

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)

4–5

Том 100

2022

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

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

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

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

e-mail: miapubl@mail.ru

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

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

www.pressa-rf.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

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, № 4–5

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 Informational Agency

www.clinmedjournal.com

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

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

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

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2022

Volume 100, № 4–5

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. (Nizhny Novgorod)
A.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)
E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Yerevan, 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

- Захаров И.С., Шмидт А.А., Бескровный С.В., Аба-
шин В.Г. Дифференциальная диагностика синдрома
гиперандрогении и возможности ее коррекции 165

- Мельников А.П., Коваль А.А., Богданова Е.В. Профилак-
тика тромбоэмболических осложнений при лапаро-
скопических гинекологических операциях 173

Оригинальные исследования

- Масленникова О.М., Ардашев В.Н., Новиков Е.М., Сте-
панов М.М., Стеблецов С.В., Кириллова Т.Б., Тара-
барина Н.Б., Перец Е.М., Фурсов А.Н. Оценка пред-
тестовой вероятности ишемической болезни сердца
по данным дисперсионного картирования электро-
кардиограммы и анализа вариабельности сердечного
ритма 178

- Жданов К.В., Козлов К.В., Миклуш П.И., Львов Н.И.,
Мальцев О.В., Шарабханов В.В., Юркаев И.М.,
Крумгольц В.Ф., Кузнецова Р.Ю., Иванов К.С., Ля-
шенко Ю.И., Кичеров К.Д., Масалов Е.Б. Феномен
снижения насыщения крови кислородом у пациен-
тов с COVID-19 после применения моноклональных
антител к интерлейкину-6 и его рецепторам 185

- Гаджиева Ф.Р. Клинико-психопатологическая структу-
ра депрессивных расстройств у женщин на фоне по-
слеродовых воспалительных осложнений 193

- Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Юнонин И.Е. Со-
временные аспекты проблемы облитерирующего
тромбангиита 200

- Гришин И.С., Максимов Н.И. Клинические и инстру-
ментальные показатели острого периода инфаркта
миокарда без обструкции коронарных артерий 209

- Смирнова М.С., Смирнов А.В., Смирнова О.А., Медве-
дев К.А. Анализ летальных исходов по данным ко-
вид-госпиталя 214

Заметки и наблюдения из практики

- Борисов А.Г., Щукина А.А., Потехин Н.П. Системные
проявления IgG4-ассоциированной болезни 221

CONTENTS

Reviews and lectures

- Zakharov I.S., Schmidt A.A., Beskrovny S.V., Abashin V.G.
Differential diagnosis of hyperandrogenism syndrome
and the possibility of its correction 165

- Melnikov A.P., Koval A.A., Bogdanova E.V. Prevention of
thromboembolic complications in laparoscopic sur-
gery in gynecology 173

Original investigations

- Maslennikova O.M., Ardashev V.N., Novikov E.M., Ste-
panov M.M., Stebletsov S.V., Kirillova T.B., Tarabari-
na N.B., Perets E.M., Fursov A.N. Assessment of the
pre-test probability of ischemic heart disease accord-
ing to the data of dispersion mapping of an electrocar-
diogram and analysis of heart rate variability 178

- Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Miklush P.I., Lvov N.I., Mal-
tsev O.V., Sharabkhanov V.V., Yurkaev I.M., Krum-
goltz V.F., Kuznetsova R.Ju., Ivanov K.S., Lyashen-
ko Yu.I., Kicherov K.D., Masalov E.B. Phenomenon
of reduced blood oxygen saturation in COVID-19 pa-
tients after the use of monoclonal antibodies 185

- Gadzhieva F.R. Clinical and psychopathological structure
of depressive disorders in women against the back-
ground of postpartum inflammatory complications 193

- Shilkina N.P., Dryazhenkova I.V., Yunonin I.E. Modern as-
pects of the problem of obliterating thrombangiitis 200

- Grishin I.S., Maksimov N.I. Clinical and instrumental indi-
cators of acute myocardial infarction without coronary
artery obstruction 209

- Smirnova M.S., Smirnov A.V., Smirnova O.A., Med-
vedev K.A. Analysis of fatal cases according to
COVID-hospital data 214

Notes and observations from practice

- Borisov A.G., Shchukina A.A., Potekhin N.P. Systemic
manifestations of IgG4-associated disease 221

История медицины

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Вклад В.Х. Василенко в развитие пропедевтики внутренних болезней (к 125-летию со дня рождения) **226**

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Владимир Никитич Виноградов — выдающийся ученый, терапевт и педагог (к 140-летию со дня рождения) **231**

Абашин В.Г., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Ивашова И.А. Московский военный госпиталь и Московская медико-хирургическая академия в период Отечественной войны 1812 года (к 210-летию освобождения Москвы от французов) **235**

Кнопов М.Ш. Уроки медицинского обеспечения войск в годы Великой Отечественной войны **243**

Юбилей

Юрий Леонидович Шевченко (к 75-летию со дня рождения) **247**

History of medicine

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. The contribution of V.Kh. Vasilenko to the development of internal diseases propedeutics (to the 125th anniversary of his birth)

Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Vladimir Nikitich Vinogradov — outstanding scientist, therapist and teacher (on the 140th anniversary of his birth)

Abashin V.G., Krynyukov P.E., Simonenko V.B., Ivashova I.A. The Moscow Military Hospital and the Moscow Medical and Surgical Academy during the Patriotic War of 1812 (to the 210th anniversary of the liberation of Moscow from the French)

Knopov M.Sh. Lessons of medical support of troops during the Great Patriotic War

Obituary

Yuriy Leonidovich Shevchenko (on the 75th anniversary of his birth)

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

Захаров И.С.¹, Шмидт А.А.¹, Бескровный С.В.¹, Абашин В.Г.²

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

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

В представленной лекции рассматриваются вопросы диагностики и коррекции патологических состояний у женщин, сопровождающихся гиперандрогенией. Наиболее частыми причинами симптомокомплекса, обусловленного повышением уровня андрогенов, являются синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, эндогенный гиперкортицизм, андрогенпродуцирующие опухоли. Приведенные данные основаны на клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, соответствующих принципам доказательной медицины.

Ключевые слова: андрогены; синдром гиперандрогении; синдром поликистозных яичников; врожденная дисфункция коры надпочечников; эндогенный гиперкортицизм; андрогенпродуцирующие опухоли.

Для цитирования: Захаров И.С., Шмидт А.А., Бескровный С.В., Абашин В.Г. Дифференциальная диагностика синдрома гиперандрогении и возможности ее коррекции. *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):165–172.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-165-172>

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

Zakharov I.S.¹, Schmidt A.A.¹, Beskrovny S.V.¹, Abashin V.G.²

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERANDROGENISM SYNDROME AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia

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

This lecture discusses the issues of diagnosis and correction of pathological conditions accompanied by hyperandrogenism in women. The most common causes of a symptom complex caused by an increase in the level of androgens are polycystic ovarian syndrome, congenital dysfunction of the adrenal cortex, endogenous hypercortisolism, androgen-producing tumors. The data presented are based on clinical guidelines approved by the Russian Ministry of Health, consistent with the principles of evidence-based medicine.

Key words: androgens; hyperandrogenism syndrome; polycystic ovarian syndrome; congenital adrenal cortex dysfunction; endogenous hypercortisolism; androgen-producing tumors.

For citation: Zakharov I.S., Schmidt A.A., Beskrovny S.V., Abashin V.G. Differential diagnosis of hyperandrogenism syndrome and the possibility of its correction. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):165–172.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-165-172>

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 03.03.2022

Андрогены в организме женщины играют важную роль. Взаимодействуя с рецепторами, локализующимися в различных тканях и органах [1–3], они обеспечивают физиологические процессы — регулируют либидо, обладают анаболическим эффектом, воздействуют на функцию детрузора и сфинктеров мочевого пузыря, на костную ткань, волосяные фолликулы и состояние кожи [4–6]. Основными представителями андрогенов у женщин являются тестостерон (Тс), андростендион, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С). Из перечисленных гормонов тестостерон — наиболее активный андроген.

В женском организме Тс вырабатывается в яичниках, коре надпочечников и периферических тканях. Около 40–60% тестостерона крови соединяется с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), значительная часть Тс взаимодействует с альбумином и 2–3% находится в свободной форме. При этом необходимо отметить, что биологическую активность имеет свободный Тс, а также связанный с альбумином. ГСПС ингибирует активность гормона, поэтому определение уровня свободного Тс отражает количество функционально активного гормона в организме. У женщин отмечаются цикли-

ческие колебания показателей тестостерона в течение менструального цикла. Так, максимальные значения Тс фиксируются в период овуляции и лютеиновую фазу.

Другим важным стероидным гормоном, обладающим андрогенной активностью, является дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), 95% которого синтезируется в надпочечниках и 5% в яичниках. В процессе метаболизма ДГЭА-С происходит образование тестостерона и дигидротестостерона. Определяя уровень ДГЭА-С, можно провести дифференциальную диагностику источника гиперандрогенизма (надпочечники или яичники).

При оценке уровня андрогенов нужно придерживаться следующих правил: забор крови необходимо осуществлять утром натощак до 11 ч; за 3 ч до исследования исключить курение; за сутки до исследования следует избегать тяжелых физических нагрузок, эмоционального перенапряжения, приема алкоголя; за 2 сут до исследования исключить прием стероидных и тиреоидных гормонов.

Патологический симптомокомплекс у женщин, который обусловлен избыточной секрецией и/или воздействием андрогенов на органы и ткани-мишени, проявляясь вирилизацией и андрогензависимыми дерматопатиями, носит название синдрома гиперандрогении (гиперандрогенизма). Отдельно выделяют гиперандрогению — повышение концентрации андрогенов в сыворотке крови.

Синдром гиперандрогении встречается у 10–20% женщин репродуктивного возраста. Основными причинами андрогенизации являются синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, эндогенный гиперкортицизм, андрогенпродуцирующие опухоли.

