повышающего стрессоустойчивость, использовали кортексин в дозе 10 мг (37 больных), а как плацебо — раствор натрия хлорида 0,9% 2 мл (10 больных). Кортексин вводился внутримышечно по схеме: ежедневно в течении 10 дней, затем 5 раз через день и 5 инъекций через 2 дня. Статистические расчеты качественных параметров проводились с помощью критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Пирсона. Результаты представлены при уровне достоверной значимости  $p < 0.05$ .

#### Результаты и обсуждение

Психоэмоциональный статус, определяемый по шкале Ziqmond до лечения кортексином, у всех пациентов оценивался низко ( $6,91 \pm 0,13$ ;  $m = 4$ ,  $M = 11$ ), причем у больных женского пола статистически достоверно ниже ( $8,05 \pm 0,32$ ;  $m = 6$ ,  $M = 13$ ), чем у мужчин ( $8,83 \pm 0,21$ ;  $m = 5$ ,  $M = 12$ ) ( $p = 0,046$ ). У большинства пациентов преувеличала субклиническая (8–10 баллов) — 22 (59,4%) случая — и клиническая форма (> 10 баллов) депрессии и тревоги — 11 (29,7%) случаев. Допустимый уровень тревоги и депрессии (0–7 баллов) наблюдался у 4 (10,8%) пациентов мужского пола. После применения кортексина на 25-й день численность больных в группе с субклинически и клинически выраженным уровнем тревоги и депрессии снизилась. 18 (48,6%) больных, имеющих 8–10 баллов уровня тревоги и депрессии, и 9 (24,3%) с уровнем более 10 баллов спокойно могли преодолевать чувство страха перед возможным судорожным припадком, унылое и тоскливо состояние, чаще связанное с постоянным приемом противоэпилептического препарата.

В результате по шкале Ziqmond у 27 (72,9%) больных эпилепсией на 25-й день после применения kortексина психоэмоциональный уровень оценивался в допустимых единицах — 0–7 баллов ( $p = 0,021$ ). За время наблюдения (1 год) у 39 больных (35 случаев из группы, принимавших kortексин, и 4 случая из группы плацебо) припадки не повторялись. В группе пациентов, получавших плацебо, к концу исследования только у 5 (50%) ( $p = 0,034$ ) наблюдался допустимый уровень тревоги и депрессии. Это были больные со сравнительно менее частыми эпилептическими припадками. Проведенное исследование доказало достаточно высокую (72,9%) эффективность kortексина в улучшении психического и эмоционального состояний больных эпилепсией.

## Выводы

Включение kortексина в межприступном периоде в схему терапии позволяет достичь тимолептического эффекта и удлинить ремиссию приступов эпилепсии.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Merab Kokaia et al. Disease modification by combinatorial single vector gene therapy: a preclinical translational study in epilepsy. *Molecular Therapy Methods and Clinical Development*. DOI: 10.1016/j.omtm.2019.09.004
2. Al Diffalha S., Sexton K. C., Watson P.H. and Grizzle W.E. The importance of human tissue bioresources in advancing biomedical research. *Biopreserv. Biobank.* 2019;17(3):209–212. DOI: 10.1089/bio.2019.0039
3. Bitsika V., Duveau, V., Simon-Areces J., Mullen W., Roucard C., Makridakis M. et al. High-throughput LC-MS/MS proteomic analysis of a mouse model of mesiotemporal lobe epilepsy predicts microglial activation underlying disease development. *J. Proteome Res.* 2016;15:1546–1562. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00003
4. Студеникин В.М., Пак Л.А., Шелковский В.И., Балканская С.В. Применение kortексина в детской неврологии: опыт и перспективы. Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук, г. Москва. 2010:85–92. [Studenikin V.M., Pak L.A., Shelkovsky V.I., Balkanskaya S.V. The use of cortexin in pediatric neurology: experience and prospects. Scientific Center for Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow. 2010:85–92. (In Russian)]

Поступила 05.01.2022

## Информация об авторе/Information about the author

Асадова Улькер Аскер кызы (Asadova Ulkar A.) — невролог Объединенной городской больницы № 7 поселка Маштага, представитель Ассоциации неврологов Азербайджана, Международной лиги по борьбе с эпилепсией, Международной федерации неврологов, председатель общества Красного Полумесяца Сабунчинского района г. Баку

Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А.,  
Давыдова Ю.О., Гальцева И.В.

## ЧАСТОТА АКТИВАЦИИ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, Москва,  
Россия

У реципиентов почечного трансплантата на фоне иммуносупрессивной терапии в течение первого года после трансплантации наблюдается развитие вирусных инфекций, приводящих к дисфункции и потере трансплантата. В настоящей работе приведены результаты исследований субпопуляций Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата до и после операции, а также у доноров крови (контрольная группа). Показано влияние отклонений в Т-клеточном звене иммунитета на развитие цитомегаловирусной (ЦМВ) и Эпштейна–Барр-вирусной (ВЭБ) инфекции в посттрансплантационном периоде. В исследование включено 19 реципиентов почечного трансплантата, медiana возраста 43 года, мужчин — 14, женщин — 5. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров крови. Через месяц после трансплантации аллогенной почки (ТАП) на фоне индукционной (метилпреднизолон, базиликсимаб) и базисной (преднизолон, таクロリムус, миофенолат мофетил) иммуносупрессивной терапии, обнаружены маркеры репликации ЦМВ у 10 (53%) и ВЭБ у 7 (36,9%) пациентов. Профиль обнаруженных маркеров ЦМВ и/или ВЭБ в по-давляющем большинстве случаев соответствовал реактивации эндогенного вируса. ЦМВ- и/или ВЭБ-инфекция после ТАП развивались у пациентов, у которых до ТАП была значительно снижена доля лимфоцитов, абсолютное количество naïвных CD4+ и CD8+, эфекторных CD4+ клеток памяти, регуляторных Т-клеток (CD4+/CD25+/CD127-) по сравнению с контрольной группой. Таким образом, частота реактивации вирусной инфекции в первые месяцы после ТАП зависит не только от проводимой иммуносупрессивной терапии, но и от изменений субпопуляций Т-лимфоцитов до ТАП. Данные изменения могут быть учтены для профилактики возникновения вирусной инфекции после трансплантации почки.

Ключевые слова: цитомегаловирус; вирус Эпштейна–Барр; трансплантация почки; субпопуляция Т-лимфоцитов; Т-регуляторные клетки.

Для цитирования: Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В. Частота активации герпес-вирусных инфекций у реципиентов почечного трансплантата. Клиническая медицина. 2022;100(2–3):119–125. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-119-125>

Для корреспонденции: Джумабаева Болдукузы Толгонбаевна — e-mail: bola.blood@yandex.ru

Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A.,  
Davydova Yu.O., Gal'ceva I.V.

## FREQUENCY OF HERPES VIRUS INFECTIONS ACTIVATION IN RENAL GRAFT RECIPIENTS

National Research Center of Hematology, 125167, Moscow, Russia

Immunosuppressive treatment during the first year after renal transplantation leads to viral infection development in recipients, and graft dysfunction up to its loss. This original article gives data on comparison of T-lymphocytes subsets in healthy blood donors and renal graft recipients before and one month after transplantation. The influence of T-cell immunity impairment on CMV- and EBV-infection emergence were evaluated. 19 renal graft recipients were included in the study (average age — 43, m/f ratio — 14/5). 20 healthy blood donors were used as controls. A month after transplantation during induction (Methylprednisolone and Basiliximab) and basis (Prednisolone, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil) therapy 10 (53%) patients had makers of CMV replication and 7 (36.9%) patients had markers of EBV replication. The majority of CMV- and EBV-positive patients proved reactivation of endogenous CMV and EBV (not primary infection). All patients, subsequently positive for CMV and EBV, demonstrated T-cells subpopulations discount before transplantation, such as a decrease in the total number of lymphocytes and absolute number of naïve CD4+ and CD8+ cells, effector memory CD4+ cells, T-regulatory cells (CD4+/CD25+/CD127-) in comparison to the control group. EBV-positive patients also showed the reduction of CD3+, absolute number of CD4+ and CD8+, but central memory CD8+ cells increased in comparison to the control group. Viral reactivation rate during first month after renal transplantation depends not only on immunosuppressive regimen but on T-cells subsets disproportions before graft. These indicators could be taken into account for viral infection expectancy.

Ключевые слова: цитомегаловирус; Epstein–Barr вирус; почечная трансплантация; Т-лимфоцит субпопуляция; Т-регуляторные клетки.

For citation: Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Davydova Yu.O., Gal'ceva I.V. Frequency of herpes virus infections activation in renal graft recipients. Клиническая медицина. 2022;100(2–3):119–125. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-119-125>

For correspondence: Boldukyz T. Dzhumabaeva — e-mail: bola.blood@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Несмотря на совершенствование сопроводительной терапии у реципиентов почечного трансплантата, инфекционные осложнения остаются одной из ведущих причин его отторжения, вплоть до смерти реципиентов в посттрансплантационном периоде. Чаще всего в качестве инфекционного агента выступает цитомегаловирус (ЦМВ) [1–4], реже — другие вирусы герпетической группы. На фоне иммunoупрессивной терапии происходит реактивация латентной ЦМВ-инфекции, носителем которой является сам реципиент. Вирус может быть передан реципиенту также с донорским органом. Реактивация вирусной инфекции может происходить за счет дисфункции Т-лимфоцитарного звена, обусловленной иммunoупрессивной терапией, но не исключается и вероятность непосредственного иммunoодулирующего действия самих вирусов [5–7]. Несмотря на многочисленные исследования, недостаточно ясной остается взаимосвязь изменений Т-клеточного иммунитета у пациентов до и после трансплантации аллогенной почки (ТАП) с развитием вирусной инфекции.

**Цель исследования:** определение взаимосвязи между распределением субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов перед трансплантацией почки и появлением маркеров герпес-вирусных инфекций в первые месяцы после трансплантации.

## Материалы и методы

В исследование включено 19 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП). Медиана возраста 43 года, мужчин 14, женщин 5. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров крови. У всех пациентов до ТАП и через 1 мес. после ее проведения определяли наличие маркеров ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). Методом твердофазного иммunoферментного анализа в сыворотке крови больных определяли противовирусные иммunoглобулины различных классов: антитела острой фазы ЦМВ-инфекции (IgM) и ВЭБ-инфекции (IgM к вирусному капсидному антигену и IgG к раннему антигену ВЭБ), а также титр анамнестических антител к ЦМВ (IgG) и ВЭБ. В качестве анамнестических антител против ВЭБ исследовали IgG к ядерному антигену ВЭБ первого класса (IgG-EBNA-1). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени определяли концентрацию ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ в биоптате артерии и вены трансплантата донора и в периферической крови и моче реципиента. У пациентов до и после ТАП, а также в контрольной группе методом проточной цитометрии (BD FACS Canto II) рассчитывали относительное и абсолютное количество лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+ клеток, наивных (NV), клеток центральной памяти (СМ), транзиторных клеток памяти (ТМ), эффекторных клеток памяти (ЕМ), терминальных эффекторных клеток (ТЕ) и регуляторных Т-клеток (CD4+/CD25+/CD127).

Индукционная иммunoупрессивная терапия включала: (1) солу-медрол (метилпреднизолон) 1000 мг и (2) моноклональное антитело, анти-CD25 — базиликсимаб 20 мг в 1-й и 4-й день после ТАП.

Базисная иммunoупрессивная терапия включала преднизолон 0,5 мг/кг, ингибиторы кальциневрина — та-кролимус по 0,2–0,3 мг/кг в сутки, микофенолата мофетил по 720 мг 2 раза в сутки.

Сравнение параметров между различными группами пациентов производили с помощью критерия Краскела–Уоллиса с поправкой на множественные сравнения, а динамику изменения параметров оценивали с помощью критерия Уилкоксона для парных сравнений. Значимыми признавались отличия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Через 1 мес. после ТАП на фоне иммunoупрессивной терапии маркеры репликации ЦМВ (вирусная ДНК) обнаружены у 10 (53%) из 19 реципиентов. Восемь из этих 10 пациентов были серопозитивны, то есть в их крови до и после трансплантации выявлены ЦМВ IgG.

У 2 реципиентов почечного трансплантата, в биоптате которых была обнаружена ДНК ЦМВ, спустя месяц после ТАП выявлена ДНК этого вируса. В этих случаях факт передачи инфекции от трансплантата требует доказательств молекулярными методами исследования.

Первичная ЦМВ-инфекция после трансплантации выявлена у 2 пациентов, до ТАП антитела к вирусу у них не определялись.

При исследовании субпопуляций Т-лимфоцитов в группе пациентов, у которых маркеры ЦМВ-инфекции выявлены не были как до, так и после трансплантации, количество лимфоцитов, CD4+, CD8+, NV CD4+ и CD8+, ТМ и EM CD4+ и CD8+, T-reg клеток не отличалось от показателей контрольной группы. Однако в этой группе пациентов до трансплантации повышенными оказались доля СМ CD4+ и CD8+ и количество ТЕ CD4+ клеток по сравнению с контрольной группой, а после трансплантации наблюдалось значимое снижение доли лимфоцитов, абсолютного количества СМ CD8+ и EM CD8+ (рис. 1, 2).

В группе пациентов, у которых после ТАП выявлены лабораторные маркеры ЦМВ-инфекции, доля лимфоцитов, абсолютное количество NV CD4+, количество NV CD8+, EM CD4+, T-reg до ТАП были ниже, а количество ТЕ CD4+ клеток выше, чем в контрольной группе. Также у этих больных через 1 мес. после ТАП на фоне иммunoупрессивной терапии и ЦМВ-инфекции определено снижение доли NV CD4+, T-reg и повышение EM CD4+ клеток при сравнении с аналогичными показателями до ТАП.

У 7 (36,9%) из 19 пациентов через 1 мес. после ТАП выявлены маркеры репликации ВЭБ. Из них до трансплантации ДНК ВЭБ была обнаружена в периферической крови у 1 больного, в крови и одновременно в биоптате трансплантата — у 1, в трансплантате — у 1. У 4 больных ДНК ВЭБ до ТАП не выявлялась, однако у них были выявлены IgG-EBNA-1, что с высокой вероятностью указывает на реактивацию эндогенного ВЭБ.

ДНК ВЭБ также была обнаружена в 4 биоптатах трансплантата. Однако у реципиентов этих трансплантатов через месяц лабораторные маркеры репликации ВЭБ

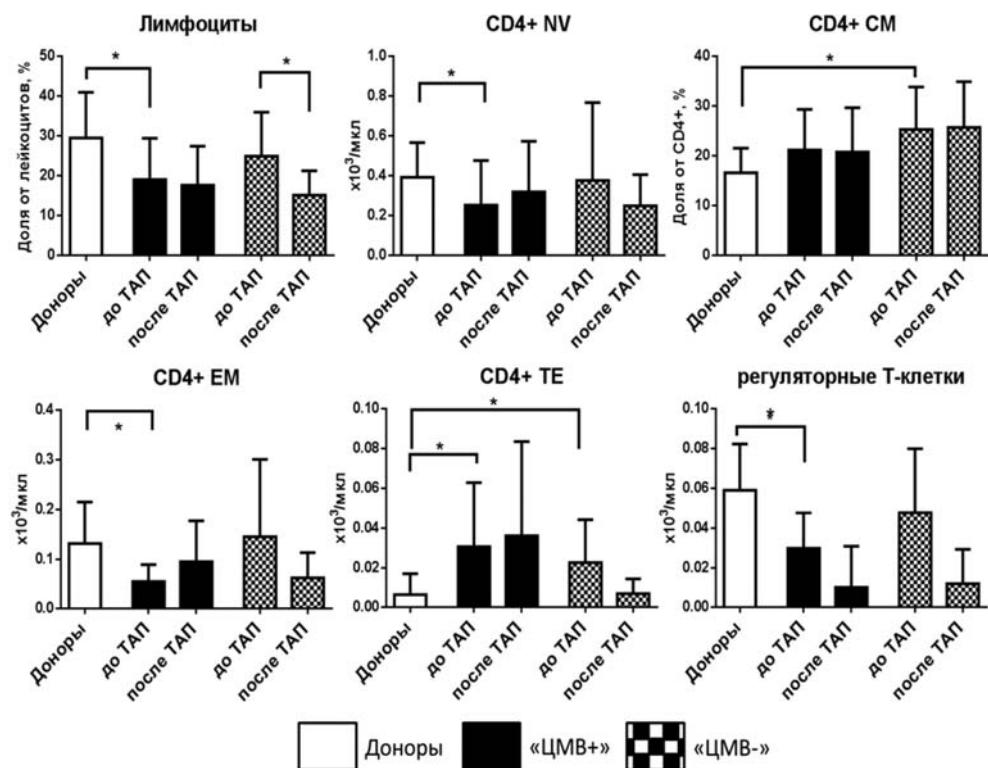


Рис. 1. Субпопуляции CD4+ клеток в группе с и без маркеров ЦМВ до и после трансплантации почки через 1 мес.

ТАП — трансплантация аллогенной почки; «ЦМВ+» — наличие, «ЦМВ—» — отсутствие ДНК цитомегаловируса; NV — наивные клетки; CM — центральные клетки памяти; EM — эффекторные клетки памяти; TE — терминальные эффекторные клетки; \* —  $p < 0.05$

выявлены не были, что требует дальнейшего динамического мониторинга.

При исследованиях Т-клеточного иммунитета в группе пациентов с отсутствием маркеров репликации ВЭБ до ТАП количество лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+, NV CD4+, EM CD4+ и CD8+, TM CD4+ и CD8+, CM CD8+, T-reg статистически не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе, а доля CM CD4+, количество TE CD4+ и TE CD8+ были значимо выше, в то время как доля NV CD8+ была ниже по сравнению с контрольной группой (рис 3, 4). Через 1 мес. после ТАП у этих больных определено снижение количества CD8+, Treg и доли TE CD4+.

В группе пациентов с наличием маркеров репликации ВЭБ до ТАП количество TE CD4+, TM CD4+ и CD8+, TE CD8, EM CD8+ соответствовало контрольной группе, доля лимфоцитов, количество CD3+, абсолютное количество CD4+, CD8+, NV CD4+ и CD8+, EM CD4+, T-reg было достоверно ниже, а доля CM CD4+ и CD8+ достоверно выше, чем в контрольной группе (см. рис 3, 4). После ТАП через 1 мес. доля CD4+, количество Treg клеток были ниже и доля CD8+ клеток выше по отношению к показателям группы пациентов до ТАП.

Таким образом, у реципиентов, у которых через месяц после ТАП выявлены маркеры ЦМВ и ВЭБ, до трансплантации отмечается достоверное снижение доли лимфоцитов, абсолютного количества NV CD4+ и CD8+, EM CD4+, T-reg (CD4+/CD25+/CD127-) клеток относительно контрольной группы. Кроме указанных изменений при ВЭБ-инфекции наблюдается значительное снижение количества CD3+, абсолютного количества CD4+ и CD8+, повышение доли CM CD4+ клеток по сравнению с контрольной группой.

## Обсуждение

Инфекционные осложнения после ТАП имеют атипичное течение, что затрудняет их своевременную диагностику и начало этиотропной терапии. Вирусная инфекция у этих пациентов на фоне иммuno-supрессивной терапии протекает тяжело, вызывает дисфункцию трансплантата, а при несвоевременной диагностике и неадекватном лечении представляет реальную угрозу жизни реципиентов [2, 8, 9]. Частота инфекционных осложнений зависит прежде всего от препаратов, применяемых в качестве иммuno-supрессивной терапии [10]. Согласно данным литературы, эпизоды инфекции в течение первых 6 мес. после трансплантации наблюдаются у 52% пациентов, получавших кортикоиды и циклоспорин А или миофенолаты [2, 11]. Число пациентов, перенесших инфекцию, возрастает до 71–86%, если в качестве индукционной терапии были применены антитела к Т-лимфоцитам.

В настоящем исследовании через месяц после ТАП на фоне иммuno-supрессивной терапии, включающей базиликсимаб — моноклональное антитело анти-CD25, такролимус — ингибитор кальциневрина, миофенолат мофетил, в 53% случаях обнаружена ДНК ЦМВ и в 36,9% — ДНК ВЭБ. В большинстве случаев наиболее вероятным сценарием развития герпетической инфекции является реактивация эндогенного вируса. В 4 случаях в биоптате трансплантата выявлена ДНК ВЭБ, но у реципиентов впоследствии маркеры вируса обнаружены не были. Возможно, в этих случаях имеет место реинфекция другим штаммом вируса и, следовательно, на развитие вирусной инфекции требуется больше времени, поскольку иммунитет нестерилен, что требует дальнейшего наблюдения.

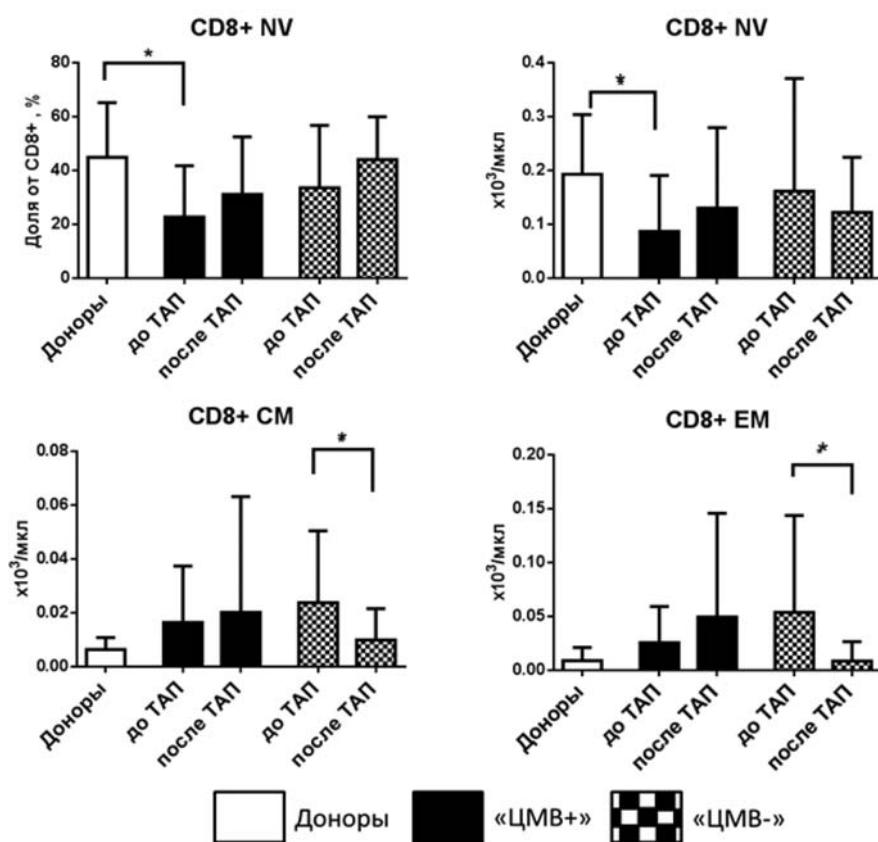


Рис. 2. Субпопуляции CD8+ клеток в группе с и без маркеров ЦМВ до и после трансплантации почки через 1 мес.

ТАП — трансплантация аллогенной почки; «ЦМВ+» — наличие, «ЦМВ-» — отсутствие ДНК цитомегаловируса; NV — наивные клетки; CM — центральные клетки памяти; EM — эффекторные клетки памяти; \* —  $p < 0,05$ .

#### ДНК цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр у реципиентов до и после трансплантации аллогенной почки

Возраст	Пол	Диагноз	Наличие вирусной ДНК					
			в биоптате трансплантата донора		у реципиента почечного трансплантата			
			ЦМВ+	ВЭБ+	до ТАП		после ТАП	
34	Ж	ХБПт. Врожденная аномалия развития мочевыводящей системы	-	-	-	-	-	-
39	М	ХБПт	-	-	-	+	-	+
63	М	ХБПт	+	+	-	+	+	+
57	М	ХБПт	+	+	-	-	+	-
36	Ж	ХБПт	-	+	-	-	-	-
60	Ж	ХГН. ХБПт	-	+	-	-	+	-
38	М	ХГН. ХБПт	-	-	-	-	-	-
42	М	ХБПт	-	-	-	-	+	+
43	М	ХБПт	-	-	-	-	+	-
29	М	Фокально-сегментарный ГН. ХБПт	-	-	-	-	-	-
69	М	ХБПт	-	+	-	-	+	-
43	М	ХБПт	-	-	-	-	-	+
44	Ж	ХГН. ХБПт	-	-	-	-	+	+
25	Ж	ХБПт	-	-	-	-	+	-
39	М	ХГН — IgA-нефропатия ХБПт	-	-	-	-	+	-
36	М	ХБПт	-	+	-	-	-	+
40	М	ХБПт	-	-	-	-	-	-
51	М	Мочекаменная болезнь, ХБПт	-	-	-	-	-	-
62	М	ТИН, ХБПт	-	-	-	-	+	+
Всего			2	6	0	2	10	7

Примечание: ТАП — трансплантация аллогенной почки; Ж — женщина; М — мужчина; ХБПт — хроническая болезнь почек, терминальная стадия; ХГН — хронический гломерулонефрит; ТИН — тубулотинерстициальный нефрит; «+» — наличие ДНК цитомегаловируса (ЦМВ+) и ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ+); «-» — отсутствие вирусной ДНК.