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — эндокринное расстройство, которое проявляется олиго- или ановуляцией, гиперандрогенией и поликистозными изменениями яичников, диагностированными при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) [7]. Принято выделять четыре основных фенотипа СПЯ: фенотип А — «классический», включающий в себя все три вышеописанных критерия; фенотип В — «ановуляторный», проявляющийся ановуляцией и гиперандрогенией; фенотип С — «овуляторный», характеризующийся гиперандрогенией и поликистозными изменениями яичников; фенотип D — «неандрогенный», включающий в себя ановуляцию и поликистозную ультразвуковую картину яичников [8]. В патогенезе СПЯ важное место занимают нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, дисфункция яичников и надпочечников, инсулинорезистентность [9, 10]. СПЯ встречается у 8–21% женщин репродуктивного возраста [11].

Диагностика СПЯ. Диагностика синдрома поликистозных яичников включает оценку клинических проявлений, сбор анамнеза, физикальное исследование, лабораторную и ультразвуковую диагностику. У 75% пациенток с СПЯ диагностируется гирсутизм. В случае выявления избыточного роста волос на теле и лице ре-

комендуется проводить оценку степени выраженности гирсутизма по модифицированной шкале Ферримана-Голлвея (рисунок).

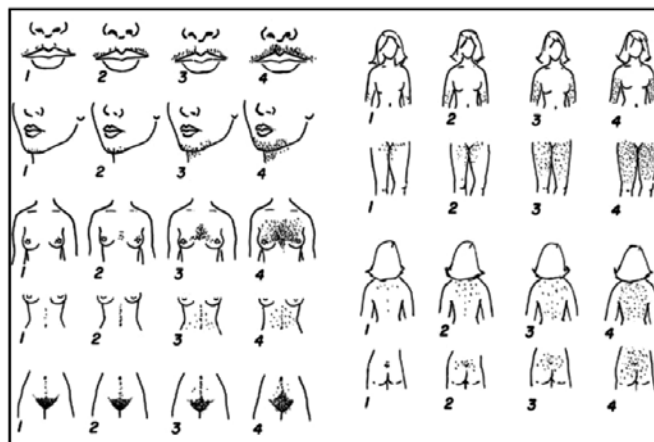
При использовании данной шкалы необходимо исключить депиляцию в течение 4 нед., а также сбривание волос в течение 5 дней. О наличии гирсутизма свидетельствует сумма баллов от 4 и выше. Легкая степень гирсутизма соответствует 4–15 баллам; об умеренной степени свидетельствует оценка в 16–25 баллов, о выраженной степени речь идет при 26 и более баллах. В то же время ряд авторов говорит об отсутствии четкой связи между количеством баллов и степенью гиперандрогении, что связано с различной индивидуальной чувствительностью тканей-мишеней к андрогенам.

При наличии акне и алопеции должна быть проведена консультация врача-дерматолога для выявления причин этих патологических состояний [13]. Стоит обратить внимание, что акне и алопеции не считаются надежными критериями выраженности гиперандрогении.

Еще одним видом дерматопатий при СПЯ является черный акантоз (*acanthosis nigricans*), который может рассматриваться как косвенный признак инсулинорезистентности. Черный акантоз характеризуется папиллярно-пигментной дистрофией кожи в виде участков пигментации.

В связи с тем, что 40–85% женщин с СПЯ имеют избыточную массу тела либо ожирение необходимо определить рост и массу тела пациенток с последующим вычислением индекса массы тела. Также измеряют окружность талии (ОТ). Увеличение ОТ свыше 80 см ассоциировано с инсулинорезистентностью и высоким уровнем сердечно-сосудистого риска [14]. На фоне ожирения у женщин с СПЯ могут развиваться гиперпластические процессы эндометрия, имеется высокая онкопредрасположенность [15–17]. Учитывая ановуляторные циклы, синдрому поликистозных яичников нередко сопутствует бесплодие.

Как уже отмечалось, одним из критериев СПЯ является поликистозная картина яичников по данным УЗИ. При подозрении на СПЯ у сексуально активных женщин с регулярным менструальным циклом рекомендуется проводить УЗИ органов малого таза в период фоллику-



Модифицированная шкала Ферримана-Голлвея [12]

лярной фазы. В случае нарушения менструального цикла исследование выполняется независимо от менструации либо на 3-й–5-й дни после начала индуцированной менструации. При проведении УЗИ с использованием трансвагинальных датчиков с частотой 8 МГц диагностическими критериями являются наличие 20 и более фолликулов диаметром 2–9 мм в любом из яичников и/или увеличение объема любого из яичников до 10 см³ и более при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов. Если при исследовании применяются трансвагинальные датчики с меньшими разрешающими способностями либо проводится трансабдоминальное исследование, ориентируются на увеличение объема любого из яичников от 10 см³ и более (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов). Если по данным УЗИ определяется желтое тело, киста или доминантный фолликул, то исследование необходимо повторить после спонтанной или индуцированной менструации.

Учитывая, что в течение первых 8 лет после менархе у подростков зачастую выявляется мультифолликулярное строение яичников, в данный временной отрезок при подозрении на СПЯ не рекомендуется использовать ультразвуковые признаки [18].