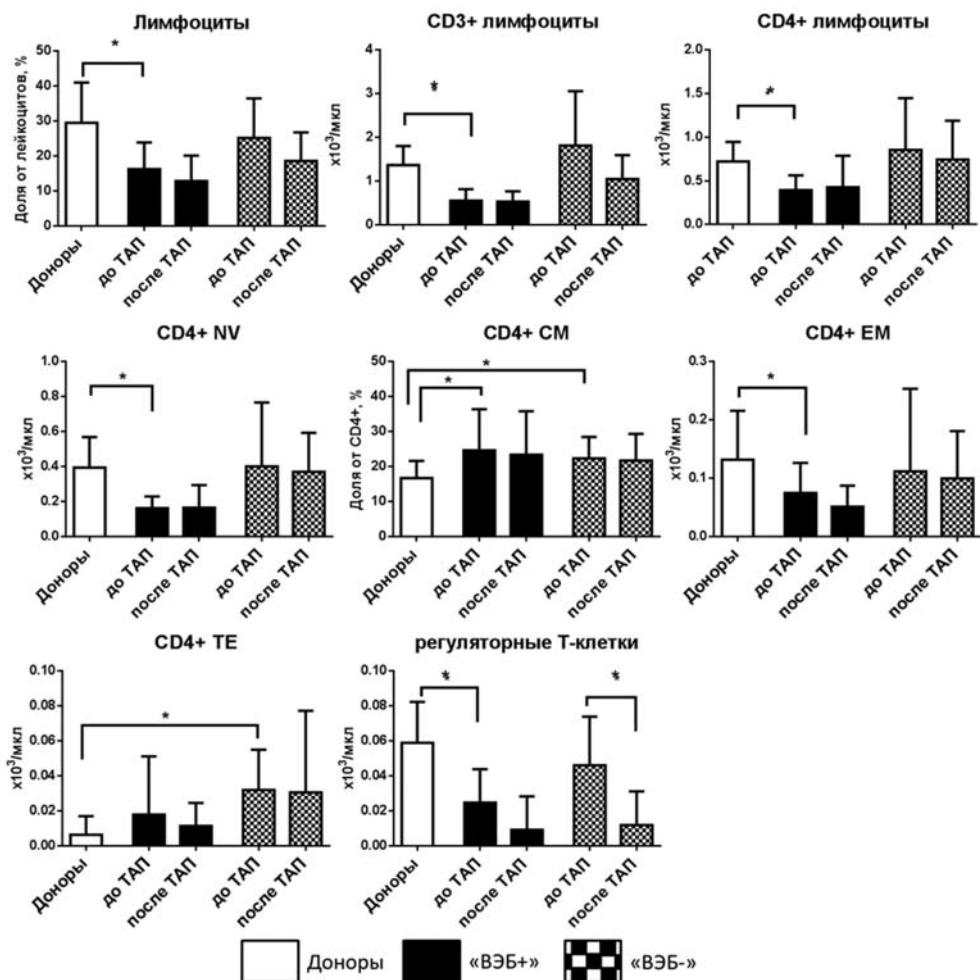


Рис. 3. Субпопуляции CD4+ лимфоцитов в группе с и без маркеров ВЭБ до и после трансплантации почки через 1 мес.

ТАП — трансплантация аллогенной почки; «ВЭБ+» — наличие, «ВЭБ-» — отсутствие ДНК вируса Эпштейна–Барр; NV — наивные клетки; CM — центральные клетки памяти; EM — эффекторные клетки памяти; TE — терминальные эффекторные клетки; \* —  $p < 0,05$ .

Известно, что ВЭБ тропен к В-лимфоцитам [12, 13], и при его высоком титре у пациентов определяются быстрый рост и увеличение числа клеток экспрессирующих CD27 (В-клетки памяти) [14, 15]. Однако существуют единичные исследования, указывающие на способность ВЭБ к персистенции в Т-лимфоцитах и NK-клетках [16]. По данным некоторых авторов, у больных с ВЭБ-ассоциированной лимфомой более 20% ВЭБ-позитивные клетки имели не-В, не-Т и немоноцитарный фенотип. [17]. Эти работы указывают на то, что потенциал ВЭБ до конца не изучен, что делает исследование его влияния на Т- и В-клеточный иммунитет при трансплантации почки особенно актуальным.

У всех пациентов, включенных в исследование, была тХБП, им проводился программный гемодиализ длительностью от 1 года до 5–7 лет. При исследовании субпопуляции Т-лимфоцитов до ТАП определены значительные изменения в группе, где наблюдалась вирусная инфекция в первый месяц после ТАП. ЦМВ- и ВЭБ-инфекция после ТАП развивалась у реципиентов, у которых до операции было обнаружено достоверное снижение доли лимфоцитов, абсолютного количества наивных CD4+ и CD8+ клеток, эффекторных CD4+ клеток памяти, регуляторных Т-клеток относительно контрольной группы. При наличии маркеров ВЭБ выявлено также значительное снижение количества CD3+, CD4+

и CD8+, повышение доли CD8+ клеток центральной памяти по сравнению с контрольной группой.

Обращает на себя внимание изменение T-reg (CD4+/CD25+/CD127-) клеток до начала иммuno-supressивной терапии и дальнейшее их снижение после введения моноклонального антитела анти-CD25. Механизм снижение T-reg до ТАП неясен. Известна важная роль Treg-клеток в развитии иммuno-тOLERАНТНОСТИ после трансплантации органов, обусловленной балансом между Treg и эффекторными клетками [18, 19]. Иммuno-supressивное действие Treg-клетки осуществляют посредством модуляции антиген-представляющих клеток (APC) [20–22], синтезом противовоспалительных цитокинов [23–26], индукцией апоптоза в клетках-мишениях [27, 28], а также нарушением метаболических путей [29, 30].

### Заключение

У реципиентов в первые месяцы после трансплантации почки на фоне иммuno-supressивной терапии маркеры ЦМВ-инфекции выявляются несколько чаще, чем ВЭБ-инфекции. Профиль маркеров чаще соответствует реактивации эндогенного вируса.

Развитие ЦМВ- и ВЭБ-инфекции наблюдалось у реципиентов, чьи показатели Т-клеточного иммунитета были снижены до ТАП, а именно имело место снижение количества наивных CD4+ и CD8 лимфоцитов,

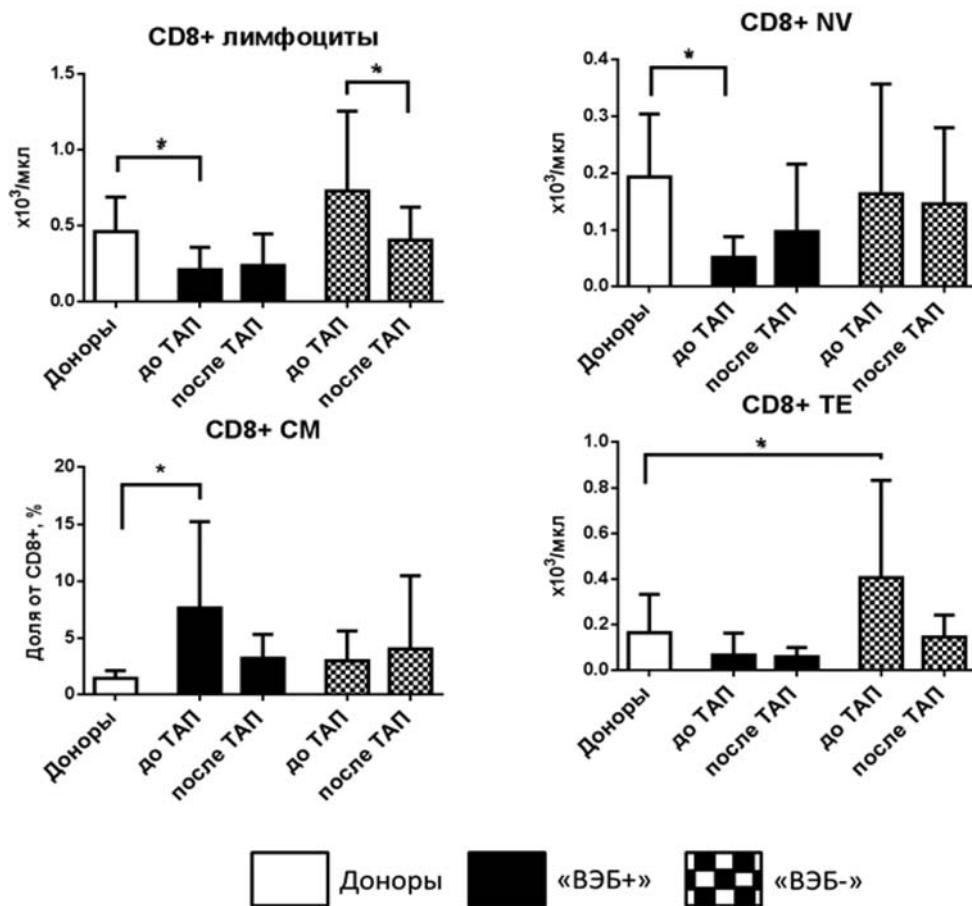


Рис. 4. Субпопуляции CD8+ лимфоцитов в группе с и без маркеров ВЭБ до и после трансплантации почки через 1 мес.

ТАП — трансплантация аллогенной почки; «ВЭБ+» — наличие, «ВЭБ-» — отсутствие ДНК вируса Эпштейна-Барр; NV — наивные клетки; CM — центральные клетки памяти; TE — терминальные эффекторные клетки; \* —  $p < 0,05$

эффекторных CD4+ клеток памяти и Т-регуляторных клеток. Развитие ВЭБ-инфекции дополнительно сопровождалось снижением количества CD3+, CD4+, CD8+ клеток и повышением доли CM CD4+ и CD8+. Низкое количество T-reg клеток (CD4+/CD25+/CD127-) до ТАП и дальнейшее снижение после трансплантации на фоне иммunoисупрессивной терапии требует дальнейшего динамического исследования.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Горяйнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Агуреева Л.И., Морозова М.М. и др. Влияние цитомегаловируса на результаты трансплантации почек. *Клиническая медицина*. 2015;11:44–47. [Goriainov V.A., Kaabak M.M., Babenko N.N., Agureeva LI., Morozova M.M. et al. Effect of cytomegalovirus on the results of kidney transplantation. *Clinical medicine. [Klinicheskaya medicina]*. 2015;11:44–47. (In Russian)]
- Инфекции в трансплантологии. Под ред. С.В. Готье. М., Триада, 2010. [Infections in transplantation. Ed. S.V. Got'e. M., Triada, 2010. (In Russian)]
- Садовский Д.Н., Калачик О.В., Юнис Н., Лавринюк Р.П., Амвросьевна Т.В., Гринкевич П.И. и др. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации почки. *Медицинский журнал*. 2012;4:85–88. [Sadovskij D.N., Kalachik O.V., Yunis N., Lavrinuk R.P., Amvros'eva T.V., Grinkevich P.I. et al. Cytomegalovirus infection in kidney transplantation. *Medical Journal. [Medicinskij zhurnal]*. 2012;4:85–88 (In Russian)]
- Razonable R.R. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013;13:93–106.
- Lee S., Affandi J.S., Irish A.B., Price P. Cytomegalovirus infection alters phenotypes of different  $\gamma\delta$  T-cell subsets in renal transplant recipients with long-term stable graft function. *J. Med. Virol.* 2017;89(8):1442–1452. DOI: 10.1002/jmv.24784
- Makwana N., Foley B., Fernandez S., Lee S., Irish A., Pircher H., Price P. CMV drives the expansion of highly functional memory T cells expressing NK-cell receptors in renal transplant recipients. *Eur. J. Immunol.* 2017;47(8):1324–1334. DOI: 10.1002/eji.201747018
- Páez-Vega A., Poyato A., Rodriguez-Benot A., Guirado L., Fortún J., Len O. et al. Analysis of spontaneous resolution of cytomegalovirus replication after transplantation in CMV-seropositive patients with pretransplant CD8+IFNG+ response. *Antiviral. Res.* 2018;155:97–105. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.05.006
- Tanné C., Roy P., Frobert É., Duncan A., Laurent A., Cochat P. Cytomegalovirus infection in the first year after pediatric kidney transplantation. *Nephrol. Ther.* 2018;S1769–7255(18)30116–0. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.04.003
- Fernández-Ruiz M., Giménez E., Vinuesa V., Ruiz-Merlo T., Parra P., Amat P., Montejano M. et al. Regular monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in intermediate-risk kidney transplant recipients: predictive value of the immediate post-transplant assessment. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018;25:S1198–743X(18)30441–5. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.05.010
- Matz M., Fabritius K., Liu J., Lorkowski C., Brakemeier S., Unterwalder N. et al. Conversion to Belatacept based regimen does not change T-cell phenotype and function in renal transplantation. *Transpl. Immunol.* 2015;33(3):176–84. DOI: 10.1016/j.trim.2015.10.002
- Jamil B., Nicholls K., Becker G.J., Walker R.G. Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients. 1999;68(10):1597–603.
- Gottschalk S., Rooney C.M., Heslop H.E. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Ann. Rev. Med.* 2005;56:29–44. DOI: 1146/annurev.med.56.082103.104727
- Rasche L., Kapp M., Einsele H., Mielke S. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic

Оригинальные исследования

- neic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):163–7.  
DOI: 10.1038/bmt.2013.96
14. Burns D.M., Tierney R., Shannon-Lowe C., Croudace J., Inman C., Abbotts B. et al. Memory B-cell reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an EBV-associated transformation event. 2015;126(25):2665–2675.  
DOI: 10.1182/blood-2015-08-665000
15. Klein U., Rajewsky K., Küppers R. Human immunoglobulin (Ig) M+IgD+ peripheral blood B cells expressing the CD27 cell surface antigen carry somatically mutated variable region genes: CD27 as a general marker for somatically mutated (memory) B cells. *J. Exp. Med.* 1998;188(9):1679–1689.
16. Fox CP., Shannon-Lowe C., Rowe M. Deciphering the role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of T and NK cell lymphoproliferations. 2011;2:8. DOI: 10.1186/2042-4280-2-8
17. Calattini S., Sereti I., Scheinberg P., Kimura H., Childs R.W., Cohen J.I. Detection of EBV genomes in plasmablasts/plasma cells and non-B cells in the blood of most patients with EBV lymphoproliferative disorders by using Immuno-FISH. 2010;116(22):4546–59.  
DOI: 10.1182/blood-2010-05-285452
18. Bouvy A.P., Klepper M., Kho M.M., Boer K., Betjes M.G., Weimar W., Baan C.C. The impact of induction therapy on the homeostasis and function of regulatory T cells in kidney transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29(8):1587–97.  
DOI: 10.1093/ndt/gfu079
19. Safinia N., Scotta C., Vaikunthanathan T., Lechner, Lombardi G. Regulatory T cells: serious contenders in the promise for immunological tolerance in transplantation. *Front Immunol.* 2015;6:438.  
DOI: 10.3389/fimmu.2015.00438
20. Read S., Malmstrom V., Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25(+) CD4(+) regulatory cells that control intestinal inflammation. *J. Exp. Med.* 2000;192(2):295–302. DOI: 10.1084/jem.192.2.295
21. Qureshi O.S., Zheng Y., Nakamura K., Attridge K., Manzotti C., Schmidt E.M. et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science.* 2011;332(6029):600–3. DOI: 10.1126/science.1202947
22. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S., Uede T., Shimizu J., Sakaguchi N. et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+) CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J. Exp. Med.* 2000;192(2):303–10.  
DOI: 10.1084/jem.192.2.303
23. Fahlen L., Read S., Gorelik L., Hurst S.D., Coffman R.L., Flavell R.A. et al. T cells that cannot respond to TGF-beta escape control by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2005;201(5):737–46. DOI: 10.1084/jem.20040685
24. Powrie F., Carlino J., Leach M.W., Mauze S., Coffman R.L. A critical role for transforming growth factor-beta but not interleukin 4 in the suppression of T helper type 1-mediated colitis by CD45RB(low) CD4+ T cells. *J. Exp. Med.* 1996;183(6):2669–74.  
DOI: 10.1084/jem.183.6.2669
25. Hara M., Kingsley C.I., Niimi M., Read S., Turvey S.E., Bushell A.R. et al. IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens in vivo. *J. Immunol.* 2001;166(6):3789–96.  
DOI: 10.4049/jimmunol.166.6.3789
26. Collison L.W., Workman C.J., Kuo T.T., Boyd K., Wang Y., Vignali K.M. et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature.* 2007;450(7169):566–9.  
DOI: 10.1038/nature06306
27. Gondek D.C., Lu L.F., Quezada S.A., Sakaguchi S., Noelle R.J. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J. Immunol.* 2005;174(4):1783–6.  
DOI: 10.4049/jimmunol.174.4.1783
28. Grossman W.J., Verbsky J.W., Tollefson B.L., Kemper C., Atkinson J.P., Ley T.J. Differential expression of granzymes A and B in human cytotoxic lymphocyte subsets and T regulatory cells. *Blood.* 2004;104(9):2840–8. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0859
29. Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W., Friedman D., Usheva A., Erat A. et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J. Exp. Med.* 2007;204(6):1257–65. DOI: 10.1084/jem.20062512
30. Wood K.J., Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3(3):199–210. DOI: 10.1038/nri1027

Поступила 05.12.2021

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

Джумабаева Болдуқызы Толгонбаевна (Dzhumabaeva Boldukyz T.) —  
д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения полиорганной  
патологии и гемодиализа НМИЦ гематологии

Рыбина О.В.<sup>1</sup>, Сахин В.Т.<sup>2</sup>, Губкин А.В.<sup>1</sup>, Крюков Е.В.<sup>3</sup>, Рукавицын О.А.<sup>4</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПУТИ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

<sup>1</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», 129128, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, 143420, Красногорск, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», 194044, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105229, Москва, Россия

*Анемия — часто диагностируемое осложнение у пациентов с различными заболеваниями пищевода и желудка, которое негативно влияет на качество жизни и отягощает течение основного заболевания. Можно выделить три основных механизма снижения гемоглобина при патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта: кровотечение, мальабсорбция, хроническое воспаление. Комбинация патогенетических факторов чаще приводит к формированию анемии, связанной с дефицитом как железа, так и витаминов группы В. Реже наблюдается анемия хронических заболеваний. **Материал и методы.** Обследованы 38 человек с заболеваниями пищевода и желудка: 20 женщин, 18 мужчин. Медиана возраста составила 70 лет. Все пациенты были разделены на группы в соответствии с установленным вариантом анемии: железодефицитная анемия (ЖДА), анемия хронических заболеваний (АХЗ) и сочетание ЖДА и АХЗ, а также по виду проведенной терапии (терапия препаратами железа, витаминами группы В и лечение только основного заболевания). **Результаты.** Выполнен сравнительный анализ показателей красного ростка кроветворения до и после проведенного лечения. Клинически значимый прирост гемоглобина, эритроцитов и эритроцитарных индексов наблюдался у пациентов с ЖДА, которым проводилась парентеральная терапия препаратами железа, а также комбинированное лечение препаратами железа и витаминами группы В. При втором варианте терапии нельзя исключить, что основное влияние на динамику показателей также оказала внутривенная ферротерапия.*

*В группах АХЗ и АХЗ + ЖДА не выявлено достоверных изменений показателей красного ростка кроветворения ни при одном из вариантов терапии. **Заключение.** Эффект от лечения выявлен только у пациентов с ЖДА, которым проводилась парентеральная терапия препаратами железа. Остальные варианты лечения не показали положительного влияния на динамику показателей крови ни в одной из групп. Возможно, более длительное наблюдение и увеличение выборки пациентов позволит создать эффективный индивидуализированный алгоритм лечения анемии.*

**Ключевые слова:** анемия; гемоглобин; пищевод; желудок; заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта; кровотечение; препараты железа; витаминотерапия.

**Для цитирования:** Рыбина О.В., Сахин В.Т., Губкин А.В., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Особенности патогенеза и пути коррекции анемии у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Клиническая медицина. 2022;100(2-3):126–132. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-126-132>

**Для корреспонденции:** Рыбина Ольга Валерьевна — e-mail: Olia.fishka@yandex.ru

**Rybina O.V.<sup>1</sup>, Sakhin V.T.<sup>2</sup>, Gubkin A.V.<sup>1</sup>, Kryukov E.V.<sup>3</sup>, Rukavitsyn O.A.<sup>4</sup>**

## FEATURES OF PATHOGENESIS AND WAYS OF ANEMIA CORRECTION IN PATIENTS WITH DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital of «Russian Railways-Medicine», 129128, Moscow, Russia

<sup>2</sup>3 Central Military Clinical Hospital named after Vishnevsky A.A. of the Ministry of Defense of Russia, 143420, Krasnogorsk, Russia

<sup>3</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Main Military Clinical Hospital named after Burdenko N.N. of the Ministry of Defence of Russia, 105229, Moscow, Russia

*Anemia is a frequently diagnosed complication in patients with various diseases of the esophagus and stomach, which negatively affects the quality of life and aggravates the course of the prior disease. There are three main mechanisms for reducing hemoglobin in the pathology of the upper gastrointestinal tract: bleeding, malabsorption, chronic inflammation. A combination of pathogenetic factors often leads to anemia associated with a deficiency of both iron and vitamin B complex. Anemia of chronic diseases is less common. **Material and methods.** 38 people with diseases of the esophagus and stomach were examined: 20 women and 18 men. The average age was 70 years old. All patients were divided into groups according to the diagnosed variant of anemia: iron deficiency anemia (IDA), anemia of chronic diseases (ACD) and a combination of IDA and ACD, as well as by the type of therapy performed (therapy with iron preparations, B vitamins and treatment of the prior disease). **Results.** A comparative analysis of the hematopoietic lineage indices before and after the treatment was performed. A clinically significant increase in hemoglobin, erythrocytes and erythrocyte indices was observed in patients with IDA who received parenteral therapy with iron preparations, as well as combined treatment with iron preparations and B vitamins. In the ACD and ACD + IDA groups, there were no significant changes in the parameters of the hematopoietic lineage in any of the therapy variants. **Conclusion.** The effect of the treatment was found only in patients with IDA who received parenteral therapy with iron preparations. The rest treatment options did not show a positive effect on the dynamics of blood indices in any of the groups. Perhaps a longer follow-up and an increase in the sample of patients will allow creating an effective individualized algorithm for anemia therapy.*

**Ключевые слова:** анемия; гемоглобин; пищевод; желудок; заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта; кровотечение; препараты железа; витаминотерапия.

**For citation:** Rybina O.V., Sakhin V.T., Gubkin A.V., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. Features of pathogenesis and ways of anemia correction in patients with diseases of the upper gastrointestinal tract. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(2–3):126–132.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-126-132>

**For correspondence:** Olga V. Rybina — e-mail: Olia.fishka@yandex.ru

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

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

Received 08.01.2022

Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ) — это гетерогенная группа заболеваний, среди которых можно выделить эзофагиты и гастриты различной этиологии, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), пищевод Барретта, язвенную болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и т.д. [1]. Снижение гемоглобина можно отнести к часто диагностируемому осложнению у данной категории пациентов, которое негативно влияет на качество жизни, приводит к госпитализации, а в некоторых ситуациях бывает причиной летального исхода [1–6]. Анемия при ГПОД наблюдается в среднем в 15% случаев [7]. Около 70% пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом и до 50% пациентов с воспалением слизистой желудка, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* (*Hp*), также отмечают снижение гемоглобина в клиническом анализе крови [1, 8].

Этиопатогенез данной группы заболеваний носит мульфакторный и многоступенчатый характер, однако можно выделить три основных механизма развития анемии: кровотечение (как острое, так и хроническое), мальабсорбция, хроническое воспаление [1, 9].

Кровотечение из ВОЖКТ возникает в результате эрозивно-язвенных дефектов, в том числе при синдроме Мэллори–Вейса, механической травматизации слизистой желудка у пациентов с ГПОД, в результате приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) [9]. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода также часто приводит к развитию анемии, однако не может быть отнесено к данной категории заболеваний, так как возникает в результате патологии печени [10].

Мальабсорбция считается ведущим механизмом развития анемии у пациентов, инфицированных бактерией *Hp*. Тем не менее роль этого микроорганизма в снижении гемоглобина не ограничивается одним звеном. Колонизируя слизистую оболочку желудка, *Hp* провоцирует увеличение провоспалительных цитокинов и гепсидина, вызывая хроническое воспаление, а микроповреждения приводят к хронической кровопотере [11]. Согласно рекомендациям Маастрихт V [12], снижение гемоглобина при отсутствии явного этиологического фактора может быть показанием для проведения эрадикационной терапии.

Кроме этого, анемия в результате синдрома мальабсорбции может быть диагностирована при атрофическом гастрите различной этиологии, а также у пожилых пациентов вследствие снижения pH желудочного сока [1, 8].

При заболеваниях ВОЖКТ хроническое воспаление редко выступает в качестве ведущего и единственного патогенетического фактора снижения гемоглобина. Тем

не менее перманентная персистенция провоспалительных цитокинов вносит определенный вклад в развитие анемии при эзофагитах, атрофических гастритах, ЯБЖ и ЯБДПК [1].

Комбинация факторов чаще всего приводит к формированию железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии в результате дефицита витаминов группы В (витамино-дефицитная анемия — ВДА) [8, 9]. Реже диагностируют снижение гемоглобина в результате хронического воспаления (анемия хронических заболеваний — АХЗ).

Необходимо дальнейшее изучение особенностей патогенеза анемии для формирования индивидуализированного терапевтического подхода к каждому пациенту. Подобное точечное воздействие позволит нормализовать уровень гемоглобина в максимально короткое время при минимальном терапевтическом вмешательстве, что значительно улучшит качество жизни пациента.

## Материал методы

Проанализировано 38 пациентов (16 женщин, 22 мужчины), с 2016 по 2021 г. наблюдавшихся в условиях гастроэнтерологического и гематологического отделений ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» с доказанной патологией печени, осложненной анемией. Медиана возраста составила 70 лет (от 27 до 90 лет).

В исследование были включены пациенты с диагностированным заболеванием ВОЖКТ и гемоглобином менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин [13].

Для верификации гастроэнтерологической патологии проводилось эндоскопическое исследование (эзофагогастродуоденоскопия — ЭГДС, колоноскопия), ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, малого таза. Некоторым пациентам выполнена мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости, эластометрия печени.

В результате диагностического поиска выявлены следующие заболевания ВОЖКТ: атрофический гастрит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, болезнь Крона с поражением пищевода, острые эрозии пищевода, желудка и/или двенадцатиперстной кишки, постгастро-резекционный синдром.

Лабораторная диагностика включала несколько параметров, раскрывающих не только патогенез анемии, но и ее возможную этиологию.

Для исключения патологии печени и почек как возможных причин анемии оценивали уровень аланинаминотрасферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общей и непрямой фракций билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты,

общего белка. Исследования проводились на биохимическом анализаторе Mindray BS-240 (Китай) в соответствии с инструкцией.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью, злокачественной патологией различной локализации (кроме пациентов, у которых ремиссия длилась более 5 лет на момент включения в наблюдение), заболеваниями нижних отделов ЖКТ и печени, состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением были исключены из исследования.

Исследование клинического анализа крови, которое проводилось на гематологическом анализаторе Mindray BC-5300 (Китай), включало оценку количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитарных индексов. Референсные значения (р.з.) составили: лейкоциты (WBC) — 3,89–9,23 × 10<sup>9</sup>/л; эритроциты (RBC) — 4,24–5,65 × 10<sup>12</sup>/л, концентрация гемоглобина (HGB) у женщин > 120 г/л; у мужчин > 130 г/л, гематокрит (HCT) — 39,1–51,3%, среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin — MCH) — 27–34 пг, средний объем эритроцита (mean corpuscular volume — MCV) — 86–102 фл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration — MCHC) — 315–350 г/л, ширина распределения эритроцитов, коэффициент вариации (red cell distribution width — RDW-CV) — 11,4–15,29%, ширина распределения эритроцитов, стандартное отклонение (RDW-SD) — 38,3–51,62 фл, тромбоциты (PLT) — 146–421 × 10<sup>9</sup>/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 2–10 мм /ч.

При выявлении сниженного гемоглобина оценивали показатели феррокинетики на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-240 (Китай): уровень сывороточного железа (р.з. 11–28 мкмоль/л) (далее — железа); общую железосвязывающую способность (ОЖСС, р.з. 44,8–76,1 мкмоль/л), ненасыщенную железосвязывающую способность (НЖСС 22,3–61,7 мкмоль/л). Концентрация трансферрина (р.з. 2–3,6 г/л), ферритина (р.з. 30–400 нг/мл), С-реактивного белка (СРБ, р.з. 0–5 мг/л), витамина B<sub>12</sub> (р.з. 141–489 пмоль/л), фолиевой кислоты (р.з. 3,89–32,2 нг/мл), эритропоэтина (р.з. 3,517,6 мМе/мл) определялась на анализаторе Cobas 8000, (Roche, Швейцария).

#### Характеристика обследованных пациентов

Характеристика обследованных пациентов	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	ЖДА (n = 22)	АХЗ (n = 10)	ЖДА + АХЗ (n = 6)
Соотношение мужчины/женщины	12/10	7/3	3/3
Возраст (медиана), годы	64	71	71
Сниженный уровень B <sub>9</sub> и/или B <sub>12</sub> , n	6	5	1
Терапия только основного заболевания, n	2	4	0
Терапия пероральными препаратами, n	5	3	2
Терапия парентеральными препаратами железа, n	15	1	3
Терапия витаминами группы В (как в монотерапии, так и в качестве дополнительной терапии к лечению препаратами железа), n	7	2	1

На основании уровня ферритина [1, 14] выделено 3 группы: 1-я группа (n = 22) — пациенты с патологией ВОЖКТ, осложненной ЖДА (ферритин менее 30 нг/мл); 2-я группа (n = 10) — пациенты с патологией ВОЖКТ, осложненной АХЗ (ферритин более 100 нг/мл); 3-я группа (n = 6) — пациенты со смешанной формой анемии — АХЗ + ЖДА (ферритин 30–100 нг/мл).

Количество пациентов, их возраст, наличие дефицита витамина B<sub>9</sub> и/или B<sub>12</sub>, а также варианты проводимой терапии указаны в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, в 1-й и 3-й группах к терапии гастроэнтерологической патологии обязательно присоединяли препараты железа в различных формах, а у пациентов с АХЗ и АХЗ + ЖДА практически не проводили лечение витаминами группы В (n = 2, n = 1 соответственно). Учитывая полученные данные, в 3-й группе оценивалась только эффективность терапии препаратами железа. У пациентов с ЖДА, которым проводили лечение только гастроэнтерологической патологии, и в группе АХЗ, где проводилась витаминотерапия, динамику показателей крови также решено не включать в результаты исследования.

Кроме того, из-за небольшого количества пациентов с АХЗ и смешанной формой анемии, которым проводилось лечение парентеральными и пероральными препаратами железа, решено оценивать эффект от ферротерапии в целом в каждой из групп.

У 18 пациентов, помимо исследования феррокинетики и обмена витаминов, оценивали уровень эритропоэтина, повышенный уровень которого наблюдался только у 8 пациентов с гемоглобином менее 90 г/л.

У полученных показателей клинического анализа крови, ферритина, СРБ, витаминов B<sub>12</sub> и B<sub>9</sub> рассчитывали медиану (M), межквартильный интервал (LQ–UQ). Для оценки достоверности изменений параметров после проведенной терапии использовали критерий Вилкоксона. Изменения показателей считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2010, а также использовали программу IBM SPSS Statistics 26.0.0.1 для расчета достоверности непараметрических статистических критериев.

Таблица 1

## Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, пациенты с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненной ЖДА, составили более половины всех включенных в наблюдение — 57,9%. Во 2-й и 3-й группах наблюдалось 26,3 и 15,8% человек соответственно. Результаты сравнительного анализа показателей клинического анализа крови, ферритина и СРБ до и после различных терапевтических подходов представлены в табл. 2.

Согласно данным, представленным в табл. 2, каждой группе присущи черты, характерные для определенного типа анемии. У пациентов с ЖДА выражена гипохромия и микроцитоз эритроцитов. Сниженный уровень ферритина и нормальные показатели СРБ также указывают на факт, что в данной группе дефицит железа и истощение его депо выступают в качестве основного патогенетического механизма снижения гемоглобина. У пациентов с АХЗ, напротив, анемия носит нормохромный, нормоцитарный характер. Высокие показатели ферритина и СРБ подтверждают, что хроническое воспаление определяет патогенез снижения гемоглобина в данной группе.

Важно отметить, что у пациентов со смешанной формой анемии (АХЗ + ЖДА), несмотря на промежуточные показатели СРБ и ферритина, изменения формы и размеров эритроцитов схожи с таковыми в 1-й группе. Это позволяет предположить, что дефицит железа выступает в качестве ведущего механизма снижения гемоглобина.

При оценке эффективности терапии статистически значимое увеличение уровня гемоглобина, эритроцитов и эритроцитарных индексов выявлено только у пациентов с ЖДА. В двух остальных группах, несмотря на

визуальный прирост гемоглобина, статистическая значимость критерия Вилкоксона оказалась недостоверной ( $p > 0,05$ ).

Оценка эффективности терапии препаратами железа (как перорального, так и парентерального) в трех группах представлена в табл. 3.

Согласно данным табл. 3, около 91% пациентов с патологией пищевода и желудка, осложненной ЖДА, и примерно 83% пациентов с АХЗ + ЖДА получали терапию препаратами железа. Однако статистически значимый прирост гемоглобина, эритроцитов, нормализация формы и размеров эритроцитов наблюдалась только в 1-й группе. У пациентов со смешанной формой анемии зарегистрировано лишь достоверное увеличение гематокрита, что нельзя расценить как однозначно положительный результат терапии. Отсутствие эффекта от лечения может быть связано с небольшим количеством включенных пациентов ( $n = 5$ ), что затрудняет достоверную оценку динамики показателей, либо изначальное предположение, что гипохромия и микроцитоз указывают на железодефицит как на ведущий патогенетический фактор снижения гемоглобина, ошибочно.

Во 2-й группе, где ферротерапия проводилась лишь у 40% наблюдаемых ( $n = 4$ ), не было выявлено ни одного клинически значимого изменения показателей красного ростка кроветворения. Возможно, это связано с ограниченной выборкой, но более вероятной причиной является несовпадение патогенеза и «точки приложения» препаратов железа у этой категории пациентов.

Для оценки эффективности пероральных и парентеральных форм препаратов железа произведен срав-

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с ЖДА, АХЗ и АХЗ + ЖДА до и после терапии, M(LQ–UQ),  $\mu$

Показатель (до терапии/ после терапии*)	1-я группа		$p$	2-я группа		$p$	3-я группа		$p$
	ЖДА ( $n = 22$ )	АХЗ ( $n = 10$ )		АХЗ + ЖДА ( $n = 6$ )					
RBC, $10^{12}/\text{л}$	4,07 (3,7–4,3)/ 4,2 (4,12–4,7)		0,002	3,625 (3–4,39)/ 4,07 (3,03–4,48)		> 0,05	4,77 (4,035–5,115)/ 4,79 (3,94–5,15)		> 0,05
Hb, $\text{г}/\text{л}$	92 (75–102)/ 101 (95–110)		< 0,001	106,5 (97–122)/ 113 (103,75–118,5)		> 0,05	95,5 (86,75–108,75)/ 106 (94,25–126)		> 0,05
HCT, %	30,9 (26–33,2)/ 34,25 (32,47–35,9)		0,002	33,15 (28,95–37,275)/ 34,9 (30,02–37,55)		> 0,05	32,7 (31,57–34,5)/ 33,15 (32,4–41,25)		> 0,05
MCV, фл.	73,35 (70,975–79,35)/ 78,3 (72,4–81,2)		> 0,05	89 (84,62–99,35)/ 89,3 (83–97,725)		> 0,05	73,05 (65,37–86,12)/ 80,15 (68,05–95,04)		> 0,05
MCH, $\mu\text{г}$	22,55 (20,32–24,6)/ 23 (21,9–25,7)		< 0,001	31,1 (28,25–33)/ 30 (27,575–33,05)		> 0,05	20 (16,9–27,15)/ 24,85 (18,45–31,25)		> 0,05
MCHC, $\text{г}/\text{л}$	294,5 (285,5–309)/ 301 (291,75–312,5)		0,008	340 (324,75–347)/ 339 (331–342,75)		> 0,05	287 (260,5–315)/ 295,5 (267,25–319,25)		> 0,05
RDW-SD фл.	49,75 (47,17–53,45)/ 55,8 (49,7–57,95)		0,04	49,6 (44,35–62,675)/ 54,45 (50,875–64,875)		> 0,05	61,35 (48,55–75,72)/ 59,1 (53–66,925)		> 0,05
RDW-CV, %	16,9 (16,2–19,6)/ 19,1 (15,9–21,4)		> 0,05	15,1 (13–17,3)/ 15,8 (13,9–19,7)		> 0,05	25,1 (24,9–25,4)/ 23,1 (16,1–25,1)		> 0,05
СРБ**	3,84 (2–6,2)			19,82 (8,82–43,4)			5,48 (2,48–9,9)		
Ферритин**	10,37 (8,1–16,0)			295,4 (147–727,7)			64,5 (50,3–65,2)		

Примечание. \* — контроль показателей крови проводился через 10 (7,8–13,5) дней от начала терапии в 1-й группе, 12 (9,5–14) дней от начала терапии во 2-й группе, 9,5 (7,3–17,8) дня от начала терапии в 3-й группе; \*\* — исследование показателя проводилось только до терапии.

Таблица 3

**Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови ферритина, СРБ у пациентов с ЖДА, АХЗ и АХЗ + ЖДА до и после терапии препаратами железа, М (LQ-UQ), р**

Показатель (до терапии/ после терапии*)	1-я группа	р	2-я группа	р	3-я группа	р
	ЖДА (n = 20)		АХЗ (n = 4)		АХЗ + ЖДА (n = 5)	
RBC, 10 <sup>12</sup> /л	4,08 (3,75–4,51)/ 4,29 (4,15–4,87)	0,004	4,6 (3,9–4,6)/ 4,47 (4,4–4,5)	> 0,05	5,01 (4,53–5,15)/ 5,15 (4,43–5,15)	> 0,05
Hb, г/л	91 (73–98)/ 101 (94–108)	0,001	108 (102,5–114,5)/ 114 (113–114,5)	> 0,05	89 (86–102)/ 98 (93–130)	> 0,05
HCT, %	29,5 (25,9–32,5)/ 34, (32,5–35,9)	0,003	35,9 (31,5–37,2)/ 36,1 (34,9–36,8)	> 0,05	32,4 (31,3–33)/ 33,9 (32,4–43,7)	0,04
MCV, фл.	72,4 (69,1–78,6)/ 78 (71,6–79,9)	0,02	83,5 (80,8–84,3)/ 82,7 (81,8–82,9)	> 0,05	72,8 (62,9–73,3)/ 74,5 (65,9–98,6)	> 0,05
MCH, pg	21,4 (20,1–23)/ 22,8 (21,6–23,8)	0,001	26,3 (24,9–28,4)/ 25,1 (23–26,8)	> 0,05	17,5 (16,7–22,5)/ 19,5 (18,1–31,6)	> 0,05
MCHC, г/л	291 (285–307)/ 301 (288–308)	0,02	315 (308–337)/ 310 (308–326)	> 0,05	265 (259–309)/ 274 (265–317)	> 0,05
RDW-SD, фл.	49,1 (46,8–51,8)/ 56,3 (49,9–58,6)	0,02	83,5 (80,8–84,3)/ 82,7 (81,8–82,9)	> 0,05	70,1 (52,6–77,6)/ 64 (52,6–67,9)	> 0,05
RDW-CV, %	16,5 (16,2–19,7)/ 19,4 (16,4–21,7)	0,03	15,1 (13–17,3)/ 15,8 (13,9–19,7)	> 0,05	25,1 (24,9–25,4)/ 23,1 (16,1–25,1)	> 0,05

Примечание. \* — во второй и третьей выборке возможна недостаточная достоверность результатов из-за небольшого количества пациентов.

нительный анализ показателей крови, представленный в табл. 4.

Внутригрупповой анализ между различными препаратами железа показал абсолютное преимущество парентеральных форм над пероральными. Отсутствие эффекта от таблетированных препаратов может быть обусловлено несколькими механизмами.

1. Сниженная всасываемость препарата из-за нарушения целостности слизистой верхних отделов ЖКТ, при том что даже при отсутствии гастроэнтерологической патологии усваивается около 10% алиментарного железа [1]. У исследуемой группы пациентов этот процент, вероятнее всего, еще меньше.

2. Недостаточная длительность наблюдения. Прием препаратов железа в течение двух недель в норме обе-

спечивает прирост гемоглобина не менее чем на 10 г/л [15]. Медиана наблюдения у наших пациентов составила всего 10 дней.

3. Небольшое количество исследованных пациентов, что также могло повлиять на достоверность исследования.

Помимо терапии препаратами железа, у пациентов с АХЗ проводилась оценка динамики показателей только при терапии заболевания ЖКТ (табл. 5), а у пациентов в 1-й группе также оценивали динамику показателей крови после комбинированной терапии препаратами железа и витаминами группы В (табл. 6).

У пациентов с АХЗ, которым проводилось лечение только гастроэнтерологической патологии, не было зарегистрировано достоверного прироста ни одного из по-

Таблица 4

**Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с ЖДА до и после терапии пероральными и парентеральными препаратами железа, М (LQ-UQ), р**

Вариант терапии	Показатель клинического анализа крови							
	RBC (10 <sup>12</sup> /л)	Hb (г/л)	HCT (%)	MCV (фл.)	MCH (pg)	MCHC (г/л)	RDW-SD (фл.)	RDW-CV (%)
Пероральные препараты железа (n = 5)	4,00 (3,69– 4,41)/4,04 (3,73–4,40)	92,5 (79,3– 99,5)/98 (86–100)	30,15 (26,4– 33)/31,1 (27,4–33,1)	74,1 (68,7– 76,7)/74,2 (69,6–75,5)	22,2 (19,8– 23,5)/22,1 (20,0–23,5)	299,5 (286,3– 306)/298 (285–312)	53,2 (50,8– 55,2)/52,9 (51,0–54,1)	18,1 (16,5– 20,2)/18,5 (15,7–21,1)
р	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Парентераль- ные препарата- ты железа (n = 15)	4,08 (3,81– 4,51)/4,32 (4,17–4,94)	91 (73– 94)/102 (94–110)	29,5 (25,9– 32,5)/34,5 (33,4–35,9)	72 (69,1– 78,6)/78,6 (71,6–81)	21,3 (20,1– 22,7)/23,5 (22–23,8)	288 (285– 307)/301 (293–307)	48,2 (45,8– 49,9)/57,5 (49,9–59,8)	16,5 (16,2– 19,6)/19,4 (18,2–22,4)
р	0,004	0,001	0,003	0,016	0,002	0,039	0,008	0,016

Примечание. Контроль показателей крови проводился через 10 (8–15) дней от начала терапии парентеральными препаратами железа; 9 (7,5–11,5) дней от начала терапии пероральными препаратами железа.

Таблица 5

**Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с АХЗ до и после терапии гастроэнтерологической патологии, М (LQ–UQ), р**

2-я группа АХЗ (n = 4)	Показатель клинического анализа крови							
	RBC (10 <sup>12</sup> /л)	Hb (г/л)	HCT (%)	MCV (фл.)	MCH (pg)	MCHC (г/л)	RDW-SD- (фл.)	RDW-CV (%)
4,2 (4,1–4,3)/4,31 (4,2–4,4)	127 (126–128)/132 (131–134)	37,4 (37,3–37,4)/38,4 (38,1–38,5)	89,1 (87,6–90,6)/89,3 (87,5–91,1)	30,3 (29,6–31)/30,7 (30,3–31,1)	340 (338–342,3)/346,8 (342,3–346,8)	49,6 (47,9–51,3)/49,2 (48,1–50,3)	13,1 (12,7–13,4)/12,9 (12,8–13)	
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание. \* — оценка эффективности данного варианта терапии в 1-й и 3-й группах не проводилось из-за небольшого количества пациентов (n = 2 и n = 0, соответственно).

Таблица 6

**Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с ЖДА до и после терапии витаминами группы В (как в монотерапии, так и в качестве дополнительной терапии к лечению препаратами железа), М (LQ–UQ), р**

1-я группа, ЖДА (n = 7)	Показатель клинического анализа крови							
	RBC (10 <sup>12</sup> /л)	Hb (г/л)	HCT (%)	MCV (фл.)	MCH (pg)	MCHC (г/л)	RDW-SD- (фл.)	RDW-CV (%)
4,28 (3,86–4,51)/4,54 (4,145,0)	92 (88,3–92,8)/104 (97,8–108,8)	31 (28,5–32,3)/32,7 (30,1–35,4)	71,6 (69,7–76,4)/71,6 (70,3–75,1)	20,4 (20,2–23,5)/22 (21,7–24,3)	288 (285–304,5)/308 (307–320)	48,2 (43,3–55,2)/57,5 (56,9–58,7)	17,1 (16,3–17,6)/19,1 (17,8–20,9)	
p	> 0,05	0,027	0,046	> 0,05	0,027	0,026	> 0,05	> 0,05

Примечание. \* — исследование показателя проводилось только до терапии.

казателей (p > 0,05). Это указывает на необходимость дополнительной терапии, направленной на улучшение показателей красного ростка кроветворения, несмотря на рекомендации [16], согласно которым лечение АХЗ в первую очередь должно быть сконцентрировано на терапии основного заболевания.

У пациентов с ЖДА, которым помимо лечения основного заболевания и приема препаратов железа (различных форм) также проводилась терапия витаминами группы В, зарегистрирован достоверный прирост гемоглобина (p = 0,027), гематокрита (p = 0,046) и некоторых эритроцитарных индексов (MCH, MCHC). Однако при сравнении с результатами динамики показателей после монотерапии парентеральными препаратами железа эффект после комбинированного лечения менее выражен. Возможно, это связано с полиморфностью группы, в которую вошли пациенты с различными вариантами ферротерапии. Предположительно, применение витаминов группы В у данной категории пациентов носит лишь вспомогательный характер и не оказывает клинически значимого эффекта.

## Заключение

Анемия при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта — одно из наиболее распространенных осложнений. По результатам нашего исследования у пациентов с ЖДА для достижения максимального эффекта за короткий период времени следует отдавать предпочтение парентеральным формам препаратов железа. Назначение витаминов группы В у данной группы, несмотря на положительную динамику показателей, носит лишь вспомогательный характер, так как основной

положительный эффект лечения достигается в основном за счет внутривенной ферротерапии.

В то же время при лечении смешанной формы анемии (АХЗ + ЖДА) препараты железа не оказали какого-либо эффекта на динамику показателей.

Терапия только гастроэнтерологической патологии у пациентов АХЗ также не привела к увеличению показателей красного ростка кроветворения. Это может указывать на необходимость дальнейшего терапевтического поиска при лечении данной группы пациентов.