С целью оценки гиперандрогенемии у пациенток с подозрением на СПЯ необходимо определять уровень свободного Тс в крови, используя индекс свободных андрогенов (ИСА). Под ИСА понимается отношение общего Тс к ГСПС. Нормальное значение ИСА у женщин репродуктивного периода находится в пределах 0,8–11%.

При лабораторной диагностике гиперандрогении нужно учитывать, что проведение исследования уровня андрогенов в крови у женщин, которые принимают гормональные контрацептивы или иные гормонсодержащие препараты, влияющие на уровень Тс, ведет к неверной оценке результатов. В связи с этим рекомендуется за 3 мес. до планируемого исследования отменить использование гормональных препаратов. При этом женщинам, которые не планируют беременность, необходимо предлагать использовать барьерные методы контрацепции.

Учитывая, что у пациенток с СПЯ чаще развиваются нарушения углеводного обмена, при отсутствии противопоказаний следует проводить пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Показаниями для выполнения ПГТТ могут являться ИМТ выше 25 кг/м², а также отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету 2-го типа. При этом у лиц, входящих в группу риска, ПГТТ рекомендуется проводить каждые 1–3 года [19].

Для оценки инсулинорезистентности применяются индексы НОМА-IR (Homeostasis model assessment) и Саго.

Индекс НОМА-IR определяется по формуле: уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × уровень инсулина натощак (мЕД/л) / 22,5. Нормальными показателями данного индекса являются значения ниже 3,9.

Индекс Саго представляет отношение глюкозы (ммоль/л) к инсулину (мкМЕ/мл) в плазме крови натощак. Нормальное значение $\geq 0,33$.

В настоящее время при подозрении на СПЯ не рекомендуется использовать оценку уровня антимюллерова гормона (АМГ) и рутинное исследование инсулина в плазме крови в качестве диагностического критерия [20, 21].

Коррекция гиперандрогении при СПЯ. Пациенткам с синдромом поликистозных яичников с целью достижения и поддержания нормальной массы тела рекомендуется рациональное сбалансированное питание и физические упражнения. Снижение массы тела на 5–10% в течение 6 мес. у лиц с избыточным весом способствует значимым клиническим улучшениям.

У женщин с гиперандрогенией, которые не планируют беременность, в качестве терапии первой линии рекомендуется использовать комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). Андрогенкорректирующее влияние КГК обусловлено подавлением секреции лютеинизирующего гормона и снижением продукции овариальных андрогенов. Этинилэстрадиол, входящий в состав контрацептивов, способствует увеличению уровня ГСПС, приводя к уменьшению уровня свободного Тс. Следует выбирать низко- или микродозированный препарат КГК, отдавая предпочтение контрацептивам, включающим в свой состав гестаген с антиандрогенным эффектом (ципротерон, хлормадион, дроспиренон, диенгест). У женщин с СПЯ в 3 раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, которая является фактором риска сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим пациенткам с СПЯ могут быть рекомендованы фолатсодержащие КГК.

При наличии противопоказаний к использованию КГК или их непереносимости у пациенток с СПЯ в качестве терапии второй линии при наличии инсулинорезистентности рекомендуется принимать метформин.

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Помимо СПЯ к формированию гиперандрогении приводит врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), или адреногенитальный синдром. ВДКН включает группу аутосомно-рецессивных заболеваний, которые характеризуются дефектом одного из ферментов, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. В зависимости от дефицита того или иного фермента выделяют 7 форм ВДКН: дефицит 21-гидроксилазы; 11 β -гидроксилазы; StAR-протерина; 20,22-десмолазы; 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы; 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы; оксидоредуктазы.

Среди выше представленных форм ВДКН в 90% случаев встречается дефицит 21-гидроксилазы. Выделяют классическую форму (сольтеряющую и простую вирильную) и неклассическую. При этом распространенность классической формы составляет от 1:14 000 до 1:18 000 живых новорожденных в мире, а неклассической — от 1:500 до 1:1000. Еще одним вариантом ВДКН является гипертоническая форма (ГФ ВДКН), сопровождающаяся дефицитом 11 β -гидроксилазы. Распространенность данной формы составляет 1 случай на 100 000 новорожденных. Прочие формы врожденной дисфункции коры надпочечников встречаются редко.

Диагностика ВДКН. Клиническая картина ВДКН зависит от степени активности фермента 21-гидроксилазы. Дефицит 21-гидроксилазы ведет к низкому уровню синтеза кортизола и альдостерона. На этом фоне отмечается повышенная выработка аденогипофизом адренокортикотропного гормона, и у пациенток формируется гиперандрогения. Сольтерияющая форма характеризуется дефицитом как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. При вирильной форме возникает лишь недостаточность кортизола. Клиническая картина при этом проявляется мышечной слабостью и дермопатиями, ассоциированными с гиперандрогенией.