Возможно, более длительное наблюдение, а также включение в исследование большего количества пациентов позволит более достоверно оценить ту или иную лечебную тактику, что в итоге приведет к созданию оптимального алгоритма коррекции анемии для каждого исследуемого пациента.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stein J., Connor S., Virgin G., et al. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(35):7908–7925. DOI: 10.3748/wjg.v22.i35.7908.
- Ko C.W., Siddique Sh.M., Patel A., Harris A., Sultan Sh., Altayar O., Falck-Ytter Yn. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. 2020;159(3):1085–1094. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.046
- Рыбина О.В., Сахин В.Т., Гукин А.В., Свиридов А.В., Рукавицин О.А. Терапия парентеральными препаратами железа для коррекции анемии у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями. *Гематология и трансфузиология. Восточная Европа.* 2021;7(3):383–390. [Rybina O.V., Sakhin V.T., Kukin A.V., Sviridova A.V., Rukavitsyn O.A. Therapy with parenteral iron prepa-

- rations for the correction of anemia in patients with gastroenterological diseases. *Hematology and transfusiology. Eastern Europe.* 2021;7(3):383–390. (In Russian)]. DOI: 10.34883/PI.2021.7.3.011
4. Анемии: краткое руководство для практикующих врачей всей специальностей. Е.В. Крюков, В.Т. Сахин, О.А. Рукавицyn и др. под общей ред. О.А. Рукавицyna. 2-е изд., перераб. и доп. М., Гэотар-Медиа, 2021:144–226. [Anemia: a brief guide for practitioners of all specialties. E.V. Kryukov, V.T. Sakhin, O.A. Rukavitsyn et al. under the general editorship of O. A. Rukavitsyn. 2nd ed., reprint. and additional M., Geotar-Media, 2021:144–226. (In Russian)]
5. Губонина И.В., Щукина О.Б., Стуклов Н.И. и др. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(8):721–732. [Gubonina I.V., Shchukina O.B., Stuklov N.I. et al. Anemia in inflammatory bowel diseases: approaches to diagnosis, treatment and prevention. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(8):721–732. (In Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-078
6. Романенко Н.А., Чечеткин А.В., Жигулева Л.Ю., Гришина Г.В., Бондарчук С.В., Бессмелтцев С.С. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Клиническая онкогематология.* 2018;11(3):265–72. [Romanenko N.A., Chechetkin A.V., Zhiguleva L.Yu., Grishina G.V., Bondarchuk S.V., Bessmeltsev S.S. Correction of anemia and evaluation of the effectiveness of erythrocyte transfusions in patients with oncohematological diseases. *Clinical oncohematology.* 2018;11(3):265–72. (In Russian)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-265-272
7. Dietrich C.G., Hübner D., Heise J.W. Paraesophageal hernia and iron deficiency anemia: Mechanisms, diagnostics and therapy. *World J. Gastrointest Surg.* 2021;13(3):222–230. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i3.222
8. Bergamaschi G., Di Sabatino A., Corazza G.R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br. J. Haematol.* 2018;182:319–329. DOI: 10.1111/bjh.1525
9. Tomasevic R., Glušić Z., Mijac Dr., Sokić-Milutinović Al., Lukić S., Milosavljević T. Anemia as a Problem: GEH Approach. *Dig. Dis.* 2021. DOI: 10.1159/000516480
10. Singh S., Manrai M., Parvathi V.S., Kumar D., Srivastava S., Pathak B. Association of liver cirrhosis severity with anemia: does it matter? *Ann. Gastroenterol.* 2020;33(3):272–276. DOI: 10.20524/aog.2020.0478
11. Sapmaz F., Başyigit S., Kalkan İ.H., Kışa Ü., Kavak E.E., Güliter S. The impact of Helicobacter pylori eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron deficiency anemia. *Wien Klin. Wochenschr.* 2016;128(9):335–40.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30.
13. WHO, UNICEF, UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization; 1998.
14. Rahman A., Raihan A., Ahmed D.S., Karim M.E., Saeed A., Siddique A.R. and Sadat, S.A. Association between Helicobacter Pylori Infection and Iron Deficiency Anemia: A Cross Sectional Study. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons.* 2020;38(2):68–78. DOI: <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i2.45630>
15. Okam M.M., Koch T.A., Tran M.-H. Iron supplementation, response in iron-deficiency anemia: analysis of five trials. *Am. J. Med.* 2017;130(8):991.e1–991.e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.045
16. Weiss G., Ganz T., Goodnough, L.T. Iron metabolism and its disorders. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500

Поступила 08.01.2022

**Информация об авторах/Information about authors**

Рыбина Ольга Валерьевна (Olga V. Rybina) — врач-гематолог отделения гематологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», <https://orcid.org/0000-0002-9531-1025>

Сахин Валерий Тимофеевич (Sakhin Valery T.) — <http://orcid.org/0000-0001-5445-6028>

Губкин Андрей Владимирович (Gubkin Andrey V.) — <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Крюков Евгений Владимирович (Kryukov Evgeniy V.) — д-р мед. наук, профессор, начальник Военно-медицинской академии

Рукавицyn Олег Анатольевич (Rukavitsyn Oleg A.) — <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

# В помощь практическому врачу

© ЧЕПУРНАЯ А.Н., ЛЕХМУС Т.Ю., 2022

**Чепурная А.Н., Лехмус Т.Ю.**

## ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ИНТУИЦИЯ ИЛИ СТАНДАРТ?

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, 450008, Уфа, Россия

*Результаты комплексного обследования и лечения больного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 показали возможность выздоровления пациента без применения некоторых групп лекарственных препаратов, используемых для лечения этого заболевания в соответствии с временными методическими рекомендациями на момент проведения анализа клинического случая. У большинства лиц есть желание участвовать в уходе за родственником при тяжелой форме заболевания. Таким образом, следует продумать и разработать алгоритм возможностях посещения пациента ближайшим родственником в COVID-госпитале. Проанализировано течение коронавирусной инфекции в конкретном случае, психологическое состояние родственников пациента, страх назначения и не назначения лекарственных препаратов, страх довести близкого до «точки невозврата».*

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция.

**Для цитирования:** Чепурная А.Н., Лехмус Т.Ю. Лечение новой коронавирусной инфекции. Интуиция или стандарт?

*Клиническая медицина. 2022;100(2–3):133–136. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-133-136>*

**Для корреспонденции:** Чепурная Анна Николаевна — e-mail: an7521@mail.ru

**Chepurnaya A.N., Lekhmus T.Yu.**

## THE WICKEDNESS OF CORONAVIRUS AND ITS TREATMENT. THE INTUITION OR STANDARD?

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 450008, Ufa, Russia

*The results of a comprehensive examination and treatment of a patient with new coronavirus infection COVID-19 showed the possibility of the patient recovering without the use of certain groups of drugs used to treat this disease in accordance with temporary guidelines at the time of the analysis of the clinical case. There is an attempt to define the role of the close ones and their presence at all stages of the treatment in a favorable outcome. Most people want to take care of a relative having a severe form of the disease. Thus, it is necessary to develop an algorithm for visiting the patient by near relations in the hospital. The course of the new coronavirus infection in a particular case, the psychological state of the patient's relatives, the fear of prescribing or not prescribing certain drugs, the fear of bringing a loved one to the "point of no return" are analyzed.*

**Ключевые слова:** new coronavirus infection.

**For citation:** Chepurnaya A.N., Lekhmus T.Yu. The wickedness of coronavirus and its treatment. The intuition or standard? *Klinicheskaya meditsina. 2022;100(2–3):133–136. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-133-136>*

**For correspondence:** Anna N. Chepurnaya — e-mail: an7521@mail.ru

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

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

Received 12.01.2022

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении новой коронавирусной инфекции, до сих пор остается загадкой, почему погибли люди, которые не должны были умереть (при отсутствии у них хронических заболеваний и иных предпосылок, способных привести к летальному исходу), и почему удалось спасти других при одинаковых терапии и условиях госпитализации. Неоднократно сами себе задавали этот вопрос. Почему умерли друг за другом учителя, друзья, почему кого-то удалось спасти или они спаслись сами? В одном мы уверены на 100% — мы обязаны были принимать плотное непосредственное участие в лечении и помочь своим близким, не допустить изоляцию близкого в стационаре, несмотря на отложенность работы медиков и страх заразиться самим.

В связи с изложенным выше мы считаем целесообразным представить анализ клинических, инструментальных данных одного из пациентов.

**Пациент:** мужчина, 1943 г. рождения, страдающий многие годы нетяжелой формой бронхиальной астмы, заболел новой коронавирусной инфекцией примерно в середине ноября 2020 г. Первыми признаками заболевания были отсутствие сна, необъяснимая депрессия. С 24 ноября стала повышаться температура более 38 °C, других симптомов не было. С 27 ноября высокая лихорадка держалась уже постоянно, в связи с чем пациент начал принимать рекомендованные дочерью-врачом осельтамивир и антибиотик фторхинолонового ряда. Далее к лечению был дополнительно присоединен препарат цефалоспоринового ряда, помимо этого больной принимал

жаропонижающие средства, маленькие дозы глюкокортикоидов (в среднем преднизолон по 10 мг в сутки), дезагреганты. В связи с продолжающимся ухудшением состояния был вызван участковый терапевт и выдано направление на компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), при проведении которой 1 декабря 2020 г. выявлена двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония с объемом поражения легочной паренхимы до 12–15% с обеих сторон (рис. 1).

Также был взят мазок из носоглотки на COVID-19, 2 декабря получен положительный результат ПЦР. Обращало на себя внимание постепенное прогрессивное нарастание одышки, но с учетом небольшого объема поражения легочной ткани от госпитализации было решено отказаться. Однако терапия, проводимая на дому, эффекта не давала, самочувствие пациента ухудшалось, сохранялась повышенная до 40 °С температура. Постепенно все чаще и все в более больших дозах стали использоваться глюкокортикоиды (преднизолон) внутримышечно 30–60 мг и внутрь, проводилась небулайзерная терапия с беродуалом и пульмикортом. Антикоагулянты не назначались в связи с тем, что на фоне дезагрегантной терапии наблюдалось кровотечение из носа. С учетом прогрессивного ухудшения состояния — одышка становилась все сильнее, от любого движения начинался надсадный, сухой, удручающий кашель — при использовании небулайзера эффекта не было, участковый терапевт предложил госпитализацию в одну из городских больниц, работающих как ковидный госпиталь. Но дочь пациента категорически отказалась ввиду того, что уже было множество случаев смертей близких/друзей и знакомых после госпитализации.

Хочется отметить, что супруга пациента в это же время болела новой коронавирусной инфекцией (с положительным ПЦР), но течение было легким: отсутствовали одышка, температура. В непосредственном контакте с пациентом были и обе его дочери, которые активно участвовали в лечении и уходе за отцом, при этом их заражение не произошло.

Несмотря на длительность болезни, было принято решение назначить больному фавипиравир (который по инструкции эффективен лишь в первые дни заболевания), и на 12-й день болезни пациент внутрь принял фавипиравир по инструкции: в первый день по 8 таб. 2 раза в сутки. Ночью на фоне приема препарата развилось состояние по типу психоза: пациент вскочил с кровати, начал срывать гардины, шторы, разбрасывать вещи по дому, нецензурно ругаться, фавипиравир был отменен. В дальнейшем родственники высказали предположение, что это состояние могло быть не реакцией на препарат, а возникнуть на фоне гипоксии. Еще необходимо подчеркнуть, что глюкокортикоидные препараты применялись без какой-либо схемы: внутрь небольшая доза и в течение дня препараты вводились внутримышечно в дозе 30–60 мг преднизолона. Состояние пациента продолжало ухудшаться, сохранялась — уже в течение 2 нед. — лихорадка. На дому начали делать внутривенные инфузии дексаметазона по 8 мг и эуфил-

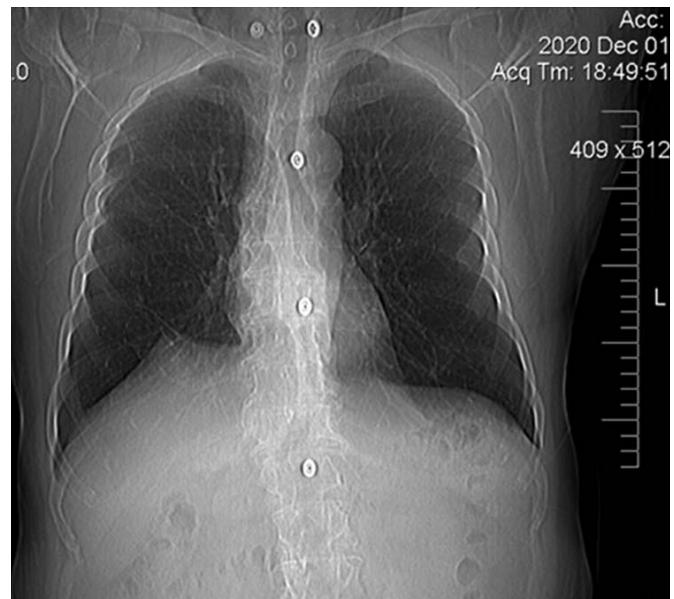


Рис. 1. КТ ОГК пациента Н., 77 лет, картина может соответствовать двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии; степень вероятности вирусной пневмонии высокая, степень тяжести КТ1; объем поражения легочной паренхимы до 15%

лина 2,4% 10 мл 2 раза в сутки. Несмотря на нормализацию температуры, состояние больного не улучшилось, нарастила одышка.

14 декабря 2020 г. пациента в тяжелом состоянии доставили в один из ковидных госпиталей города. При проведении КТ ОГК оказалось, что объем поражения легочной ткани уже составлял 80% слева и 85% справа (рис. 2, 3). Результаты обследования при поступлении: РНК коронавируса в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР — обнаружено; уровень фер-

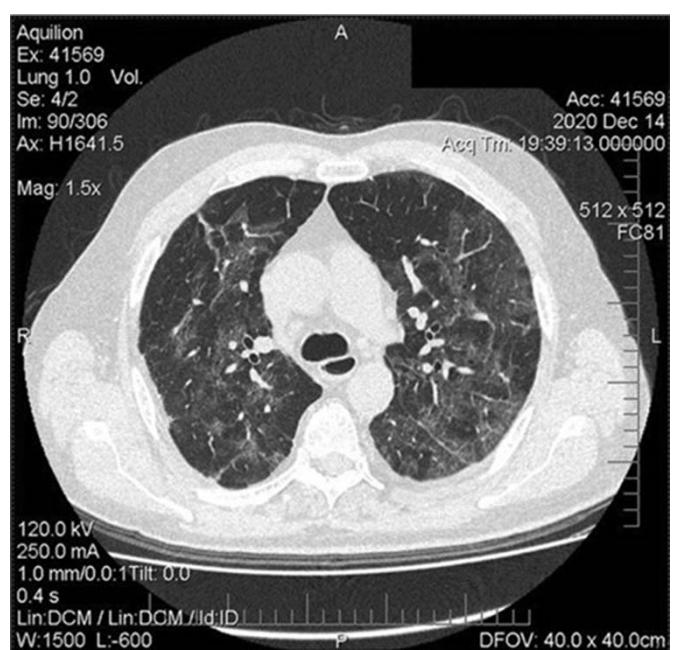


Рис. 2. КТ ОГК пациента Н., 77 лет, картина двусторонней вирусной пневмонии. Степень тяжести КТ4. Объем поражения справа 85%, слева 80%

В помощь практическому врачу

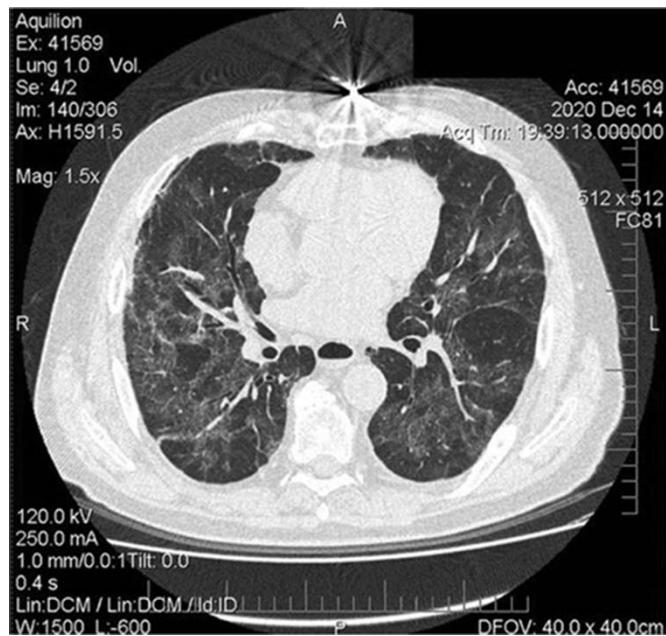


Рис. 3. КТ ОГК пациента Н., 77 лет, картина двусторонней вирусной пневмонии. Степень тяжести КТ4. Объем поражения справа 85%, слева 80%

ритина крови — 533,2 нг/мл; коагулограмма: индекс АПТВ — 0,79; ПТИ — 105%; МНО — 0,98; фибриноген — 6 г/л; биохимическое исследование крови: общий белок — 62,29 г/л, общий билирубин — 7,23 мкмоль/л, АЛТ — 30,5 ЕД/л, АСТ — 33,7 ЕД/л, глюкоза — 4,12 ммоль/л, креатинин 9–6,44 мкмоль/л, КФК — 95,8 МЕ/л, ЛДГ — 409,5 МЕ/л, мочевая кислота — 293,29 мкмоль/л, мочевина — 7,99 ммоль/л, СРБ — 34,91, холестерин — 5,4 ммоль/л; общий анализ крови: лейкоциты — 14,2, п/я — 10%, с/я — 76%, моноциты — 6%, лимфоциты — 8%, эритроциты — 4,06; НВ — 127 г/л, тромбоциты — 338, СОЭ — 44 мм/ч.

Находясь рядом с отцом в стационаре, дочь пациента пытаясь регулировать лечение, ими было принято решение не принимать лекарств, пока дочь не выяснит, какой именно препарат будет назначен. В стационаре была попытка вновь начать лечение фавипиравиром, от чего дочь пациента категорически отказалась. Консилиум принял решение, что лечение будет состоять из в/в капельного введения глюкокортикоидов, азитромицина, применения антикоагулянтов, кислородотерапии и симптоматической терапии. В первый же день после инфузии 42 мг дексаметазона пациенту стало лучше, одышка уменьшилась. В процессе лечения у пациента наблюдались резкие перепады настроения, приступы агрессии.

Повторные данные анализов от 18.12.2020 г: отмечено снижение уровня ферритина до 403,2 нг/мл, фибриногена до 4,65 г/л, СОЭ — до 23 мм/ч, СРБ — до 4,63, общего белка — до 57,89 г/л, а также несколько увеличился показатель АЛТ до 50,7 ЕД/л. Результаты анализов от 21.12.2020 г: СОЭ — 14 мм/ч, СРБ — 1,15, фибриноген — 3,53 г/л; РНК коронавируса в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР — не обнаружено.

Повторная КТ ОГК 22.12.2020 г.: объем поражения правого легкого — 65%, левого легкого — 60%.

На ЭКГ выявлена блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса. По данным ЭхоКГ: расширена полость левого предсердия 41 мм, признаки атеросклероза аорты, клапанов сердца.

Пациент проходил лечение в стационаре с 14 по 25.12.2020 г., в течение недели проводилась в/в глюкокортикоидная терапия, далее внутрь меброл 32 мг в сутки, азитромицин на протяжении недели, фраксипарин по 0,6 ЕД п/к живота 2 раза в сутки на протяжении всего курса стационарного лечения. Клинически улучшение началось с первого же дня — уже на вторую ночь пациент выспался впервые за все время болезни.

Находясь дома, пациент продолжал принимать метипред с постепенным снижением дозы препарата, ривароксабан 5 мг в сутки на протяжении 1,5 мес. Состояние прогрессивно улучшалось: одышки не было, постепенно увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам. 10.02.2021 г. проведена контрольная КТ ОГК, на которой были выявлены остаточные явления двусторонней вирусной пневмонии в виде остаточных очагов «тающих» «матовых стекол» (рис. 4).

### Заключение

Хочется поклониться врачам, врачам-стажерам, медсестрам, медбратьям, профессорам, которые самоотверженно работали и работают в ковидных госпиталях, от всей души стараются помочь всем без исключения и из-за каждого погибшего пациента страдают, как бы страдали из-за своего собственного родственника. Известно, что многие врачи, лишь бы спасти хотя бы еще кого-то, сами покупали для совершенно чужих

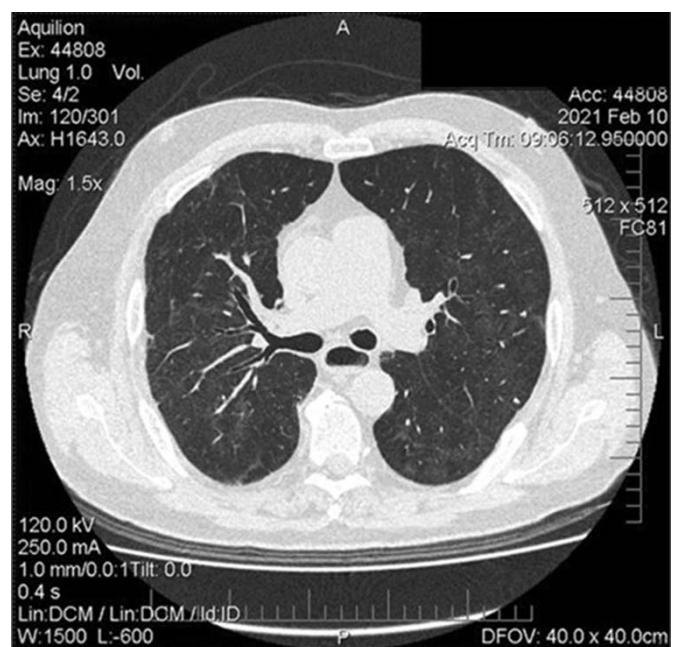


Рис. 4. КТ ОГК пациента Н., 77 лет, остаточные явления двусторонней вирусной пневмонии в виде «тающих» «матовых стекол»

им — больных, находившихся на лечении, лекарственные препараты, которых периодически не оказывалось в наличии. Медики четко следовали и следуют инструкциям, предложенным на данный момент по лечению и ведению таких больных. А как иначе, даже если мы понимаем, что некоторые препараты могут пагубно сказаться на больном, сама болезнь с большей вероятностью может привести к печальному исходу. Страшно заболевание само по себе и лечение не менее страшное, поэтому, как говорится, кто кого? Нам сложно давать какие-то советы, делать какие-то выводы, мы думаем, что со временем все станет более понятно и определенно.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 9 (26.10.2020). [Temporary methodical recommendations. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19) Version 9 (10/26/2020). (In Russian)]
2. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84–90. [Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: An online

platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinicalmicrobiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(2):84–90. (In Russian)]

3. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ 2020 — I. Версия 2 от 17.04.2020, сост. С.П. Морозов, Д.Н. Проценко, С.В. Сметанина [и др.]. Серия «Лучевые практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 65. М., ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020:78. [Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: preprint № CDT — 2020 — I. Version 2 of 17.04.2020, Morozov S.P., Protsenko D.N., Smetanina S.V. et al. Series "Best Practices of Radiation and Instrumental Diagnostics". Vol. 65. M. GBUZ «NPKTZDiTDzM», 2020:78. (In Russian)]
4. Христенко Е.А. и др. КТ-паттерны при COVID-19 ассоциированных пневмониях — стандартизация описаний исследований на основе глоссария общества Флейшнера. *REJR*. 2020;10(1):16–26. [Khristenko E.A., von Stackelberg O., Kauczor H.-U., Layer G., Rieden T.B. CT-patterns in COVID-19 associated pneumonia — unification of radiological reports based on glossary of Fleischner society. *REJR*. 2020;10(1):16–26. (In Russian)]
5. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18:844–47.

Поступила 12.01.2022

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

Чепурная Анна Николаевна (Chepurnaya Anna N.) — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии, Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, врач-кардиолог ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова  
Лехмус Татьяна Юрьевна (Lekhmus Tatiana Yu.) — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии, Институт дополнительного профессионального образования БГМУ.

**Альшевский В.В., Абашин В.Г.**

## **УГОЛОВНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ВРЕД, ПРИЧИНЕНИЙ ЗДОРОВЬЮ ПАЦИЕНТА ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, Москва, Россия;

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

*В статье представлены положения, являющиеся основаниями для привлечения врача к уголовной ответственности за вред, причиненный здоровью пациента (совершение преступления с материальным составом), на основании Уголовного кодекса Российской Федерации.*

**Ключевые слова:** преступление; формальный и материальный состав преступления; вина; интеллектуальный и волевой моменты вины; объективный и субъективный компонент интеллектуального момента вины; надлежащее исполнение профессиональных обязанностей.

**Для цитирования:** Альшевский В.В., Абашин В.Г. Уголовная ответственность за вред, причиненный здоровью пациента при оказании медицинской помощи. *Клиническая медицина.* 2022;100(2–3):137–142.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-137-142>

**Для корреспонденции:** Альшевский Владимир Владимирович — e-mail: avv-fmc@mail.ru

*Alshevsky V.V.<sup>1</sup>, Abashin V.G.<sup>2</sup>*

### **CRIMINAL LIABILITY FOR HARM CAUSED TO THE PATIENT'S HEALTH DURING THE PROVISION OF MEDICAL CARE**

<sup>1</sup>Moscow State University of Food Production, 125080, Moscow, Russia;

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

*The article presents main provisions on the grounds of which a doctor can be held criminally liable for harm caused to the patient's health (materially defined crime) on the basis of the Criminal Code of the Russian Federation.*

**Ключевые слова:** преступление; формально и материально определенное преступление; вина; интеллектуальный и волевой элементы вины; объективный и субъективный компонент интеллектуального момента вины; надлежащее исполнение профессиональных обязанностей.