При классической форме ВДКН гиперпродукция андрогенов начинается с 9–10 нед. внутриутробного развития плода. Происходит нарушение дифференцировки наружных половых органов у плодов женского пола. Данные нарушения могут приводить к неправильному определению пола при рождении ребенка. При умеренном дефиците 21-гидроксилазы (неклассической форме ВДКН) кора надпочечников способна синтезировать достаточное количество альдостерона и кортизола. В связи с этим надпочечниковые кризы не развиваются. Как правило, неклассический вариант ВДКН проявляет себя позднее, чем классический, а именно в пубертатном периоде. Клиническая картина характеризуется поздним менархе и другими нарушениями менструального цикла. Отмечаются выраженный гирсутизм, акне, бесплодие. В случае же возникновения беременности имеется высокий риск невынашивания [22].

Клинические проявления у лиц с дефицитом 11 β -гидроксилазы, как и при вирильной форме, имеют признаки гиперандрогении и дефицита кортизола. В то же время у значительной части пациенток с ВДКН, связанной с дефицитом 11 β -гидроксилазы, формируется артериальная гипертензия с последующим развитием таких осложнений, как гипертрофия левого желудочка, макроваскулярные осложнения, ретинопатия.

С 2006 г. в России проводится неонатальный скрининг врожденной дисфункции коры надпочечников. Диагностика основана на обратной корреляции между активностью 21-гидроксилазы и уровнем предшественника кортизола — 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в сыворотке крови. На основании повышенных показателей 17-ОНП у новорожденного можно заподозрить наличие ВДКН, связанной с дефицитом 21-гидроксилазы. Для классической формы ВДКН характерно значительное повышение уровня 17-ОНП — более 300 нмоль/л (более 100 нг/мл). Также отмечается увеличение показателей Тс и дегидроэпиандростерона.

Принципы коррекции гиперандрогении при ВДКН. В настоящее время в лечении классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников придерживаются пожизненного назначения глюкокортикоидов (ГК). У взрослых женщин возможно применение ГК как короткого действия (гидрокортизон), так и длительного (преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон). Соотношение эффективных дозировок различных препаратов выглядит следующим образом: 20 мг гидрокортизона

$\approx$ 5 мг преднизолона $\approx$ 4 мг метилпреднизолона $\approx$ 0,375–0,5 мг дексаметазона. В России используется подход применения больших доз препарата на ночь с целью подавления ночного выброса АКТГ.

По данным литературы, у 68% женщин, имеющих неклассический вариант ВДКН, наступление беременности возможно и без применения глюкокортикоидных препаратов. Однако необходимо учитывать, что при данной форме патологии имеется высокий риск спонтанных выкидышей на ранних сроках гестации. В связи с этим необходимо рассматривать вопрос о назначении глюкокортикоидной терапии на этапе прегравидарной подготовки, особенно у пациенток с диагнозом «бесплодие», или «привычное невынашивание беременности», так как использование ГК имеет наибольшую актуальность именно на этапе планирования беременности и в период имплантации. Терапия ГК во время беременности осуществляется любым препаратом, за исключением дексаметазона. Длительность терапии определяется особенностями течения гестационного периода. При этом дозировка препарата на протяжении всей беременности, как правило, поддерживается на постоянном уровне. Увеличение дозы ГК допустимо только в случае развития признаков надпочечниковой недостаточности.

Если женщина с умеренной гиперандрогенией не планирует беременность, то ей рекомендуется вместо ГК принимать КГК, содержащие гестагены с антиандрогенным эффектом, либо антиандрогены финастерид, флутамид. Проводить лечение у женщин с бессимптомными формами неклассической формы ВДКН не требуется.

В настоящее время нет стандартизированных подходов в отношении хирургического лечения пациенток с ВДКН. У больных с выраженной степенью вирилизации может быть выполнена двухэтапная феминизирующая пластика. Первый этап включает клиторопластику и рассечение урогенитального синуса, которые проводятся в первые годы жизни ребенка. Второй этап — интроитопластика — осуществляется после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий [23].

С целью оценки степени компенсации дефицита 21-гидроксилазы у взрослых пациенток на фоне проводимой терапии рекомендуется не реже 1 раза в год выполнять исследование 17-ОНП, тестостерона, андростендиона.

Синдром Иценко–Кушинга (эндогенный гиперкортицизм)

Под эндогенным гиперкортицизмом понимается гиперпродукция кортизола, которая в 80–85% случаев связана с АКТГ-секретирующей опухолью гипофиза (болезнь Иценко–Кушинга), в 10–20% случаев — с первичной патологией надпочечников и в 5–10% случаев — внегипофизарной продукцией АКТГ опухолевого происхождения [24]. Распространенность болезни Иценко–Кушинга составляет 39,1 случая на 1 млн.

Диагностика эндогенного гиперкортицизма. У пациенток с болезнью Иценко–Кушинга часто встречается

ся повышенная прибавка массы тела с неравномерным отложением жировой подкожной клетчатки, отечность лица, артериальная гипертензия, мышечная слабость, стрии на животе, плечах, бедрах. Кроме того, учитывая, что при болезни Иценко–Кушинга развивается гиперандрогения, наблюдаются акне, гирсутизм, нарушение менструального цикла по типу олиго-, опсо- или аменореи, снижение либидо, бесплодие.