**For citation:** Alshevsky V.V., Abashin V.G. Criminal liability for harm caused to the patient's health during the provision of medical care. *Klinicheskaya meditsina.* 2022;100(2–3):137–142. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-137-142>

**For correspondence:** Alshevsky Vladimir Vladimirovich — e-mail: avv-fmc@mail.ru

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

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

Received 06.01.2022

В статье «Информированное согласие и право врача причинить вред здоровью пациента при оказании медицинской помощи» мы рассмотрели условия, при которых причиняемый в ходе оказания медицинской помощи вред здоровью законен (оговорен или оправдан). К сожалению, в ряде случаев при оказании медицинской помощи причиняется вред здоровью, который не отвечает установленным условиям, что подразумевает привлечение врача к уголовной и/или гражданско-правовой ответственности. Рассмотрим варианты возможного возбуждения уголовного преследования врача по этому основанию. Для этого следует вспомнить общие вопросы формирования правового пространства, окружающего врача, и ознакомиться с дефиницией некоторых терминов и понятий, которые применяются в уголовном праве [1].

Наивысшим приоритетом среди нормативно-правовых актов обладает Конституция РФ, которая определяет общие контуры правового пространства, формулирует принципы построения государства и его отношения с личностью. Конституция РФ устанавливает три ветви власти: законодательную, исполнительную и судебную.

Каждая из властных структур обладает правом издавать нормативно правовые акты, которые имеют определенную соподчиненность. Ни один нормативно-правовой акт не может содержать положения, противоречащие нормам Конституции. Если же в этом возникает сомнение, вопрос рассматривается Конституционным судом, по решению которого законодательной, исполнительной или судебной властью должны вноситься корректировки в оспоренные нормативно-правовые акты.

Законодательная власть, в зависимости от уровня, издает федеральные или региональные законы, которые не могут противоречить Конституции, а региональные законы, кроме того, не могут вступать в противоречие с федеральными. Прямо вытекающие из положений Конституции законы носят название конституционных.

Исполнительная власть имеет федеральный, региональный и муниципальный уровни. Наивысшим приоритетом среди нормативно-правовых актов исполнительной власти обладает постановление правительства РФ, которое не может противоречить федеральным законам. Приказы по министерствам и ведомствам федерального

уровня исполнительной власти не могут противоречить не только федеральным законам, но и постановлениям правительства. Издаваемые ими нормативно-правовые акты обязательны для исполнения соответствующими структурами органов исполнительной власти субъектов РФ. Отдельное место в организации правового пространства исполнительной власти занимают указы президента, которые при отсутствии соответствующего закона регламентируют поведения субъектов права в конкретной ситуации. Особое значение указы президента приобрели в последнее время. В них задаются целевые показатели деятельности органов исполнительной власти и отчасти законодательной — в вопросах социальной политики [2].

Судебная власть рассматривает конфликты, возникшие между субъектами права. В зависимости от сущности конфликта он рассматривается в соответствующем правовом поле и по определенным правилам.

Правовое поле уголовного судопроизводства определено положениями Уголовного кодекса (УК РФ) [3]. Порядок рассмотрения уголовного дела установлен Уголовно-процессуальным кодексом (УПК РФ).

Уголовное право как самостоятельная отрасль права сформировалось из отдельных норм древнерусских законов, которые регламентировали в первую очередь имущественные отношения. С XV в. при рассмотрении преступлений против личности постепенно стала складываться ныне действующая концепция общественной опасности деяния, а судебные решения перешли от реализации возмездия — причинения равного вреда (или его имущественного эквивалента) — к унифицированному наказанию. В наши дни сохраняются исторические корни деления уголовных дел на общественно значимые и малозначимые. Последние носят название «дела частного обвинения» и рассматриваются сразу в суде по заявлению стороны, полагающей себя потерпевшей стороной, без досудебного этапа судопроизводства (т.е. без предварительного следствия). По этой категории дел судопроизводство может быть прекращено на основании отзыва заявления, но до момента удаления судьи в совещательную комнату для вынесения решения. Преступные деяния, представляющие общественную опасность, разделяются на дела частно-публичного и публичного обвинения. Первые возбуждаются по заявлению и могут быть прекращены только по условию, установленному законодателем. Вторые возбуждаются без заявления при обнаружении признаков преступлений, предусмотренных УК РФ, и могут завершиться только после правовой оценки события. Перечень статей УК РФ, по которым возбуждаются дела частного и частно-публичного обвинения, четко обозначен в УПК РФ [4]. Статьи УК РФ, не вошедшие в эти перечни, подразумевают публичный характер обвинения.

Статьи УК РФ, на которые проецируется профессиональная деятельность врача, отнесены к делам публичного обвинения. Однако в силу неочевидности преступления в случаях неблагополучного исхода оказания медицинской помощи и отсутствия общепринятой методики оценки событий с позиции норм уголовного права, про-

верка и возбуждение дела в настоящее время проводятся после поступления заявления (т.е. по принципу дел частно-публичного обвинения).

В статье 14 УК РФ дано определение понятия «преступление». Преступлением признается виновно совершенное общественно опасное деяние, запрещенное Уголовным кодексом под угрозой наказания. Под термином «деяние» понимается как действие, так и бездействие подозреваемого. «Вина» в уголовном праве — это психическое отношение лица к совершающему им деянию и его последствиям.

Статьей 24 УК РФ установлены две формы вины: умысел и неосторожность. Разграничение указанных форм вины между собой производится на основании оценки двух моментов: интеллектуального и волевого. Под «интеллектуальным моментом» понимается способность конкретного лица осознавать свои деяния и предвидеть наступление их последствий. При этом выделяются объективный и субъективный компонент.

Объективный компонент интеллектуального момента вины образует общая в определенной группе людей (к которой относится подозреваемый) способность осознавать то или иное деяние и предвидеть его последствия. Эта способность предопределяется наличием общих и специальных знаний, которыми располагает каждый человек. Общие знания человек приобретает в быту и при освоении школьной программы. В России возраст, с которого обычный человек приобретает знания, достаточные для понимания противоправности некоторых деяний, определен с 14 лет. Специальные знания приобретаются в процессе освоения той или иной профессии. Так, специальные знания врача, отличающие его от человека иной профессии, приобретаются в процессе обучения в медицинском высшем учебном заведении. Различие специальных знаний и навыков между врачами предопределяется постдипломной подготовкой. Знания и навыки врачей одной специальности различаются дополнительной профессиональной подготовкой и приобретенным личным опытом.

Субъективный компонент в интеллектуальном моменте вины формируется конкретными условиями, в которых происходили расследуемые события. Так, длительное бодрствование снижает, вплоть до исключения, способность человека правильно понимать события, а также предвидеть их последствия. В силу этого ошибочные действия врача, совершенные в таких условиях и причинившие вред здоровью пациента, трактуются, как совершенные невиновно. Привлечение к уголовной ответственности за причинение такого вреда невозможно. Под «волевым моментом» понимается то психическое усилие, которое либо прилагается конкретным лицом для реализации желаемого, либо требуется приложить для недопущения осознаваемого им последствия.

Законодатель разделяет умысел на две формы: прямой и косвенный, а также указывает характеризующие их признаки:

- при прямом умысле лицо осознает общественную опасность своих действий (бездействия), предвидит

возможность или неизбежность наступления общественно опасных последствий и желает их наступления;

- при косвенном умысле лицо осознает и предвидит общественную опасность своих действий и их последствия, не желает, но сознательно допускает эти последствия либо относится к ним безразлично.

В статье 26 УК РФ законодатель разделил неосторожность на легкомыслие и небрежность:

- при легкомыслии лицо предвидит возможность наступления общественно опасных последствий своих действий (бездействия), но без достаточных к тому оснований самонадеянно рассчитывает на предотвращение этих последствий;
- при небрежности лицо не предвидит возможности наступления общественно опасных последствий своих действий, хотя при необходимой внимательности и предусмотрительности должно было и могло предвидеть эти последствия.

Доказывание неосторожной формы вины в уголовном процессе в отношении врача, причинившего вред здоровью пациента, проводится на основании выявления в медицинских документах и материалах дела признаков, которые достаточны, чтобы предвидеть и не допустить последующие события и их общественно опасные последствия. При этом учитывается сложившаяся практика оценки общих признаков патологии. Например, у гражданина с ножевым ранением живота, обратившегося в стационар через 15 мин после инцидента, показатели общего клинического анализа крови оказались в пределах нормы. Пациент был несколько возбужден, пульс учащен, артериальное давление несколько повышен. Врач ушил рану кожи и, не фиксируя факта обращения за медицинской помощью (мотивация поступка значения не имеет), отпустил раненого домой, где тот через несколько часов скончался от массивной кровопотери как следствия колото-резанного ранения живота. Доказывание вины врача в совершенном деянии будет основано на том, что нормальные показатели крови через несколько десятков минут после ранения не исключают факта продолжающегося кровотечения, а надлежащее обследование (УЗИ живота, повторный анализ крови, наблюдение за пациентом) позволяло этот факт выявить.

Статьей 28 УК РФ установлено, что невиновным признается деяние, если лицо, его совершившее, не осознавало и в конкретных обстоятельствах не могло осознавать общественной опасности своих действий (бездействия) либо не предвидело и по обстоятельствам дела не должно было или не могло предвидеть возможности наступления общественно опасных последствий либо не могло предотвратить эти последствия в силу несоответствия своих психофизиологических качеств требованиям экстремальных условий или нервно-психическим перегрузкам.

Однако из определения понятия «преступление» не следует, что в УК РФ можно ознакомиться с исчерпывающим перечнем всех возможных запрещенных деяний. Таких деяний, совершение которых влечет уголовное преследование, в УК РФ предусмотрено немного. Они составляют группу преступлений с формальным составом. Формальный состав преступления подразумевает общественно опасные последствия запрещенного деяния.

Подавляющее большинство статей в УК РФ предусматривают материальный состав преступления, то есть деяние расценивается как преступление не само по себе, а из-за наступления общественно опасных последствий.

Под «составом преступления» понимается совокупность субъективных и объективных признаков, закрепленных в статье УК РФ, которые совместно определяют общественно опасное деяние как преступление.

На медицинскую деятельность, в ходе которой может быть причинен вред здоровью пациента, проецируются несколько предусмотренных УК РФ преступлений.

Статья 235 УК РФ устанавливает уголовную ответственность за осуществление медицинской деятельности лицом, не имеющим на это лицензии и причинившим вред здоровью пациента (или смерть). При этом под «медицинской деятельностью» понимается один из вариантов предпринимательства, направленной на систематическое получение прибыли от оказания медицинской услуги. За осуществление медицинской деятельности без лицензии, не причинившей вреда здоровью пациента, предусмотрена административная ответственность, т.е. штрафные санкции.

Статьей 124 УК РФ установлена ответственность за неоказание помощи больному без уважительных причин, если это повлекло средней тяжести или тяжкий вред здоровью больного либо его смерть. Законодатель не конкретизирует характер помощи из-за многообразия возможных обстоятельств и различия субъектов преступления, предусмотренного этой статьей (помимо врача им может быть спасатель МЧС, полицейский и иное лицо, обязанное оказывать помощь в соответствии с законом или специальным правилом). По существу, этой статьей установлена ответственность отдельной категории лиц за отказ принять заботу о больном и действовать в соответствии с имеющимися у каждого из них знаниями и навыками в конкретных обстоятельствах.

В отличие от преступлений с материальным составом, предусмотренных статьями 235 и 124 УК РФ, статья 125 устанавливает ответственность за совершение преступления формальным составом: оставление в опасности. В проекции на профессиональную деятельность врача этой статьей состав преступления предусматривает заведомое оставление без помощи лица, находящегося в опасном для жизни или здоровья состоянии и лишенного возможности принять меры к самосохранению по малолетству, старости, болезни или вследствие своей беспомощности в случае, если виновный имел возможность оказать помощь этому лицу и принял заботу о нем. Несложно заметить смысловую связь между статьями 124 и 125 УК РФ: в них присмотрено наказание за неисполнение обязанности заботы о больном, но в одной — за отказ ее принять; в другой — за уклонение от ее выполнения.

В формулировке части 2 статьи 109 (причинение смерти по неосторожности), части 2 статьи 118 (причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности) и части 4 статьи 122 (заражение ВИЧ-инфекцией) ответственность предусмотрена за причинение смерти, тяжкого вреда здоровью или заражение ВИЧ-инфекцией из-за ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей.

Законодатель в статьях УК РФ не дает определения понятию «надлежащее исполнение профессиональных обязанностей», очевидно, полагая что оно общеупотребимо и соответствует смыслу слов. В таком случае термин «надлежащий» обозначает такой, какой следует; «профессиональный» — относящийся к основному роду или виду деятельности; «обязанность» — определенный круг действий, возложенный на кого-нибудь (или принятый на себя добровольно) и безусловный для выполнения.

Требование надлежащего исполнения профессиональных обязанностей может быть предъявлено только лицу, которому известен и обязателен объем действий в соответствии с осуществляемым им видом трудовой деятельности. Знание профессиональных обязанностей приобретается в ходе специальной подготовки и формально подтверждается у врачей выдачей сертификата (аккредитацией), который служит основанием для осуществления указанной в нем деятельности. Обязанность надлежащего осуществления профессиональной деятельности возникает при работе на определенной должности в структуре медицинского учреждения, а для врачей, практикующих в частном порядке, — в соответствии с полученной лицензией на право предоставления определенных медицинских услуг. Профессиональные обязанности врача возникают с момента принятия им заботы о пациенте или на основании поручения должностного лица медицинского учреждения — руководителя подразделения (часть 1 ст. 70 ФЗ № 323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»), или добровольно в силу полученной лицензии на оказание медицинских услуг, или принудительно из-за существующего требования ранее обсужденной статьи 124 УК РФ [5].

С момента возникновения профессиональных обязанностей врач приобретает статус «лечащего врача», предусмотренный частью 2 статьи 70 ФЗ № 323. Завершаются профессиональные обязанности врача либо прекращением необходимости заботы о пациенте в силу разных обстоятельств (выздоровление, достижение ремиссии, летального исхода или нежелания пациента), либо передачей пациента другому врачу, который с этого момента приобретает статус «лечащего».

Высшее медицинское образование подразумевает не только знание алгоритмов лечения конкретной нозологической единицы, но и представление об организме человека как сложной саморегулирующейся системе, а также факторах, которые влияют на работу системы или ее отдельных элементов. В силу знаний закономерностей, протекающих в организме процессов, врач имеет основа-

ние для совершения (или несовершения) конкретного действия, призванного изменить функционирование организма в целом либо отдельных органов или тканей.

Следовательно, первым признаком надлежащего исполнения профессиональных обязанностей является обоснованность каждого действия или бездействия врача в течение всего периода оказания им медицинской помощи пациенту.

При наличии оснований к действию врач обязан соблюсти все установленные условия для его совершения. Соблюдение условий является вторым признаком надлежащего исполнения профессиональных обязанностей. Составить исчерпывающий перечень условий совершения (или несовершения) всех возможных действий при оказании медицинской помощи и закрепить их в нормативно-правовом акте невозможно. Это обусловлено тем, что развитие медицинской науки постоянно изменяет, добавляет или устанавливает новые условия для совершения того или иного действия при оказании медицинской помощи. Именно соблюдением установленных условий отличает медицинское воздействие на здоровье человека от немедицинского.

Одним из условий активного воздействия на здоровье пациента является получение врачом информированного согласия на неизбежный вред здоровью и риск причинения большего вреда при оказании медицинской помощи. Кроме того, условием несовершения надлежащих действий при наличии оснований является отказ пациента от медицинского вмешательства, который следует должным образом зафиксировать.

Совершение обоснованного действия с соблюдением установленных условий только тогда может быть эффективно, когда оно своевременно. Своевременность действий является третьим признаком надлежащего исполнения врачом профессиональных обязанностей и предопределется характером патологического процесса (т.е. его патогенезом), а также особенностями функционирования организма в целом или его отдельными органами и тканями либо требованием нормативно-правового акта. Так, темп выполнения диагностических мероприятий в стационаре задан пунктом 2.2. Приказа МЗ РФ № 203н от 10.05.2017 («Об утверждении критерии оценки качества медицинской помощи»), в соответствии с которым на установление предварительного диагноза отведено 2 часа [6].

Количество диагностических мероприятий, последовательность и скорость исполнения нормативно не регламентируются. Однако введенный приказом норматив не предоставляет врачу право распоряжаться этим интервалом времени вне интересов пациента, растягивая диагностический процесс на предельно установленный срок. Так, например, не может быть признано исполнение профессиональных обязанностей «надлежащим» в случае принятия врачом мер к остановке выраженного кровотечения лишь после отведенного приказом времени для установления предварительного диагноза, если такие действия могли и должны быть выполнены ранее.

Своевременное обоснованное действие с соблюдением установленных условий невозможно без четвертого признака надлежащего исполнения профессиональных обязанностей — наличия необходимого навыка (правильной техники). Иллюстрацией необходимости включения в понятие «надлежащее исполнение профессиональных обязанностей» навыка может служить случай повреждения абдоминальным хирургом во время операции крупного сосуда, перевязка которого подразумевала риск развития осложнений. При возможности вызова в операционную сосудистого хирурга абдоминальный хирург принял решение ушить сосуд самостоятельно. Однако при отсутствии навыка шов был наложен неверно, а потому оказался несостоятелен; пациент погиб через несколько часов после завершения операции.

В соответствии с изложенным, надлежащим исполнением врачом профессиональных обязанностей следует считать:

- обоснованность каждого действия или бездействия врача в течение всего периода оказания медицинской помощи;
- соблюдение установленных условий совершения (или несовершения) обоснованных действий;
- своевременность каждого обоснованного действия при соблюдении установленных условий;
- техническая правильность исполнения действия.

Соответственно, «ненадлежащим» является исполнение врачом профессиональных обязанностей при несоблюдении одного из перечисленных условий.

Медицинская помощь порой требуется в обстоятельствах, при которых невозможно соблюсти условия надлежащего исполнения профессиональных обязанностей. Это учтено в статье 39 (крайняя необходимость) главы 8 (обстоятельства, исключающие преступность и наказуемость деяния) УК РФ.

В проекции этого на оказание медицинской помощи в условиях, когда требования надлежащего исполнения врачом профессиональных обязанностей не могут быть выполнены в полной мере, формулировка части 1 данной статьи устанавливает, что не является преступлением причинение вреда здоровью пациента в состоянии крайней необходимости, то есть для устранения опасности, непосредственно угрожающей его жизни и здоровью, если эта опасность не могла быть устранена иными средствами и при этом не было допущено превышения пределов крайней необходимости. При этом под превышением пределов крайней необходимости признается причинение вреда, явно несоответствующего характеру и степени угрожавшей опасности, а также обстоятельствам, при которых опасность устранилась, когда здоровью пациента умышленно был причинен вред равный или более значительный, чем предотвращенный.

Статья 238 УК РФ в проекции на оказание медицинской услуги устанавливает ответственность за то, что услуга не отвечает требованиям безопасности. Часть 1 предусматривает формальный состав, пункт «в» части 2 — материальный состав преступления (смерть пациента или причинение тяжкого вреда здоровью).

Субъектом преступления, предусмотренного этой статьей УК РФ, должно быть лицо, которое оказывает медицинскую услугу. Если с частнопрактикующим врачом все предельно просто, то с сотрудником медицинского учреждения вопрос ответственности по этой статье УК РФ не столь однозначен. Наёмный работник (врач) в лечебно-профилактическом учреждении любой формы собственности оказывает трудовую услугу не пациенту, а работодателю, который предлагает и предоставляет медицинскую услугу нуждающемуся в ней человеку.

Однако в складывающейся судебной практике попытки инкриминировать врачу — наёмному сотруднику медицинского учреждения — преступление, предусмотренное статьей 238 УК РФ, имеет место, что, вероятно, связано с параюридическими вопросами.

В качестве примера привлечения нескольких медицинских работников к уголовной ответственности может быть рассмотрен результат расследования случая гибели ребенка после продолжительного хирургического вмешательства, выполненного под фторотановым наркозом в негосударственной детской стоматологической поликлинике (без анализа доказывания составов преступлений). Причина смерти — асфиксия вследствие западения корня языка в непосредственный постоперационный период. Руководитель поликлиники был привлечен к уголовной ответственности по пункту «в» части 2 статьи 235 УК РФ [7], так как не ограничил оказание медицинской услуги — проведение хирургического вмешательства, требующего длительное обезболивание — при отсутствии в оснащении поликлиники монитора для обеспечения надзора за больным в непосредственный постоперационный период. Анестезиолог был обвинен по части 2 статьи 209 УК РФ, поскольку не обеспечил наблюдения за пациентом и допустил наступление его смерти. Несколько сотрудников поликлиники понесли наказание за то, что были уличены в даче заведомо ложных показаний как свидетели (часть 1 статьи 307 УК РФ).

В завершение статьи следует упомянуть основания привлечения врача к уголовной ответственности за деяния, которые не причиняют вреда здоровью пациента, но наносят ему имущественный ущерб.

На частнопрактикующего врача, а также сотрудников коммерческих медицинских учреждений (иногда и врачей государственной или муниципальной системы здравоохранения, оказывающих платные услуги) проецируются положения статьи 165 УК РФ, которой установлена ответственность за причинение имущественного ущерба путем обмана или злоупотребления доверием. Медицинская деятельность, подпадающая под действие данной статьи, заключается в манипулировании сознанием пациента и побуждения его принять медицинские услуги (или заключить договор на их оказание), в которых пациент не нуждается либо отсутствует необходимость оказания их в предлагаемое время. По этой статье может быть привлечен и врач, который не полностью информирует об оказанной медицинской услуге, порождая тем самым каскад последующих платных обращений. Уго-

ловная ответственность по этой статье наступает при налекении имущественного ущерба в крупном размере, т.е. свыше 250 000 рублей. Отягчающим обстоятельством, предусматривающим более суровые санкции в отношении медицинских работников, является получение таким способом доходов «группой лиц по предварительному сговору либо организованной группой» под вывеской лечебного учреждения.

Таким образом, основаниями для привлечения врача к уголовной ответственности за вред, причиненный здоровью пациента (совершение преступления с материальным составом), являются:

- уклонение от принятия заботы о больном (статья 124 УК РФ «Неоказание помощи больному»);
- неисполнение требований лицензирования медицинской деятельности, оказания медицинской услуги (статья 235 УК РФ «Незаконное осуществление медицинской деятельности или фармацевтической деятельности»);
- ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей (часть 2 статьи 109 и 118, часть 4 статьи 122 УК РФ): несовершение активного воздействия на здоровье пациента при наличии оснований (либо медицинское вмешательство при отсутствии объективных оснований), несоблюдение установленных условий воздействия на здоровье пациента, несвоевременность действий, совершение действия при отсутствии навыка;
- оказание медицинской услуги, не отвечающей требованиям безопасности (пункт «в» части 2 статьи 235 УК РФ).