Лабораторная диагностика эндогенного гиперкортицизма включает проведение двух тестов: сначала выполняется определение кортизола в слюне, собранной в 23:00, после чего пациентка принимает 1 мг дексаметазона; затем утром выполняется забор крови для определения уровня кортизола в сыворотке. При наличии дискордантных показателей проведенных тестов необходимо определить показатели свободного кортизола в суточной моче и кортизола в крови вечером. При отрицательных тестах диагноз может быть исключен.

При установлении диагноза эндогенного гиперкортицизма необходимо выполнить исследование уровня АКТГ. При показателях АКТГ ниже 10 пг/мл в утренние часы следует провести мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) надпочечников [25]. Кроме этого, всем пациенткам при подозрении на АКТГ-зависимый гиперкортицизм рекомендована магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Лечение эндогенного гиперкортицизма. При лечении болезни Иценко–Кушинга необходимо купировать или снизить выраженность клинических симптомов; нормализовать уровень кортизола и его циркадного ритма; удалить, уменьшить опухоль и/или стабилизировать рост опухоли; сохранить гормональную функцию гипофиза при минимальном риске рецидива.

Всем больным с впервые диагностированной болезнью Иценко–Кушинга необходимо рекомендовать проведение эндоскопической транснадзальной аденомэктомии [26]. В случае неэффективности хирургического лечения повторная операция показана не ранее чем через 6 мес. [27].

В настоящее время в России единственным официально зарегистрированным препаратом для лечения болезни Иценко–Кушинга является пасиреотид — мультилигандный аналог соматостатина для инъекционного применения, представляющий собой циклогексапептид, который рекомендован для лечения болезни Иценко–Кушинга у лиц старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения. Пасиреотид применяется в начальной дозе от 600 мкг два раза в сутки подкожно. При недостаточном снижении показателей кортизола в суточной моче возможна коррекция дозы каждые 3 мес. с шагом в 300 мкг в сторону увеличения. Назначение пасиреотида должно сопровождаться контролем углеводного обмена, а также уровня печеночных ферментов, тиреотропного гормона и интервала QT на ЭКГ.

В качестве нерегламентированных (off-label) лекарственных препаратов в лечении болезни Иценко–Кушинга ряд авторов рекомендует использовать каберголин

(при неэффективности нейрохирургического лечения вне зависимости от исходного уровня пролактина), мифепристон и блокаторы стероидогенеза (при подготовке к нейрохирургическому лечению у пациенток с тяжелым течением заболевания) [28]. Учитывая, что использование данных лекарственных препаратов в лечении болезни Иценко–Кушинга официально не регламентировано, необходимо обсуждение этого вопроса с пациенткой. Лучевая терапия показана больным при неэффективности нейрохирургического лечения [29].

В случае неэффективности представленных выше методов или невозможности их проведения либо крайне тяжелом течении заболевания рекомендуется выполнить двухстороннюю адреналэктомию [30].

Рак коры надпочечника (адренокортикальный рак)

Еще одним заболеванием, которое может сопровождаться гиперандрогенией, является адренокортикальный рак. Рак коры надпочечника — это злокачественное заболевание, которое характеризуется поздним выявлением, агрессивностью клинического течения и неблагоприятным лечебным прогнозом [31]. Средний возраст пациентов составляет 50–60 лет. Имеется гендерное различие в заболеваемости — женщины болеют чаще, чем мужчины, — соотношение составляет 2,5:1.

В патогенезе адренокортикального рака ключевую роль играют генетические мутации, которые в большинстве случаев возникают спонтанно в клетках коры надпочечника, приводя к спорадическим случаям заболевания. Кроме того, рак коры надпочечника может наблюдаться в рамках ряда наследственных синдромов: Ли–Фраумени, Линча, множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, синдроме Гарднера.

Согласно рекомендациям Американского объединенного комитета по раку (AJCC), Союза международного контроля над раком (UICC) 8-го пересмотра (2017) и Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников (ENSAT), в зависимости от критериев TNM принято выделять 4 стадии опухолевого процесса [32, 33].

Диагностика адренокортикального рака. Разнообразие жалоб у пациенток с адренокортикальным раком зависит от характера опухолевого процесса. Могут отмечаться признаки гиперкортицизма, гиперальдостеронизма, гиперандрогении, гиперэстрогемии, а именно: общая, мышечная слабость, асимметричное ожирение, артериальная гипертензия, «матронизм», стрии, снижение либидо, гипергликемия, гирсутизм, акне, нарушения менструального цикла. При гормонально-неактивном раке коры надпочечника отмечаются неспецифические жалобы на боли в области живота, пояснице. Кроме того, необходимо отметить, что у 10–15% больных жалобы отсутствуют, а адренокортикальный рак впервые диагностируется в качестве инциденталомы.