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Прохоров Л.А. Уголовное право [Электронный ресурс]. URL: <https://be5.biz/pravo/u014/8.html> (дата обращения: 10.01.22). [Prokhorov L.A. Criminal law [Electronic resource]. URL: <https://be5.biz/pravo/u014/8.html> (Access Date: 10.01.22). (In Russian)]
2. Кожуханов Н.М. Институт президентства в системе органов государственной власти Российской Федерации [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/institut-prezidenta-v-sisteme-organov-gosudarstvennoy-vlasti-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 10.01.22). [Kozhukhanov N.M. Institute of Presidency in the system of state authorities of the Russian Federation. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/institut-prezidenta-v-sisteme-organov-gosudarstvennoy-vlasti-rossiyskoy-federatsii> (Access Date: 10.01.22). (In Russian)]

обращения: 10.01.22). [Kozhukhanov N.M. Institute of Presidency in the system of state authorities of the Russian Federation. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/institut-prezidenta-v-sisteme-organov-gosudarstvennoy-vlasti-rossiyskoy-federatsii> (Access Date: 10.01.22). (In Russian)]

3. Уголовный кодекс Российской Федерации (УК РФ) от 13.06.1996 № 63-ФЗ. Консультант Плюс. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_10699/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/) (дата обращения: 10.01.22). [The Criminal Code of the Russian Federation. (Criminal Code of the Russian Federation) of 13.06.1996 N 63-FZ. Consultant Plus. [Electronic resource]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_10699/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/) (Access Date: 10.01.22). (In Russian)].
4. Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001 № 174-ФЗ. Консультант Плюс. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34481/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34481/) (дата обращения: 10.01.22). [Criminal Procedure Code of the Russian Federation of 18.12.2001 N 174-FZ //Consultant Plus// [Electronic resource]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34481/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34481/) (Access Date: 10.01.22). (In Russian)].
5. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Консультант Плюс. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (дата обращения: 10.01.22). [Federal Law "On the basics of public health protection in the Russian Federation" dated 21.11.2011 N 323-FZ. Consultant Plus. [Electronic resource]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Access Date: 10.01.22). (In Russian)].
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критерии оценки качества медицинской помощи». Гарант.ru. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/> (дата обращения: 10.01.22). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 203n dated May 10, 2017 «On approval of criteria for assessing the quality of medical care». Гарант.ru. [Electronic resource]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/> (Access Date: 10.01.22). (In Russian)].
7. Приказа Министерства здравоохранения № 910н от 13.11.2012 «Об утверждении порядка организации оказания медицинской помощи детям со стоматологическими заболеваниями». [Электронный ресурс]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=217427> (дата обращения: 10.01.22). [Order of the Ministry of Health N. 910n dated November 13, 2012 (On approval of the procedure for organizing medical care for children with dental diseases). [Electronic resource]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=217427> (Access Date: 10.01.22). (In Russian)].

Поступила 06.01.2022

#### Информация об авторах

**Альшевский Владимир Владимирович** (Alshevsky Vladimir V.) — канд. мед. наук, судебно-медицинской эксперт высшей категории, доцент кафедры организации здравоохранения и госсанэпидслужбы с курсом судебно-медицинской экспертизы Медицинского института непрерывного образования при МГУПП  
**Абашин Виктор Григорьевич** (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

## Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

*Шаров В.О., Шмидт А.А., Захаров И.С., Силаева Е.А.*

### РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

*Рак молочной железы является лидером в структуре онкологической патологии у женщин во всем мире. Лечение данного заболевания нередко сопряжено с радикальными вмешательствами, что неизбежно сказывается на последующем качестве жизни пациенток. По этой причине необходимо придерживаться индивидуального подхода в выборе тактики ведения таких больных. Ведущую роль в лечении рака молочной железы играют хирургические методы, при этом в настоящее время большое значение отводится реконструктивно-пластическим операциям. В статье представлен клинический опыт проведения онкопластических операций при раке молочной железы, продемонстрированы случаи хирургического лечения при различных локализациях онкологического процесса, включая выполнение одноэтапных реконструкций. Предложена собственная методика при верхнемедиальной локализации рака молочной железы. Показан опыт борьбы с таким осложнением, возникающим после радикальной мастэктомии, как лимфорея.*

**Ключевые слова:** *рак молочной железы; реконструктивно-пластические операции; маммопластика; онкопластические операции.*

**Для цитирования:** Шаров В.О., Шмидт А.А., Захаров И.С., Силаева Е.А. Реконструктивно-пластические операции при хирургическом лечении рака молочной железы. Клиническая медицина. 2022;100(2–3):143–148.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-143-148>

**Для корреспонденции:** Шаров Владимир Олегович — e-mail: [scharov1964@yandex.ru](mailto:scharov1964@yandex.ru)

*Sharov V.O., Schmidt A.A., Zakharov I.S., Silaeva E.A.*

### RECONSTRUCTIVE-PLASTIC SURGERY WITHIN THE FRAMEWORK IN SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER

Military Medical Academy named after S.M. Kirov S.M. of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia  
*Breast cancer is a leader in the structure of oncological pathology of the female reproductive system worldwide. The treatment of this disease is often associated with radical surgery, which inevitably affects the patients' subsequent quality of life. For this reason, it is necessary to practice client-centered approach in choosing the tactics of such patients' management. Surgical methods play a leading role in the treatment of breast cancer, while corrective plastic operations are currently of great importance. The article presents the clinical experience of performing oncoplastic operations for breast cancer. Cases of surgical treatment at various localizations of the oncological process, including performing one-stage reconstructions, have been demonstrated. The author proposes his own reconstruction technique for the superior medial localization of breast cancer. The experience of dealing with such a complication arising after radical mastectomy as lymphorrhea is shown.*

**Ключевые слова:** *breast cancer; corrective plastic surgery; mammoplasty; oncoplastic surgery.*

**For citation:** Sharov V.O., Schmidt A.A., Zakharov I.S., Silaeva E.A. Reconstructive-plastic surgery within the framework in surgical treatment of breast cancer. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(2–3):143–148.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-143-148>

**For correspondence:** Sharov Vladimir Olegovich — e-mail: [scharov1964@yandex.ru](mailto:scharov1964@yandex.ru)

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

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

Received 07.01.2022

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической патологии у женщин во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. было зарегистрировано более 2,2 млн случаев данного заболевания, а летальность от РМЖ достигла 685 тыс. [1]. В 2018 г. в России было выявлено 70 682 новых случаев. Прирост заболеваемости с 2006 г. составил 22,15 % [2, 3]. Согласно существующим прогнозам, риск заболеть раком мо-

лочной железы в течение жизни имеет каждая двенадцатая женщина.

В связи с высокой распространностью РМЖ ранняя диагностика и проведение своевременного лечения являются важными задачами современной медицины. При этом хирургическая интервенция становится важным этапом борьбы с данной патологией [4]. Существуют различные подходы — могут быть выполнена как радикальная мастэктомия, так и органосохраняющие операции.

Учитывая то, что у значительной части больных раком молочной железы возраст 30–40 лет [5], выполнение мастэктомии ведет к глубоким изменениям в психоэмоциональной сфере, негативной оценке своей внешности, снижению качества жизни у пациенток. В связи с этим, согласно современным клиническим рекомендациям, предпочтение следует отдавать органосохраняющим операциям (секторальной резекции, лампэктомии) [6].

Показаниями для проведения органосохраняющих операций являются первично операбельный рак с объемом опухоли, позволяющим выполнить вмешательство, обеспечивающее эстетический результат; первично операбельный или местно-распространенный рак молочной железы после эффективного системного лечения с относительно небольшим объемом остаточной опухоли, который позволяет с помощью органосохраняющей операции достичь приемлемого эстетического результата.

К противопоказаниям относятся размеры опухоли более 4 см; отношение размеров опухоли к размеру молочной железы, не позволяющее осуществить адекватную эстетическую резекцию; инфильтративно-отечные формы, мультицентричность опухоли; мутации генов BRCA1 и BRCA2; беременность; проведенная ранее лучевая терапия в связи с наличием другого заболевания; системные заболевания соединительной ткани.

В случае высокого риска рецидивирования онкологического процесса или невозможности выполнить органосохраняющие операции при начальных стадиях РМЖ, согласно рекомендациям Российского общества онкомаммологов, необходимо рассмотреть возможность проведения подкожной или кожесохранной радикальной мастэктомии с реконструкцией.

В зависимости от используемой замещающей ткани или материала, реконструктивно-пластические операции делятся на три группы: 1-я группа — операции с применением синтетических материалов (экспандеров и имплантатов); 2-я группа — реконструкции с использованием собственных тканей; 3-я группа — операции, комбинирующие синтетические материалы и собственные ткани. Ряд авторов считает, что оптимальным материалом для реконструкций являются аутологичные ткани [7]. В то же время значительная часть операций на молочной железе проводится с применением эндопротезов. Это связано с меньшей травматичностью данного метода, а также более коротким периодом послеоперационной реабилитации.

В зависимости от количества этапов при выполнении реконструкций выделяют несколько вариантов [8]:

- 1) одноэтапные реконструктивные операции — подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией аутологичным лоскутом;
- 2) одноэтапные реконструктивные операции — подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом с текстурированным или полиуретановым покрытием;
- 3) двухэтапные реконструктивные операции — подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с од-

номоментной реконструкцией тканевым экспандером с последующей заменой на один из материалов;

- 4) отсроченные реконструктивные операции тканевым экспандером с последующей заменой на один из материалов.

Двухэтапным оперативным вмешательствам следует отдавать предпочтение при наличии противопоказаний к одноэтапной реконструкции органа, а также при планировании в послеоперационном периоде лучевой терапии, так как последняя при выполненной одноэтапной операции силиконовым эндопротезом с текстурированным или полиуретановым покрытием способствует компрометации косметического эффекта, формированию капсуллярного фиброза и нарастанию болевого синдрома, приводя в итоге к необходимости удаления импланта.

Наряду с этим при осуществлении реконструктивно-пластической операции на одной молочной железе ряд авторов с эстетической целью для сохранения симметрии рекомендует проводить операции на контраплатеральной молочной железе [9].

Современная стратегия хирургического лечения РМЖ направлена на решение двух задач: достижение высокой эффективности в оперативном удалении опухолевого образования и создание благоприятных условий для реконструкции молочной железы. Реконструктивно-пластические операции решают обе задачи — сохраняя высокий уровень радикализма, позволяют достигнуть лучшего эстетического результата.

Учитывая важность выбора варианта оперативного вмешательства при РМЖ, в статье представлен клинический опыт хирургического лечения, включающий различные варианты онкопластических операций.

**Цель исследования** — обобщить опыт проведения реконструктивно-пластических операций у пациенток с раком молочной железы.

## Материал и методы

В период с 2016 по 2020 г. в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова на базе гинекологического отделения с онкологическими койками пациенткам с РМЖ было проведено 145 реконструктивно-пластических операций. Исследование было выполнено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», а также этическими стандартами локального Этического комитета ВМА им. С.М. Кирова. Все пациентки дали письменное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Возраст прооперированных женщин находился в пределах от 32 до 56 лет. Структура и количество проведенных операций продемонстрированы в таблице.

Выбор хирургического метода определялся стадией онкологического процесса, размером, локализацией и биологическим типом первичной опухоли.

**Реконструктивно-пластические операции, выполненные в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (2016–2020 гг.)**

Тип операции	Количество операций	
	абс.	%
Радикальная мастэктомия по Маддену с миопластикой подмышечной области	65	44,8
Расширенная модифицированная радикальная мастэктомия с одномоментной пластикой дефекта грудной стенки фрагментом кожно-мышечного лоскута спины	8	5,5
Радикальная резекция с одномоментной маммопластикой фрагментом кожно-мышечного лоскута спины	20	13,8
Подкожная мастэктомия с пластикой фрагментом широчайшей мышцы спины в комбинации с имплантом	10	6,9
Двухэтапная отсроченная реконструкция молочной железы	30	20,7
Редукционная маммопластика как вариант онкопластической резекции	12	8,3

Ниже приведены клинические случаи различных вариантов реконструктивно-пластических операций, выполненных в клинике акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова.

**Клинический случай 1**

Пациентка В., 54 года, самостоятельно выявила у себя новообразование в левой молочной железе. Обратилась к врачу-онкологу по месту жительства. По результатам маммографии отмечена очаговая тень в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы до 28 мм (BIRADS-4). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлено солидное образование левой молочной железы диаметром до 28 мм (BIRADS-4). Поражений аксилярных лимфузлов не определено. Результат компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости: данных за вторичные изменения висцеральных органов нет.

Была проведена трепан-биопсия левой молочной железы. Диагноз верифицирован: инвазивный неспецифицированный рак G1. ER — 8 баллов; PR — 8 баллов; Her2/neu — 0, сверхэкспрессия негативная; Ki67 — 15%. Клинический диагноз: рак левой молочной железы (T2N0M0).

Пациентке была назначена адьювантная гормонотерапия (тамоксифен 20 мг в сутки) в течение 6 мес., после которой отмечен частичный регресс опухоли. Больная выразила желание провести реконструктивно-пластическую операцию молочной железы. С целью достижения оптимальных эстетических результатов, учитывая большие размеры молочных желез, принято решение о выполнении операции на левой молочной железе в два этапа с коррекцией контлатеральной железы.

Предварительно была проведена радикальная модифицированная мастэктомия по Маддену слева. Затем, спустя 4 мес. выполнен первый этап отсроченной реконструктивно-пластической операции левой молочной железы — установлен экспандер. При введении экспандера диссекцию кармана под большой грудной мышцей осуществляли путем разделения большой грудной мышцы по ходу ее волокон на уровне 5-го ребра. В нижней полусфере экспандер укрывали фасцией прямой мышцы живота, а также мышечными волокнами наружной косой

мышцы и передней зубчатой мышцы, то есть достигали полного мышечного укрытия экспандера. После установки была восстановлена целостность большой грудной мышцы.

На втором этапе отсроченной реконструкции левой молочной железы осуществлялась замена экспандера на имплант. Коррекция правой молочной железы выполнена в объеме аугментационной маммопластики с мастопексией по L. Ribeiro. Эстетические результаты оценивались сразу после операции и через год. Критериями оценки были достижение симметрии по форме, объему молочных желез, уровню сосково-ареолярного комплекса и субмаммальных складок, изменению формы органа в различных положения тела.

На рис. 1 и 2 (см. 3-ю стр. обложки) продемонстрировано состояние молочных желез пациентки В., 54 года, до и после реконструктивных операций.

В настоящее время считается, что в случае соблюдения показаний применение одноэтапной реконструктивно-пластической операции не ухудшает прогноз для пациентки, в то же время способствуя положительным эстетическим результатам и укорочению периода реабилитации [10]. Ниже представлены клинические случаи хирургического лечения рака молочной железы с использованием одноэтапных реконструкций.

**Клинический случай 2**

Больная Н., 40 лет, обратилась с жалобами на наличие объемного образования в области левой молочной железы и сукровичные выделения из левого соска. Указанные жалобы отмечались в течение 5 лет, лечилась нетрадиционными методами. По данным ультразвукового исследования в наружных отделах левой молочной железы визуализировалось образование, занимающее практически всю левую железу, прирастающее к коже и передней грудной стенке. В левой подмышечной области определялись множественные узлы с тенденцией к слиянию в конгломерат размерами 24 × 21 мм. В надключичной области слева — округлые лимфатические узлы не менее 3, наибольший размер 9 × 7 мм. В левой подмышечной области — лимфоузлы размерами 26 × 13 мм. Заключение: BIRADS-5.

По результатам патоморфологического исследования материала, полученного путем трепан-биопсии левой молочной железы, сделано заключение о наличии протокового рака умеренной степени дифференцировки. Иммуно-гистохимическое исследование: ER — 8 баллов, PR — 4 балла, Her2 neu — 0, Ki67 — 40%.

На основании комплексного обследования был выставлен клинический диагноз: рак левой молочной железы (T4bN3M0).

Учитывая молодой возраст пациентки, данные иммуно-гистохимического исследования, начата терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и антиэстрогенами (Золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней, тамоксифен 20 мг/сут). На фоне фармакологического блокирования функций яичников дважды отмечались менструалоподобные выделения, в связи с чем была проведена овариоэктомия. Достигнут частичный патоморфологический регресс опухоли. В связи с отсутствием данных, указывающих на генерализацию процесса, был проведен курс предоперационной лучевой терапии левой молочной железы в суммарной очаговой дозе (СОД) 44 Гр и регионарных зон СОД — 40 Гр в режиме укрупненного фракционирования дозы.

В дальнейшем, с учетом местно-распространенного рака молочной железы, в плане комплексного лечения выполнена операция — расширенная модифицированная радикальная мастэктомия слева с закрытием дефекта фрагментом кожно-мышечного лоскута спины.

На дооперационном этапе определили ширину, длину лоскута, а также, используя доплерографическое исследование торакодорзальных сосудов, оценили кровоснабжение широчайшей мышцы спины. Левая молочная железа удалена единым блоком с большой грудной мышцей (учитывая заинтересованность последней), подкожной жировой клетчаткой и лимфатическими узлами подключичной, подмышечной и подлопаточной областей. Подлопаточные сосуды сохранены. В положении больной на правом боку в области широчайшей мышцы слева от задней подмышечной до паравертебральной линии двумя полуovalными разрезами длиной 15 см была рассечена кожа и подкожная клетчатка. Выделен кожно-жировой лоскут основанием на широчайшей мышце спины. Мобилизован мышечный лоскут от кожи и подлежащих мышц до лопаточной линии. Отсечены снизу фрагмент мышцы до угла лопатки, а также волокна, направляющиеся к плечевой кости. Через подкожный туннель, сформированный на торакодорзальных сосудах, кожно-мышечный лоскут перемещен в ложе удаленной молочной железы. Донорская зона дренирована через контрапертуру, послойно ушита. Несмотря на то что в данном случае торакодорзальный лоскут использовали не с косметической целью, а как способ закрытия дефекта грудной стенки, тем не менее эстетический результат был оценен как хороший. В послеоперационном периоде пациентке были проведены 6 циклов адьювантной паллиативной химиотерапии по схеме CAF.

На рис. 3 и 4 (см. 3-ю стр. обложки) продемонстрировано состояние молочных желез пациентки Н., 40 лет, до и после реконструктивных операций.

Как уже отмечалось, важным фактором, который влияет на определение количества этапов выполнения реконструктивно-пластических операций, является необходимость осуществления лучевой терапии в послеоперационном периоде. Учитывая, что данный вид терапии повышает вероятность формирования различных осложнений при реконструкции имплантами, у пациенток, которым планируется ее проведение в последующем, следует выполнять маммопластику лоскутом собственных тканей. Ниже приведен клинический случай радикальной резекции левой молочной железы с одномоментной маммопластикой смещенным кожным лоскутом подмышечной области с последующей лучевой терапией.

### Клинический случай 3

Больная Ш., 62 года, обратилась к врачу-онкологу клиники акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова. По данным УЗИ: очаговое образование левой молочной железы 21 мм (BIRADS-4). Результат маммографии: в левой молочной железе в верхненутреннем квадранте ближе к центральной зоне выявлено округлое образование величиной 21 мм с преимущественно ровными, четкими контурами, задний контур образования тяжистый. Заключение: узловая форма рака левой молочной железы.

Выполнена трепан-биопсия левой молочной железы. Сделано заключение о наличии инвазивного рака G1. ER — 8 баллов; PR — 8 баллов; Her2 neo — 0, сверхэкспрессия негативная; Ki67 — 16%. Клинический диагноз: рак левой молочной железы (T2N0M0).

Проведена терапия тамоксифеном 20 мг в сутки в течение 3 мес., отмечен частичный регресс опухоли. Первично операбельный рак молочной железы 2-й стадии позволил выполнить данной пациентке органосохраняющее оперативное лечение.

Проведена операция — радикальная резекция левой молочной железы с одномоментной маммопластикой смещенным кожным лоскутом подмышечной области. Двумя полуovalными разрезами, отступив от опухоли не менее 2 см, иссечен сектор молочной железы вместе с фасцией большой грудной мышцы. Затем медиально, мобилизая ткань молочной железы, рассечена подключично-грудная фасция, выделен и сохранен торакодорзальный нерв. Удалена подключичная клетчатка с лимфатическими узлами по ходу подключичной вены. Выделены ткани в зоне грудной стенки, включая длинный грудной нерв. Полностью удалена вся жировая ткань книзу от подмышечной вены и в подлопаточной области. Межреберно-плечевой нерв сохранен. Выделен торакодорзальный сосудистый пучок, одновременно пересечена артерия, отходящая к передней зубчатой мышце. Произведено выделение кожно-фасциального лоскута (по величине раневого дефекта) горизонтальной ориентации в месте вхождения грудоспинной артерии в широчайшую мышцу спины по ходу первой латеральной ветви грудоспинной артерии.

Учитывая ограниченную длину сосудистой ножки кожно-фасциального лоскута, что ведет к трудностям за-

крытия дефекта молочной железы в проекции удаляемой опухоли, нами была предложена методика онкопластической резекции при верхнемедиальной локализации рака молочной железы, которая заключается в выполнении дополнительного миотомического разреза большой грудной мышцы между ключичной и грудино-реберной частью в проекции расположения удаленной опухоли молочной железы. Через субpectorальное пространство, минуя миотомический разрез большой грудной мышцы, трансплантационный кожно-фасциальный лоскут на торакодорзальных сосудах переместили в ложе удаленной опухоли молочной железы. Фиксировали лоскут отдельными узловыми швами к поверхностной фасции грудной стенки.

В послеоперационном периоде проведен курс дистанционной лучевой терапии, продолжен прием тамоксифена 20 мг в сутки.

На рис. 5 и 6 (см. 3-ю стр. обложки) продемонстрировано состояние молочных желез пациентки Ш., 62 года, до и после реконструктивных операций.

К недостаткам одномоментных онкопластических операций можно отнести более высокое число случаев лимфореи после радикальной мастэктомии [11]. Возникающая лимфорея способствует инфицированию, некрозу кожи, расхождению краев раны. Наличие длительного периода выделения лимфатической жидкости может приводить к крайнему истощению больных, ухудшает качество жизни и удлиняет период реабилитации.

С целью снижения риска развития лимфореи в нашей клинической практике используется поэтапное ушивание раны после мастэктомии с элементами миопластики подмышечной области. Данная методика привела к значительному уменьшению объема и длительности лимфореи в послеоперационном периоде. Средний объем отделяемой лимфатической жидкости при этом составил 680 мл, а время эвакуации — 10 дней. Причем у 20 из 65 пациенток после выполненной радикальной мастэктомии с пластикой подмышечной области лимфорея отсутствовала. Использование данной методики, а также нервосберегающий подход при выполнении мастэктомии позволили избежать в послеоперационном периоде образования контрактуры плечевого сустава и развития постмастэктомического отека верхней конечности. Гнойно-септических осложнений не наблюдалось. У 14 больных после проведения реконструктивно-пластиических операций с использованием фрагмента кожно-мышечного лоскута спины наблюдались серомы в области донорского участка, которые были устраниены пункционным методом в течение ближайших двух недель. Проведение реконструктивно-пластиических операций позволило достигнуть хорошего косметического эффекта в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

## Заключение

При проведении хирургического лечения рака молочной железы необходимо придерживаться персонифицированного подхода, сочетая сдержаненный радикализм с элементами реконструктивно-пластиических операций.

В качестве одного из вариантов нами разработана методика онкопластической резекции при верхнемедиальной локализации рака молочной железы.

Для снижения риска возникновения лимфореи проводилось поэтапное ушивание раны после мастэктомии с элементами миопластики подмышечной области. Нервосберегающие методики при выполнении мастэктомии способствуют уменьшению вероятности образования контрактуры плечевого сустава и развития постмастэктомического отека верхней конечности в послеоперационном периоде.

Данные хирургические подходы позволяют сочетать высокий уровень эффективности оперативного лечения рака молочной железы с хорошим эстетическим эффектом, снижая при этом вероятность послеоперационных осложнений.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Soerjomataram I., Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021;18(10):663–672. DOI: 10.1038/s41571-021-00514-z
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Под ред. А.Д. Каприной, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020:239. [The state of cancer care for the population of Russia in 2019 ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. M., 2020:239. (In Russian)]
3. Волченко Н.Н., Босиева А.Р., Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М.В. Современные аспекты органосохраняющих операций после неоадьювантной лекарственной терапии у больных раком молочной железы cT1–3N0–3M0. *Вопросы онкологии*. 2020;66(4):376–380. [Bosieva A.R., Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshenkova M.V., Volchenko N.N. Current aspects of organ-preserving surgery after neoadjuvant drug therapy in patients with cT1–3N0–3M0 breast cancer. *Oncology Issues*. 2020;66(4):376–380. (In Russian)]. DOI: 10.3746/0507-3758-2020-66-4-376-380
4. Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А., Канахина Л.Б., Полушкин П.В., Измайлова Т.Р. Реконструктивно-пластиические операции с использованием экспандера/импланта и лучевая терапия при раке молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2020;20(1):1–14. [Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A., Kanakhina L.B., Polushkin P.V., Izmailov T.R. Reconstructive plastic surgery with an expander/implant and radiation therapy for breast cancer. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radioradiology*. 2020;20(1):1–14. (In Russian)]. URL: [http://vestnik.rncr.ru/vestnik/v20/docs/kanahina\\_t1.pdf](http://vestnik.rncr.ru/vestnik/v20/docs/kanahina_t1.pdf) (опубликовано 31.03.2020)
5. Сулейменова Д.М., Жолдыбай Ж.Ж., Айнакулова А.С., Аманкулова Ж.Б., Исаева А.М. Рак молочной железы у молодых женщин: адаптированные рекомендации по лучевому обследованию. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021;3:46–52. [Suleymanova D.M., Zholdybay Zh.Zh., Aynakulova A.S., Amankulova Zh.B., Isaeva A.M. Breast cancer in young women: adapted imaging recommendations. *International journal of applied and fundamental research*. 2021;3:46–52. (In Russian)]. URL: <https://applied-research.ru/article/view?id=13190> (published on 07.04.2021)
6. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I. T., Zackrisson S., Senkus E., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194–1220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173
7. Солодкий В.А., Шерстнева Т.В., Меских Е.В., Измайлова Т.Р. Реконструктивно-пластиические операции при раке молочной железы в Российской Федерации и за рубежом (сравнительный анализ). *Вестник Национального медико-хирургического*

- Центра им. Н.И. Пирогова. 2018;13(3):132–137. [Solodkiy V.A., Sherstneva T.V., Mesikh E.V., Izmailov T.R. The state of the issue of reconstructive plastic surgery for breast cancer in the Russian Federation and in the world. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical center*. 2018;13(3):132–137. (In Russian)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.78.94.028
8. Российское общество онкологов. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. Москва, 2021:176. [Russian Society of Mammal Oncology: «Gold Standard» for the diagnosis and treatment of breast cancer. Moscow, 2021:176. (In Russian)]
9. Rizki H., Nkonde C., Ching R.C., Kumiponjera D., Malata C.M. Plastic surgical management of the contralateral breast in post-mastectomy breast reconstruction. *International Journal of Surgery*. 2013;11(9):767–772. DOI: 10.1016/j.ijsu.2013.06.844
10. Исмагилов А.Х., Карапев В.Е. Осложнения раннего послеоперационного периода у пациенток с раком молочной железы после различных вариантов хирургического лечения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021;17(2):39–45. [Ismagilov A.Kh., Karasev V.E. Early postoperative complications in patients operated on for breast cancer using different surgical techniques. *Tumors of female reproductive system*. 2021;17(2):39–45. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-39-45>
11. Богданов А.В., Куракина И.С., Нохрин Д.Ю. Профилактика длительной и обильной лимфоцероза при раке молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(3):34–40. [Bogdanov A.V., Kurakina I.S., Nokhrin D.Yu. Prevention of prolonged and profuse lymphorrhea in breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(3):34–40. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.17116/ontkolog2020903134>

Поступила 07.01.2022

**Информация об авторах**

Шаров Владимир Олегович (Sharov Vladimir O.) — врач-онколог клиники акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0002-7176-7159>

Шмидт Андрей Александрович (Schmidt Andrey A.) — канд. мед. наук, доцент, начальник кафедры и клиники акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0002-9848-4714>

Захаров Игорь Сергеевич (Zakharov Igor S.) — д-р мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Силаева Елена Африкановна (Silaeva Elena A) — канд. мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0003-4017-2934>

# История медицины

© КНОПОВ М.Ш., 2022

**Кнопов М.Ш.**

## ВКЛАД МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ В ВОСПОЛНЕНИЕ БОЕВЫХ ПОТЕРЬ В ЛИЧНОМ СОСТАВЕ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

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

*В статье представлены цифровой материал и основные мероприятия по созданию системы возвращения в строй раненых и больных после лечения в годы Великой Отечественной войны. Особо подчеркивается, что в ходе войны основным источником пополнения Красной Армии и Военно-Морского Флота явились возвращающиеся в строй после выздоровления раненые и больные.*

**Ключевые слова:** *возвращение в строй раненых и больных; Великая Отечественная война.*

**Для цитирования:** Кнопов М.Ш. Вклад медицинской службы в восполнение боевых потерь в личном составе в годы Великой Отечественной войны. *Клиническая медицина.* 2022;100(2–3):149–153.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-149-153>

**Для корреспонденции:** Кнопов Михаил Шмулевич — e-mail: knopov29@mail.ru

**Knopov M.Sh.**

### THE CONTRIBUTION OF THE MEDICAL SERVICE TO REINSTATEMENT OF BATTLE LOSSES IN MANPOWER DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR

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

*The article presents digital material and the information concerning rehabilitation measures to create a system for the return to duty of the wounded and sick after treatment during the Great Patriotic War. It is emphasized that the main source of replacement of the Red Army and the Navy was the wounded and sick returning to service after recovery.*

**Ключевые слова:** *return to duty of the wounded and sick; the Great Patriotic War.*

**For citation:** Knopov M.Sh. The contribution of the medical service to reinstatement of battle losses in manpower during the Great Patriotic War. *Klinicheskaya meditsina.* 2022;100(2–3):149–153. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-149-153>

**For correspondence:** Knopov Mikhail Shmulevich — e-mail: knopov29@mail.ru

Received 15.11.2021

Оценивая вклад военного и гражданского здравоохранения в дело Великой Победы, следует особо подчеркнуть, что в ходе Великой Отечественной войны основным источником пополнения Красной Армии и Военно-Морского Флота явились возвращающиеся в строй после выздоровления раненые и больные. В полной мере это относится и к пополнению трудовых ресурсов страны за счет восстановления трудоспособности у тех раненых и больных, которые по характеру ранения или заболевания не могли вернуться в строй.

Проблема восполнения боевых потерь личного состава действующей армии за счет выздоровевших раненых и больных как имеющая государственное значение тщательно начала изучаться в организационном плане в канун Великой Отечественной войны. Однако внезапное ее начало застало медицинскую службу в процессе организационной перестройки, предпринятой после Советско-финляндской войны 1939–1940 гг. Непродолжительный срок, прошедший после ее окончания, не позволил завершить многие из намеченных мероприятий штатно-организационного порядка. Не была закончена до начала войны и работа по составлению руководящих докумен-



*Оказание раненому первой помощи на поле боя. Северо-Западный фронт, 1941 г.*

тов, регламентирующих медицинское обеспечение войск в обстановке военного времени.

В ходе Великой Отечественной войны пришлось не только завершать эту перестройку, но и существенно усовершенствовать организационные формы медицинского обеспечения войск на основе огромного и разностороннего опыта, приобретенного медицинской службой на многочисленных фронтах. Никогда еще в прошлом творческая мысль ученых и огромного коллектива практических работников медицинской службы не была так сосредоточена на поисках наиболее совершенных форм и методов медицинского обеспечения войск. Исключительно важную роль в научном анализе и обобщении опыта работы медицинской службы в боевой обстановке сыграли ученый медицинский совет при начальнике Главного военно-санитарного управления (ГВСУ) Красной Армии и институт главных медицинских специалистов фронтов и армий (главных хирургов, главных терапевтов и главных эпидемиологов фронтов и армий и др.).

На 1-м пленуме ученого медицинского совета (12–13 сентября 1940 г.) начальник Главного военно-санитарного управления Красной Армии Е.И. Смирнов, говоря о задачах медицинской службы в военное время, отмечал, что основным поставщиком резервов для действующей армии должна быть медицинская служба. Он неоднократно возвращался к этому тезису и в годы войны. Так, в выступлении на конференции хирургов Воронежского фронта 14 июля 1943 г. Е.И. Смирнов еще раз подчеркнул: «Вы должны запомнить одну истину: в настоящий момент мы являемся основным поставщиком резервов для действующей армии, и чем дальше мы будем воевать, тем наши резервы будут становиться все более необходимы». Великая Отечественная война со всей очевидностью подтвердила справедливость этих выводов.

Работа медицинской службы непосредственноказывалась на состоянии Вооруженных Сил, их боеспособности, укомплектованности действующей армии личным составом. В ходе войны все более отчетливо выявлялась роль медицинской службы как важнейшего источника пополнения Вооруженных Сил. По данным архива Всено-медицинского музея Министерства обороны Российской Федерации, среди раненых, поступивших на лечение в медицинские учреждения в годы войны, было возвращено в строй 72,3%, среди больных — 90,6%. В общей сложности это составило более 17 миллионов человек. Даже в тяжелый 1941 г. медицинская служба возвращала в строй из фронтовых госпиталей значительное число выздоровевших после ранений и болезней. На Калининском фронте, например, за первый год войны было возвращено 57,7% пораженных в боях и 60,4% больных. Из госпиталей фронтового эвакопункта Ленинградского фронта с июня 1941 г. по июнь 1942 г. вернулось в строй 148 316 человек. Начиная с февраля–марта 1942 г. возвращение в воинские части и батальоны выздоравливающих стало исчисляться десятками и сотнями тысяч ежемесячно. Медицинская служба 1-го Украинского фронта только за первое полугодие 1944 г. возвратила в строй свыше 286 тысяч раненых и больных.



Хирургическая обработка раны. 1-й Украинский фронт, 1945 г.

Этого числа было достаточно для укомплектования почти 50 дивизий того времени. Медицинская служба 2-го Украинского фронта за последние два года войны вернула в войска 1 миллион 55 тысяч воинов. При этом важно отметить, что из госпиталей и медсанбатов возвращались в строй в большинстве своем хорошо обученные, опытные, обстрелянные воины.

По данным Главного военно-санитарного управления Красной Армии, медицинская служба возвращала в строй после лечения в 1943 г. ежемесячно до 400 тысяч, а в 1944 г. — выше 400 тысяч раненых и больных. Сопоставление данных о возвращенных в строй с численностью наших Вооруженных Сил (от 3 миллионов 394 тысяч человек на 1 декабря 1942 г. до 6 миллионов 700 тысяч человек на 1 января 1945 г.) позволило специалистам сделать вывод о том, что война была выиграна в значительной степени солдатами и офицерами, возвращенными в строй медицинской службой.

Трудно переоценить значение этой стороны деятельности медицинской службы для достижения победы над врагом. Не случайно историки и крупные военачальники, говоря о ее работе в годы Великой Отечественной войны, подчеркивают прежде всего вклад медицинской службы в укрепление Красной Армии, в повышение ее



Врачебный обход в госпитале, развернутом в полуразрушенном доме, г. Великие Луки. 2-й Прибалтийский фронт, 1944 г.

боеспособности. «Успехи, достигнутые в лечении раненых и больных, в возвращении их в строй и к труду, по своему значению и объему равны выигрышу крупнейших стратегических сражений»<sup>1</sup>. Так оценен труд медицинских работников страны в книге «Вторая мировая война».

В годы войны мероприятия по восстановлению здоровья и трудоспособности раненых и больных постепенно превращались в определенную систему, в создании и функционировании которой активное участие принимали Народный комиссариат обороны, медицинская служба Вооруженных Сил, Наркомздрав СССР и РСФСР, ВЦСПС и ряд других ведомств. Становление упомянутой системы было связано с рядом решений на государственном уровне, соответствующей перестройкой структуры госпитальной сети, а также с поиском и внедрением в практику наиболее целесообразных организационных форм.

Среди основных мероприятий по созданию системы возвращения в строй раненых и больных после их лечения необходимо выделить следующие. Во-первых, создание в мае 1941 г. (Приказ Наркома обороны — НКО № 0177 от 09.05.1941) батальонов выздоравливающих в составе запасных полков и флотских экипажей. Во-вторых, организация в апреле 1942 г. в армейских запасных стрелковых полках батальонов выздоравливающих и в дивизиях при медсанбатах команд выздоравливающих (приказ НКО № 0261). В-третьих, включение в 1942 г. в состав медицинской службы армий, а в 1943 г. фронта госпиталей для легкораненых (Приказ НКО № 00135 от 27.12.1941). В-четвертых, организация с мая 1943 г. в эвакуационных госпиталях отделений и палат выздоравливающих (Приказ Наркома здравоохранения СССР — НКЗ СССР № 112 от 11.03.1943). В-пятых, реорганизация в конце 1943 г. 27 общехирургических эвакуационных госпиталей в специализированные госпитали восстановительной хирургии (Приказ НКЗ СССР и начальника ГВСУ № 24/0-с/083с от 24.03.1943) и организация Научно-исследовательского института восстановительной хирургии, травматологии и ортопедии (Приказ НКЗ РСФСР № 123 от 12.08.1943). В-шестых, реорганизация ряда эвакуационных госпиталей, развернутых на базе курортов, в курортные госпитали (Приказ НКЗ РСФСР от 06.04.1942). В-седьмых, включение в июле 1944 г. в состав медицинской службы воздушных армий армейских авиационных госпиталей (ААГ) и домов отдыха для летного и технического состава.

Основу рассматриваемой системы составляли армейские и фронтовые госпитали для легкораненых, а также команды выздоравливающих медико-санитарных батальонов, через которые проходило большинство раненых и больных, возвращаемых в строй.

Одним из важнейших элементов указанной системы являлись батальоны выздоравливающих запасных полков, главной задачей которых, как было сказано в При-



*В перевязочной одного из эвакогоспиталей. Карельский фронт, 1943 г.*

казе НКО № 0177 от 09.05.1941, являлось «...быстрейшее восстановление физической полноценности и боеспособности выздоравливающих раненых и больных с предоставлением им амбулаторного лечения и отдыха для быстрейшего возвращения в строй». По документам Ленинградского фронта, за первые два года войны через батальоны выздоравливающих фронта прошло около 240 тыс. раненых и больных, из которых 210 тыс. (86,9%) отправлены на фронт, до 14 тыс. (5,9%) — на додлечивание в госпитали и свыше 17 тыс. (7,2%) признаны негодными к службе и уволены из армии.

Основную часть поступающих в батальоны выздоравливающих составляли раненые (около 78%), на долю больных приходилось до 22%. Лечебную работу в них можно охарактеризовать как систему комплексного функционального лечения, во многом напоминающую систему лечения в армейских и фронтовых госпиталях для легкораненых. Несмотря на то что батальоны выздоравливающих сыграли в годы войны определенную роль в системе восполнения потерь действующей армии, до конца войны единых организационных форм их деятельности выработано не было: неоднократно менялась организационно-штатная структура, не было четких критерии отбора направляемых туда контингентов.

Большую роль в общей системе восполнения потерь Вооруженных Сил за счет выздоровевших раненых



*В палате для раненных в грудь. 2-й Украинский фронт, 1945 г.*

<sup>1</sup> Вторая мировая война. М.: Наука, 1966:189.



*Снова на фронт (репродукция картины М.Д. Натаревича)*

и больных сыграли госпитали восстановительной хирургии. 26–30 августа 1942 г. состоялся 6-й пленум ученого медицинского совета при начальнике ГВСУ, который проанализировал деятельность медицинской службы за первый год Великой Отечественной войны. В материалах пленума отмечалось, что среди уволенных из армии значительное число составляют раненые в конечности, у 25% из которых имеются повреждения периферических нервов. Пересмотр хирургической тактики в отношении этих пострадавших позволит в большой степени снизить процент военнослужащих, увольняемых из армии, и повысить число возвращаемых в строй.

В декабре 1941 г. в Москве проходила работа 2-го пленума Госпитального совета Наркомздрава СССР, на котором также обсуждались исходы лечения раненых за упомянутый период войны. Результаты проведенного анализа явились основанием для служебного письма начальника Главного военно-санитарного управления Красной Армии Е.И. Смирнова заместителю Наркома обороны СССР Е.А. Щаденко, в котором подчеркивалось, что за первый год войны было уволено более 400 тысяч человек, из которых «...при правильном лечении... можно было бы возвратить в строй до 70 тысяч человек, а на работу в промышленность — до 120 тысяч человек». Для решения этого вопроса, имевшего большое государственное значение, в системе наркомздравов СССР и РСФСР предусматривалось организовать специализированные госпитали восстановительной хирургии.

Кроме того, с целью разработки новых методов лечения огнестрельных ранений и их последствий, а также усовершенствования методов физиотерапии, бальнеотерапии, лечебной физкультуры и трудотерапии при лечении огнестрельных ранений был создан, как указывалось выше, Научно-исследовательский институт восстановительной хирургии, травматологии и ортопедии Наркомздрава РСФСР (Свердловск).

На состоявшемся в октябре 1943 г. 3-м пленуме Госпитального совета Наркомздрава СССР отмечались весьма положительные результаты работы этих учреждений. Так, в 1943 г. по сравнению с 1942 г. увольняемость из ар-

мии снизилась на 2,1%. Число уволенных в отпуск по ранению (заболеванию) уменьшилось с 4,08% в 1942 г. (от числа определившихся исходов) до 1,71% в 1943 г. В абсолютных цифрах эти показатели составляли соответственно 208 тыс. и немногим более 94 тыс. человек.

Рамки журнальной статьи не позволяют более подробно остановиться на всех аспектах проблемы восполнения потерь Красной Армии за счет раненых и больных в годы Великой Отечественной войны, однако сказанное позволяет сделать следующие выводы. В период Великой Отечественной войны была создана стройная система восстановления боеспособности и трудоспособности раненых и больных военнослужащих и быстрейшего возвращения их в строй. Эта система имела важное государственное значение и сыграла существенную роль в деле достижения победы над врагом. Опыт работы учреждений военного и гражданского здравоохранения, полученный в тот период, не утратил актуальности, он может быть использован при разработке системы восстановления людских ресурсов в военное время в современных условиях.

В заключение следует особо подчеркнуть, что в великом подвиге нашего народа в годы минувшей войны достойное место занимает беззаветный и благородный труд огромной армии медицинских работников. Советские медики по долгу своей профессии и по зову сердца приняли на свои плечи огромную тяжесть борьбы за спасение жизни раненых и больных, восстановление их боеспособности и трудоспособности.

Военно-медицинская служба Вооруженных Сил страны совместно с органами гражданского здравоохранения, опираясь на всенародную помощь, осуществляла медицинское обеспечение действующей армии в самых различных условиях боевой обстановки. Размах войны, небывалая ожесточенность и кровопролитность боев с немецко-фашистскими захватчиками потребовали от наших медиков напряжения всех сил, высокого мастерства, самоотверженной героической работы, которая получила самые высокие оценки выдающихся советских полководцев периода Великой Отечественной войны. Вот некоторые из них.



*Памятник медикам-героям, воздвигнутый в Москве на Девичьем поле в 1972 г.*

«В условиях большой войны, — писал маршал Советского Союза Г.К. Жуков, — достижение победы над врагом зависит в немалой степени и от успешной работы военно-медицинской службы, особенно военно-полевых хирургов»<sup>2</sup>.

Маршал Советского Союза А.М. Василевский отмечал: «Героические подвиги медицинских работников, сопровождавшиеся напряжением всех сил и воли, их ратный труд, связанный с риском для собственной жизни во имя спасения жизни раненых солдат и офицеров, защищавших честь и свободу отчизны и освобождавших из-под ига фашистского рабства многие народы Европы, достойны подражания»<sup>3</sup>.

В своей книге «Сорок пятый» маршал Советского Союза И.С. Конев подчеркивал: «Мне особенно хотелось бы выделить медиков, и не только потому, что другие службы тыла значили меньше или больше; от каждой службы, от того, как она подготовлена и организована, зависело многое... Но труд медиков, призванных спасать самое дорогое — человеческие жизни — я бы сказал, на глядно, поистине, без всяких оговорок, благороден. А на войне, где смерть косит людей без разбора, в особенностях благороден»<sup>4</sup>.

Свои воспоминания о Великой Отечественной войне маршал Советского Союза К.К. Рокоссовский изложил в мемуарном труде «Солдатский долг», где он также весьма положительно оценивал работу медицинской службы: «Поистине наши медики были тружениками-героями. Они делали все, чтобы скорее поставить раненых на ноги, дать им возможность снова вернуться в строй. Нижайший поклон за их заботу и доброту!»<sup>5</sup>.

## ВЕЛИКАЯ ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ВОЙНА 1941–1945 гг. ЦИФРЫ И ФАКТЫ

- 1418 дней и ночей — продолжительность войны.
- 27 млн человек — безвозвратные потери армии и гражданского населения.

- 22 млн человек — санитарные потери армии (раненые и больные).
- 14 млн человек — санитарные потери армии (раненые), из них 72,3% были возвращены в строй (около 10 млн человек).
- 8 миллионов человек — санитарные потери армии (больные), из них 90,6% были возвращены в строй (свыше 7 млн человек).
- 12 418 кадровых военных врачей насчитывалось в армии в 1941 г.
- 80 000 врачей были призваны из запаса в ходе войны (1941–1945 гг.).
- 210 601 человек — боевые потери медицинской службы армии (врачи, фельдшера, медсестры, санитарные, санитары), из них безвозвратные — 84 793 человека, или 40,3%.
- Общие боевые потери врачей составили 7903 человека, из которых 5319 (67,3%) были безвозвратные.
- В составе медицинской службы армии в годы войны работали 4 академика, 22 заслуженных деятеля науки, 275 профессоров, 308 докторов и около 2000 кандидатов медицинских наук. В составе медицинской службы Военно-Морского Флота действовали 84 доктора и 133 кандидата медицинских наук.
- 116 000 военных медиков и 30 000 гражданских медицинских работников были награждены орденами и медалями.
- 47 особо отличившихся медицинских работников удостоены звания Героя Советского Союза.

Поступила 15.11.2021

### Информация об авторе/Information about the author

Кнопов Михаил Шмулевич (Kнопов Mikhail Sh.) — д-р мед. наук, профессор кафедры медицины катастроф ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

<sup>2</sup> Вишневский А.А. Дневник хирурга. М.: Медицина, 1970:5.

<sup>3</sup> Смирнов Е.И. Война и военная медицина. М.: Медицина, 1976:6.

<sup>4</sup> Конев И.С. Сорок пятый. М.: Воениздат, 1966:256.

<sup>5</sup> Рокоссовский К.К. Солдатский долг. М.: Воениздат, 1968:304.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

**Абашин В.Г.<sup>1</sup>, Симоненко В.Б.<sup>2</sup>, Дулин П.А.<sup>2</sup>****ИСТОРИЧЕСКОЕ «СЕРДЦЕ» ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ — АКАДЕМИЧЕСКИЙ ПАРК**<sup>1</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

*В статье представлены материалы по истории развития Военно-медицинской академии в пределах садово-паркового ансамбля, созданного по первоначальному проекту Д. Трезини. Показаны исторические элементы парка академии, имеющие почти двухсотлетнюю историю.*

**Ключевые слова:** Медико-хирургическая академия; Военно-медицинская академия; парк академии; Михайловская клиническая больница баронета Вилье.

**Для цитирования:** Абашин В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Историческое «сердце» Военно-медицинской академии — академический парк. *Клиническая медицина*. 2022;100(2-3):154–160.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-154-160>

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

**Abashin V.G.<sup>1</sup>, Simonenko V.B.<sup>2</sup>, Dulin P.A.<sup>2</sup>****THE HISTORICAL “HEART” OF THE ACADEMY — ACADEMIC PARK**<sup>1</sup>Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia<sup>2</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

*The article provides information on the history of the development of the Military Medical Academy. It focuses on landscape architecture originally designed by Domenico Trezzini. The historical environment of the academy park extends back almost 200 years.*

**Ключевые слова:** Medical and Surgical Academy; Military Medical Academy; academy park; Mikhailovskaya Clinical Hospital named after Wylie, the 1st Baronet.

**For citation:** Abashin V.G., Simonenko V.B., Dulin P.A. The historical “heart” of the Academy — Academic Park. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(2-3):154–160.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-154-160>

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

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

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

Received 19.05.2021

Начиная с 1660-х гг. окрестности будущего Санкт-Петербурга входили в Спасский Городенский погост — один из погостов Ореховского уезда (юго-западное Приладожье, г. Орешек) Водской пятини (северо-западная «пятини», буквально — «пятая часть земли») Новгородской земли.

В XV–XVII вв. в состав Спасского погоста входило правобережье Невы и частично левобережье. Центром погоста являлось село Спасское (территория совр. Смольного собора).

По Столбовскому мирному договору от 27.02.1617 г. (д. Столбово близ Тихвина), положившего конец Русско-шведской войне 1610–1617 гг., эти земли отошли Швеции. В ходе Северной войны (1700–1721) исконно русские земли на берегах Невы были возвращены России.

В день Святой Троицы, 16 мая 1705 г., на острове Яниссаари (*Jänissaari*, Заячий остров) была заложена крепость. Рядом, на Березовом острове (о. Койвусаари, о. Троицкий), сформировался первый центр города — Троицкая площадь [1, 2].

**Строительство Санкт-Петербурга**

В «Описании...» А.И. Богданова (1779) северная часть дельты Невы от деревни Лахты до реки Охта этот район (Карельская, или Финская сторона) называется Выборгской стороной<sup>1</sup>. Она простиралась по правому берегу Невы и Малой Невки (совр. Большой Невки) до Ладожского озера.