При проведении физикального обследования при больших размерах опухоль может определяться пальпаторно. Возможно наличие лихорадки в связи с некрозом опухоли. Могут быть признаки метастазирования в пе-

чень, легкие, кости. В рамках лабораторной диагностики рекомендуется в утренние часы на фоне приема 1 мг дексаметазона с целью верификации гиперкортицизма проводить исследование уровня общего кортизола в крови. В случае отсутствия физиологического подавления уровня кортизола необходимо выполнить оценку показателей АКГГ в крови в утренние часы.

При наличии клинических признаков гиперандрогении следует проводить комплексное определение концентрации стероидных гормонов в крови: ДГЭА-С, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, тестостерона, эстрадиола, 11-дезоксикортикостерона.

Выполняется КТ с контрастным усилением либо МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Если опухоль надпочечника не превышает 4 см, то рекомендуется провести позитронную эмиссионную томографию с 18-фтордезоксиглюкозой, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). При этом высокая метаболическая активность (SUV более 3) является вероятным признаком злокачественного патологического процесса. Для исключения возможного метастазирования осуществляют МСКТ легких, МРТ головного моз-

га, а также скинтиграфию костей всего тела или 18ФДГ-ПЭТ/КТ.

Лечение аденокортикального рака. Всем пациенткам с аденокортикальным раком необходимо проводить хирургическое лечение, которое основывается на следующих принципах: выполнение радикальной адреналэктомии в пределах здоровых тканей; при удалении следует сохранить целостность капсулы опухоли; при инвазии опухоли в окружающие органы и структуры требуется выполнить комбинированную адреналэктомию; проведение лимфодиссекции в аортокавальной зоне и зоне ворот почки; при опухолевом тромбозе проводится тромбэктомия; в послеоперационном периоде пациентам назначается заместительная терапия надпочечниковой недостаточности.

При наличии у пациентки аденокортикального рака прогноз зависит от стадии заболевания: пятилетняя выживаемость при I стадии составляет 70–80%, при II стадии — 60–70%, при III стадии — 20–40%, при IV стадии — 0–10% соответственно, общая пятилетняя выживаемость без учета стадийности находится в пределах 16–38% [34].

Дифференциальная диагностика патологии, ассоциированной с гиперандрогенией

Патология	Клинические проявления	Физикальное обследование	Лабораторная диагностика	Лучевая диагностика
Синдром поликистозных яичников	Нарушение менструального цикла (олиго-, аменорея), бесплодие	Гирсутизм, акне, алопеция, черный акантоз, увеличение ИМТ и ОТ	Увеличение уровня свободного тестостерона, индекс HOMA-IR > 3,9, индекс Caro < 0,33	УЗИ: 20 и более фолликулов диаметром 2–9 мм в любом из яичников и/или увеличение объема любого из яичников > 10 см ³ ; ановуляция
Врожденная дисфункция коры надпочечников	Позднее менархе, нарушение менструального цикла (олиго-, опсо- или аменорея), бесплодие, невынашивание беременности, мышечная слабость	Нарушение дифференцировки наружных половых органов (при классической форме); гирсутизм, акне, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, макроваскулярные осложнения, ретинопатия	Повышение уровня 17-ОНР более 300 нмоль/л (более 100 нг/мл)	—
Эндогенный гиперкортицизм	Нарушение менструального цикла (олиго-, опсо- или аменорея), снижение либидо, бесплодие	Акне, гирсутизм, диспропорциональное ожирение, отечность лица, артериальная гипертензия, мышечная слабость, стрии на животе, плечах, бедрах, признаки энцефалопатии	Дискордантность показателей кортизола при проведении пробы с дексаметазоном, повышение уровня кортизола в суточной моче, в сыворотке крови вечером	- МРТ головного мозга с целью исключения АКГГ-зависимого гиперкортицизма; - УЗИ или МСКТ надпочечников с целью исключения объемных образований или крупноузловой гиперплазии; - при подозрении на АКГГ-эктопированный синдром — МСКТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза; - денситометрия для исключения остеопороза
Аденокортикальный рак	Общая, мышечная слабость, снижение либидо, нарушения менструального цикла, боли в области живота, пояснице	Гирсутизм, акне, асимметричное ожирение, артериальная гипертензия, «матронизм», стрии	Лабораторные признаки гиперкортицизма, гиперальдостеронизма, гиперандрогении, гиперэстрогении	КТ с контрастным усилением, либо МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой

В таблице представлена дифференциальная диагностика основных патологических процессов, сопровождающихся повышением уровня андрогенов у женщин.

Заключение

Таким образом, синдром гиперандрогении характерен для целого ряда патологических процессов, возникающих у женщин.