На Выборгской стороне на берегу Невы стояли две деревни Яикия (Aikia) и Аришка (Ariska). В правом нижнем углу на месте современного Финляндского вокзала были прибрежные поля деревни Аришка и луга усадьбы Одинцово. Сразу за пахотными землями начинались болота и леса — Куликово поле.

Напротив Троицкой площади (центр города) и недалеко от крепости Санкт-Петербург были заложены первые военные госпитали: Сухопутный и Морской. Они строи-

<sup>1</sup> Андрей Иванович Богданов (1692–1766, Санкт-Петербург) — один из первых русских книговедов, автор первого подробного известного описания Санкт-Петербурга (1779 г.).

лись по планам и под руководством Доминико Трезини (Domenico Trezzini, 1670–1734), длительное время перестраивались («мазанковые», затем каменные) и обустраивались [2, 3].

В основном объеме строительство Сухопутного госпиталя закончилось в 1723 г., а Морского — в 1726 г. Однако к этому времени были построены только боковые (фасадные) крылья. Полностью строительство каменных зданий было закончено к 1732 г.

### Формирование внутреннего пространства Выборгской стороны

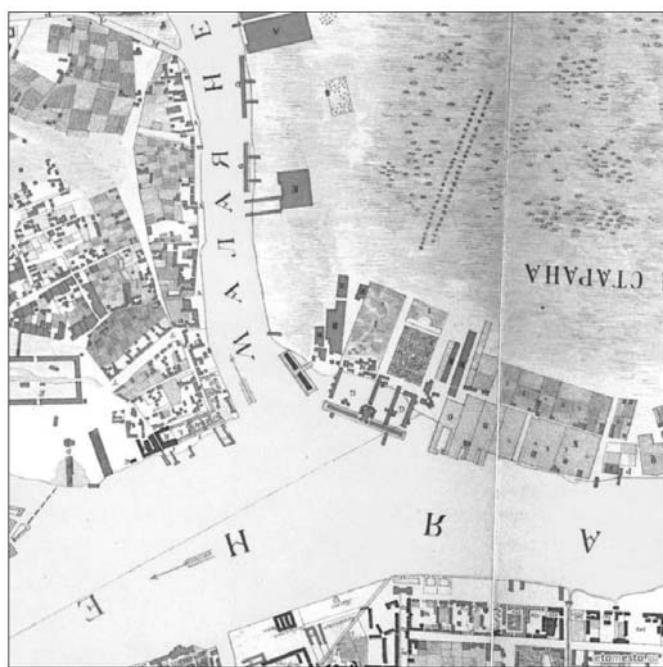
Все здания госпиталей, строившиеся по берегу мыса, создавали только красивую панораму набережных Невы, Невско-Выборгскую стрелку, но никак не формировали внутреннее пространство Выборгской стороны.

По планам Д. Трезини за госпитальными корпусами были искусственно созданы (выкопаны) четыре бассейна (впервые обозначены на карте 1725 г.), соединенные протоками между собой и с Невой. Через протоки были перекинуты мостики. Северная граница бассейнов проходила в районе современной Клинической улицы. В одном из бассейнов, за Сухопутным госпиталем, в первоначальном проекте предполагалось строительство пристани.

С начала строительства территории госпитального комплекса была разделена по принадлежности: за Сухопутным госпиталем и влево от него находились строения Сухопутной слободы; за Морским и вправо — Морской.

Дальнейшее развитие (освоение) Куликова поля впервые представлено на карте Санкт-Петербурга 1725 г., где была только обозначена территория будущих госпитальных садов. Причем она была уже разделена по принадлежности на равные Сухопутную и Морскую части.

После смерти Д. Трезини (1734) работы по строительству корпусов Морского госпиталя были поручены архитектору Ивану Кузьмичу Коробову (1700–



Репродукция плана И.Б. Зихгейма, выполненная во II половине XIX в. П.Н. Петровым. Санкт-Петербург. План С. Петербурга в 1738 г. [Карты] = Plan de la ville de St. Petersbourg en 1738: К ст. П.Н. Петрова. Санкт-Петербург: Императорское Санкт-Петербургское общество архитекторов, 1878–1883. В результате работы П.Н. Петрова «План И.Б. Зихгейма» был привязан к местности

09.09.1747)<sup>2</sup>. В начале 1733 г. И.К. Коробов получил задание возвести большой флигель для Морского госпиталя. К концу 1737 г. стены и перекрытия корпуса были готовы [2–4].

Вероятно, после окончания строительства флигеля, в соответствии с проектом Д. Трезини, на берегу бассейнов был разбит регулярный сад. Он имел ширину, равную восточному крылу петровской «гошпиталии». Прямоугольный на плане сад занимал участок, ограниченный с севера Офицерской улицей (ныне Боткинской) и с юга — будущей Клинической улицей.

В центре, на пересечении средних дорожек, находилась круглая площадка с фонтаном, а в северной его части был устроен бассейн в виде прямоугольника, имевшего с одной стороны (с севера) полуциркульный выступ.

Границы госпитальных садов отмечены на картах 1737 г.<sup>3</sup> и 1738 г.<sup>4</sup> Сад Морского госпиталя, благодаря завершившимся строительным работам И.К. Коробова, имел более законченный вид.

На картах того времени отчетливо видна одна из легенд Медико-хирургической академии — аллея Мини-



Выборгская сторона. 1680 г. Библиотека Академии наук, карта 30, с. 36 в.

<sup>2</sup> Иогансен М.В. Иван Коробов. Зодчие Санкт-Петербурга. XVIII век. Санкт-Петербург, Лениздат, 1997.

<sup>3</sup> «План императорского столичного города Санкт-Петербурга, сочиненный в 1737 году...», гравюра Г.И. Унферцагта.

<sup>4</sup> Репродукция плана И.Б. Зихгейма, выполненная во II половине XIX века П.Н. Петровым.



План столичного города Санкт-Петербурга, гравированный при военно-топографическом депо в 1840 году. Масштаб: в одном английском дюйме 100 саженей. Гравировал: Камкин, Поляков, Иванов

⊕ На плане — церковь Морского госпиталя

ха<sup>5</sup>, лиственная аллея (Средний проспект), начинавшаяся от церковного корпуса и уходившая на север.

Возведенным И.К. Коробовым флигелем было положено начало созданию на южном берегу Выборгской стороны большого типично барочного ансамбля, включавшего все каменные здания госпиталя и оба сада.

«Комиссия о Санкт-Петербургском строении» (первая государственная градостроительная организация в России) была учреждена после пожаров 1736–1737 гг. в Морской слободе (Адмиралтейская часть). Руководил комиссией крупнейший гражданский и военный организатор тех лет фельдмаршал, граф Бурхард Кристофф фон Миних (Миних). В архитектурную группу вошли главный архитектор Петр Михайлович Еропкин и его помощники, архитекторы Михаил Григорьевич Земцов и Иван Кузьмич Коробов.

Комиссия создала первый генеральный план Санкт-Петербурга, во многом бывший продолжением плана Д. Трезини о развитии центра города, который предполагалось разместить на Васильевском острове.

По одной из версий первоначальная концепция планировочного решения Выборгской стороны основывалась на веере улиц «трехлучья» (идея «трезубца Миниха» — Еропкинского трезубца, или Невского трезубца, использованного при планировании и строительстве адмиралтейства), которые сходились в фокусе, находившемся в месте строительства церковного корпуса Сухопутного и Морского госпиталей. Эта идея осуществлена не была. Вероятно, из-за того, что пространственный центр архитектурного ансамбля (церковный комплекс) был уже закрыт боковыми корпусами госпиталей.

<sup>5</sup> Фельдмаршал граф Бурхард Кристофф фон Миних — руководитель «Комиссии о Санкт-Петербургском строении».

## Историческое «сердце» Военно-медицинской академии — академический парк

Дальнейшее развитие госпитальных территорий, создание и строительство зданий Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии сформировали сегодняшний вид академического парка.

Можно с уверенностью сказать, что парк планировался и создавался намного раньше (в 1740-е гг.), чем возникла мысль об учреждении самой Медико-хирургической академии.

Таким образом, парк определил исторический центр, вокруг которого в последующем формировались основные элементы (здания) лечебной и учебной инфраструктуры академии.

В 1798 г. по правой границе парка началось строительство главного корпуса Медико-хирургической академии (архитекторы А. Порто, А.Н. Воронихин) с двумя жилыми и учебными каре, развернутого фасадом на формирующуюся Морскую улицу [5, 6].

Засыпанные бассейны и созданный на их территории сад-парк в окружении корпусов Сухопутного и Морского госпиталей определили южную границу парка. Однако это садово-парковое пространство так и не вошло в территорию собственно парка и отделилось от него Проездной аллеей (Клинической улицей), по сторонам которой располагались жилые домики персонала госпиталей (врачей и служителей) и госпитальные здания Морского госпиталя (Северный фасад, проект архитектора А.Д. Захарова).

В 1865–1873 гг. было построено здание «Михайловской клинической больницы баронета Виллие» (больница Св. Архангела Михаила, учрежденная баронетом Виллие (Sir James Wylie) в память великого князя Михаила Павловича), имевшее вид литеры «W» и сформировавшее северо-западный угол парка. Архитектором здания был Константин Яковлевич Соколов (1821–1890) — военный инженер, генерал-майор, академик архитектуры Императорской академии художеств.

При строительстве здания был спланирован сад Михайловской клинической больницы. Автором проекта был академик архитектуры Императорской академии художеств, тайный советник Александр Христофорович Пель. В начале своей карьеры А.Х. Пель был помощником Огюста Монферрана [5, 6].

Объемно-пространственное и планировочное решение территории созданного в 1865–1873 гг. парка сохранили исторические границы первого парка и ботанического сада академии (первоначального проекта Д. Трези-



Захаров А.Д. Проект расширения Морского госпиталя на Выборгской стороне. Поперечный разрез и главный фасад. Церковь. 1806 г.

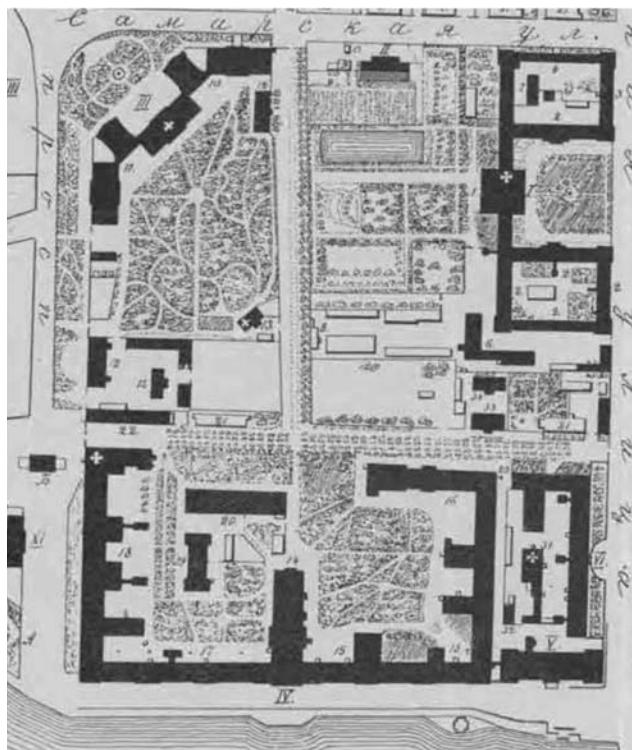


Александр Христофорович Пель (Poel Alexander Eduard, 1809, Санкт-Петербург — 1902, Санкт-Петербург, похоронен на Волковском лютеранском кладбище)

ни) и рельеф территории — с незначительным уклоном к реке Неве.

Собственно академический парк с северной стороны ограничивала Офицерская (Самарская, Боткинская) улица, с корпусом оранжереи (ботанического кабинета).

С западной стороны — Большой Сампсониевский проезд с административными зданиями (цеххаз — 1791 г. постройки, административный корпус с оградой и двумя воротами — 1860-е гг., операционный павильон при Михайловской клинической больнице — 1908 г. постройки.



#### Собственно парк академии (1898 г.)

I. Главное здание академии.

II. Аудитория, лаборатория и оранжерея кафедры ботаники.

III. Здание Михайловской больницы баронета Виллие. Жилой дом для сотрудников Михайловской больницы. Часовня с покойницкой. Проездная аллея.

VI. Военно-фельдшерская школа с домовой церковью.

V. Здание Естественно-исторического института.

IV. Корпуса академии на Пироговской набережной

На плане: готический крест (кельтский крест) обозначает расположение церквей и часовни Военно-медицинской академии

Архитектор — военный инженер, генерал-майор Аренс Аполлон Иванович.

С южной стороны — Проездная аллея (Клиническая улица). С восточной стороны — Морская улица (Нижегородская, Академика Лебедева) или внутренние границы главного здания академии (архитектор — А. Порто, постройка 1798–1809 гг.).

Разделяя парк на Сухопутную (Сад Пеля) и Морскую зоны Центральная аллея (Средний проспект — аллея Миниха).

Средний проспект, существовавший в 1822–1868 гг., был обозначен на картах района начиная с 1737 г. и до 1861 г. Он начинался от корпуса фундаментальной библиотеки (бывшего церковного корпуса Сухопутного и Морского госпиталей), проходил через ботанический сад академии, пересекал Офицерскую улицу и заканчивался у Ломанова (Ломанского) переулка. На картах 1861 г. он обозначен как внутренняя улица-аллея (без названия) ботанического сада академии и заканчивался у Самарской улицы (бывшей Офицерской). Далее начиналась Мертвая аллея (начало XX в. — 27.02.1941 г.), или Лиственная аллея (27.02.1941 г. — 16.01.1964 г.; ул. Доктора Короткова с 14.08.2007 г.).

Сад со стороны Самарской улицы был огорожен в 1864 г.

В парке до настоящего времени сохранились некоторые исторические элементы и строения Медико-хирургической академии.

#### Аудитория, лаборатория и оранжерея кафедры ботаники, ботанического сада при академии, львы у входа.

Парк академии; Боткинская ул., д. 10; ул. Академика Лебедева, 6, литер «Е». Памятник архитектуры федерального значения.

Описание здания: 1863–1866 гг. постройки; архитектор — военный инженер Виктор Федорович Андриевский. Участвовал (1859–1863) в строительстве и инженерном обеспечении здания Естественно-исторического института Императорской медико-хирургической академии.

В 1858 г. в академии была основана кафедра ботаники. В последующем «для кафедры ботаники в академическом саду была построена учебная оранжерея с особой аудиторией и кабинетами»<sup>6</sup>.

Кроме ботанического сада на территории академии «для целей преподавания ботаники служил прекрасный ботанический сад. Он основан почти одновременно с медико-хирургическими школами [1740-е гг.] и находился на Аптекарском острове». Первоначально ботанический сад академии на Аптекарском острове насчитывал 20 оранжерей и 34 парника. Со временем они разрушались. В 1823 г. ботанический сад на Аптекарском острове отошел к министерству императорского двора.

<sup>6</sup> Столетний юбилей Императорской военно-медицинской академии. Очерк В.С. Журнал «Нива». 1898. № 51. С. 1011–1016.



Оранжерея и огород в парке академии. 1910-е гг.



Фасад ботанического кабинета. 1900 г. Кафедра ботаники с оранжерей. Ок. 1915 г.

В 1809 г. императором Александром I было разрешено уступить для создания ботанического сада участок парка за Морским госпиталем и академическим зданием. Ботанический сад на территории парка был устроен в 1840-х гг. [5, 6].



Вид со стороны парка на штаб Императорской военно-медицинской академии. На пруду — каток. Изба-передевальня. В верхнем левом углу — колокольня с крестом церкви Смоленской Богией Матери. Вдали — горка для катания<sup>7</sup>

<sup>7</sup> <https://vk.com/История Военно-медицинской академии>.

К этому же периоду (1843 г.) относится разбитый за оранжереей сад с прудом при главном здании академии». При этом пруд находился на месте одного из двух (на Морской части парка), сооруженных по проекту Д. Трезини. Сад был реорганизован в 1865 г. при планировке нового парка академии. Его создателем указан садовый мастер Г.М. Юрвайн (данных о нем не сохранилось).

По существующей городской легенде кататься на коньках на пруд парка академии приходил А.С. Пушкин.

Со строительством Михайловской больницы баронета Виллие на внутренних территориях лечебного корпуса (парк) было возведено несколько вспомогательных каменных строений [6].

#### Жилой дом для сотрудников Михайловской клинической больницы Я.В. Виллие — детский сад ВМА

Парк Академии; ул. Академика Лебедева, 6, литера «С» («Г»). Описание здания: 1868–1869 гг. постройки. Архитектор — военный инженер Константин Яковлевич Соколов. Памятник архитектуры федерального значения.

«4. Расходы на август 1871 г.: Возведение каменного двухэтажного дома с жилым сводчатым подвалом для квартир чиновников и служителей клинической больницы с устройством в нем газопровода, водопровода и ватерклозетов и постройкою при нем каменных служб, как-то: ледника, конюшен с сарайями и сеновалами, прачечной и квасоварни, а также деревянных сараев и навесов» [6].

По некоторым данным, в этом жилом доме была квартира выдающегося терапевта и руководителя терапевтической клиники Михайловской больницы профессора Сергея Петровича Боткина (в официальных справочниках о С.П. Боткине этот адрес не указан).

Следует отметить, что в последующие годы при строительстве клинических зданий (травматологии, акушерства и гинекологии, душевных болезней и др.) на их терри-

тории в генеральном плане уже предусматривались квартиры профессоров и некоторых категорий служителей.

«3. Расходы на август 1871 г.: Постройка каменного двухэтажного здания для больничной паровой прачечной со всеми механическими приспособлениями, относящимися до стирки, сушки и катанья белья» [6].

Наиболее вероятно, это обозначенный в будущем как «административный корпус с оградой и двумя воротами» постройки конца 1860-х гг. (Большой Сампсониевский проезд, д. 3 или ул. Академика Лебедева, дом 6, литера «М»).

«5. Расходы на август 1871 г.: Постройка каменного ледника с кладовыми под сводами собственно для надобностей клинической больницы» [6].

#### Часовня с покойницкой — Арабский домик

Парк Академии; ул. Академика Лебедева, 6, литера «К» (во дворе). Описание: 1864 г. постройки. Памятник архитектуры федерального значения.

«2. Расходы на август 1871 г.: Постройка каменной одноэтажной часовни с помещением для приходящих родственников умерших, для семейного сторожа и для обмывания тел покойников [...]».

По академической легенде, название Арабский домик здание получило от растущих во множестве вокруг него кустов арабской сирени.

В парк академии в 1947 г. от главного здания был перенесен памятник баронету Я.В. Виллие (1859 г., скульптор Д.И. Иенсен, арх. А.И. Штакеншнейдер, мастер-каменщик Г.А. Балушкин).

Удивительно, но на плане А.Х. Пеля, как будто предвидя это, среди дорожек сада Михайловской больницы баронета Виллие была уже запланирована соответствующая площадка...

В разное время на территории ботанического сада — парка академии было построено несколько временных деревянных строений. Одним из них было здание клинической лаборатории С.П. Боткина в Медико-хирургической академии («при клинике Виллие»).

В январе 1874 г. С.П. Боткин обратился в конференцию Медико-хирургической академии с ходатайством о постройке специального помещения для экспериментальных работ. Такая лаборатория была утверждена и построена в 1876 г. во дворе клиники, она представляла собой небольшой деревянный одноэтажный двухкомнатный домик (не сохранился).

В лаборатории в свое время работали выдающиеся ученые академии. Среди них С.П. Боткин, И.П. Павлов, С.К. Кликович, В.В. Кудревецкий, Екатерина Олимповна Шумова-Симановская и др.

В течение 10 лет начиная с 1878 г. «физиологической лабораторией» в этом домике заведовал Иван Петрович Павлов. В лаборатории при клинике С.П. Боткина И.П. Павлов проводил эксперименты, в том числе и по теме своей докторской диссертации «Центробежные нервы сердца», которую успешно защитил в 1883 г.

В этой же лаборатории ординатор терапевтической клиники Станислав-Раймунд Казимирович Кликович



Общий вид лаборатории при клинике С.П. Боткина (из коллекции Мемориального музея-квартиры И.П. Павлова)



И.П. Павлов среди преподавательского состава Военно-медицинской академии (профессора С.М. Васильев, С.М. Лукьянов, В.Н. Сиротинин, Я.Я. Столников, С.П. Боткин и др.). СПФ АРАН. Ф. 259. Оп. 8. Д. 74. Л. 1

проводил изучение влияния на организм закиси азота. В частности, газ изучался как перспективный анестетик и был впервые в мире применен для обезболивания родов (в родильном отделении Михайловской клинической больницы). В 1881 г. С.К. Кликович защитил диссертацию на тему «Закись азота и опыт ее применения в терапии».

Экспериментальная физиологическая лаборатория С.П. Боткина стала прародительницей крупнейшего научно-исследовательского медицинского учреждения, которому было пожаловано название Императорского института экспериментальной медицины (ИИЭМ).

Выпускникам Военно-медицинской академии парк запомнился как место принятия воинской присяги, вручения дипломов и кортиксов, проведения спортивных соревнований и утренней физподготовки.

А воспитанникам академического детского сада — красотой векового лиственного леса и водной гладью пруда, в котором они пытались поймать карасей, выпущенных туда комендантом академии.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семенцов С.В. К вопросу об особенностях заселения территории Приневья в конце XV — начале XVI веков. Петербургские

- чтения-97. СПб., 1997:92–117. [Sementsov S.V. On the question of the features of the settlement of the territories of Prineye in the late XV —early XVI centuries. St. Petersburg Readings-97. St. Petersburg, 1997:92–117. (In Russian)]
2. Богданов А.И. Историческое, географическое и топографическое описание Санкт-Петербурга, от начала заведения его, с 1703 по 1751 год [Текст]. [Б. м.]: [б. и.], [1779]. [Bogdanov A.I. Historical, geographical and topographical description of St. Petersburg, from the beginning of its establishment, from 1703 to 1751 [Text]. [B. M.]: [B. I.], [1779]. (In Russian)]
3. Трезини Д. План Васильевского острова с показанием состояния возводимых построек, 1723 г. (?), ЦГАВМФ, ф. 3 «Л», оп. 34, а. 2813. [Trezzini D. Plan of Vasilievsky Island with an indication of the state of the constructed buildings, 1723 (?), TSGAVMF, f. 3 "L", op. 34, a. 2813. (In Russian)]
4. Иогансен М.В. Иван Коробов. Зодчие Санкт-Петербурга. XVIII век. Санкт-Петербург, Лениздат, 1997. [Johansen M.V. Ivan Korobov. Architects of St. Petersburg. XVIII century. Saint Petersburg, Lenizdat, 1997. (In Russian)]
5. Скориченко Г.Г. Императорская Военно-медицинская (медицинско-хирургическая) академия: исторический очерк. Часть 2, до 1902 г. 1910. [Skorichenko G.G. Imperial Military Medical (Medico-surgical) Academy: historical essay. Part 2, before 1902. 1910. (In Russian)]
6. Михайловская клиническая больница баронета Виллие (Петербург). Отчет по устройству Михайловской клинической больницы баронета Виллие с биографическими сведениями об учредителе этой больницы. Санкт-Петербург. В типографии Якова Трея, Разъезжая, № 51/53. 1873. 181 стр., 1 портр. [Mikhailovskaya Clinical Hospital of Baronet Willie (St. Petersburg). Report on the organization of the Mikhailovsky Clinical Hospital of Baronet Villiers, with biographical information about the founder of this hospital. St. Petersburg. In the printing house of Yakov Trey, Traveling, No. 51/53. 1873. 181 pages, 1 portr. (In Russian)]

Поступила 19.05.2021

#### Информация об авторах

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Симоненко Владимира Борисовича (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва).

Дулин Пётр Алексеевич (Dulin Pyotr A.) — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний ВМА имени С.М. Кирова (филиал, г. Москва)

К статье В.О. Шарова и соавт.



Рис. 1. Вид молочных желез пациентки В., 54 года, до проведения реконструктивно-пластиической операции



Рис. 2. Вид молочных желез пациентки В., 54 года, после проведения реконструктивно-пластиической операции



Рис. 3. Вид молочных желез пациентки Н., 40 лет, до проведения реконструктивно-пластиической операции



Рис. 4. Вид молочных желез пациентки Н., 40 лет, после проведения реконструктивно-пластиической операции



Рис. 5. Вид молочных желез пациентки Ш., 62 года, до проведения реконструктивно-пластиической операции



Рис. 6. Вид молочных желез пациентки Ш., 62 года, после проведения реконструктивно-пластиической операции