Поскольку данный синдром является междисциплинарной проблемой, ведение пациенток с синдромом гиперандрогении требует взаимодействия врачей различных специальностей — гинекологов, терапевтов, эндокринологов, хирургов, нейрохирургов, онкологов, рентгенологов. В свою очередь, своевременная диагностика и адекватное лечение пациенток при выявлении признаков гиперандрогенизма влияют не только на качество жизни и фертильность, но и нередко на продолжительность жизни пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Berman J., Almeida F., Jolin J., Raz S., Chaudhuri G., Gonzalez-Cavadi N.F. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil. Steril.* 2003;79(4):925–931. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04923-3
- Traish A.M., Kim S.W., Stancovic M., Goldstein I., Kim N.N. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. *J. Sex. Med.* 2007;4(3):609–619. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00491.x
- Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil. Steril.* 2002;77(4):34–41. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)02968-0
- Pluchino N., Carmignani A., Cubeddu A., Santoro A., Cela V., Errasti T. Androgen therapy in women: for whom and when? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013;288(4):731–737. DOI: 10.1007/s00404-013-2969-7
- Tan R.S., Teoh S.H. Testosterone use in women: how safe is it? *Curr. Drug Saf.* 2013;8(2):120–127. DOI: 10.2174/1574886311308020005
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. *Доктор.Ру. Гинекология эндокринология.* 2015;115(14):59–64. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women. *Doctor.Ru Gynecology Endocrinology.* 2015;115(14):59–64. (In Russian)]
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004;19(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018;110(3):364–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
- Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т. Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2021;(13):102–111. [Zaydiyeva Z.S., Uruymagova A.T. Polycystic ovarian syndrome: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(13):102–111. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-102-111
- Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. *Гинекология.* 2018;20(1):35–38. [Zakharov I.S., Bukreeva E.L. Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities. *Gynecology.* 2018;20(1):35–38. (In Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696.20.1.35-38
- Neven A.C.H., Laven J., Teede H.J., Boyle J.A. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin. Reprod. Med.* 2018;36(1):5–12. DOI: 10.1055/s-0038-1668085
- Yildiz B.O., Bolour S., Woods K., Moore A., Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum. Reprod Update.* 2010;16(1):51–64. DOI: 10.1093/humupd/dmp024
- Laue M., Kamboj A., Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl. Pediatr.* 2017;6(4):300–312. DOI: 10.21037/tp.2017.09.08
- Randeva H.S., Tan B.K., Weickert M.O., Lois K., Nestler J.E., Sattar N., Lehnert H. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2012;33(5):812–841. DOI: 10.1210/er.2012-1003
- Carvalho M.J., Subtil S., Rodrigues Â., Oliveira J., Figueiredo-Dias M. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019;243:125–132. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.011
- Meczekalski B., Pérez-Roncero G.R., López-Baena M.T., Chedraui P., Pérez-López F.R. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(4):289–293. DOI: 10.1080/09513590.2020.1730794
- Wen Y., Wu X., Peng H., Li C., Jiang Y., Su Z., Liang H., Liu J., He J., Liang W. Breast cancer risk in patients with polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021;185(3):799–806. DOI: 10.1007/s10549-020-05973-z
- Rosenfield R.L. The Polycystic Ovary Morphology-Polycystic Ovary Syndrome Spectrum. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015;28(6):412–419. DOI: 10.1016/j.jpag.2014.07.016
- Jeanes Y.M., Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr. Res. Rev.* 2017;30(1):97–105. DOI: 10.1017/S0954422416000287
- Teede H., Misso M., Tassone E.C., Dewailly D., Ng E.H., Azziz R., Norman R.J., Andersen M., Franks S., Hoeger K., Hutchison S., Oberfield S., Shah D., Hohmann F., Ottey S., Dabadghao P., Laven J.S.E. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019;30(7):467–478. DOI: 10.1016/j.tem.2019.04.006
- Sova H., Unkila-Kallio L., Tiitinen A., Hippeläinen M., Perhentupa A., Tinkanen H., Puukka K., Bloigu R., Pilttonen T., Tapanainen J.S., Morin-Papunen L. Hormone profiling, including anti Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *Gynecol. Endocrinol.* 2019;35(7):595–600. DOI: 10.1080/09513590.2018.1559807
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):8–19. [Melnichenko G.A., Troshina E.A., Molashenko N.V., Sazonova A.I., Uzhegova Zh.A. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):8–19. (In Russian)]
- Lesma A., Bocciardi A., Corti S., Chiumello G., Rigatti P., Montorsi F. Sexual function in adult life following Passerini-Glazel feminizing genitoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Urol.* 2014;191(1):206–211. DOI: 10.1016/j.juro.2013.07.097
- Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. М., ГЭОТАР-Медиа, 2012:64. [Marova E.I., Arapova S.D., Belaya Zh.E. Bolezny Itsenko-Kushinga: klinika, diagnostika, lechenie. M., 2012:64. (In Russian)]
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(4):35–41 [Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Current views of the screening and diagnostics of endogenous hypercorticism. *Problems of endocrinology.* 2012;58(4):35–41. (In Russian)]
- Bertagna X., Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery.

- Clinical Endocrinology Metabolism*. 2013;98(4):1307–1318. DOI: 10.1210/jc.2012-3200
27. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко–Кушинга. *Нейрохирургия*. 2014;(2):49–53. [Grigoriev A.J., Azizian V.N., Ivashenko O.V., Nadezhkina E.J. The repeated transsphenoidal adenomectomy because of relapse and persistent course of Itsenko–Kushing disease. *Russian journal of neurosurgery*. 2014;(2):49–53. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2014-0-2-49-53
 28. Gadelha M.R., Neto L.V. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clinical Endocrinology*. 2014;80(1):1–12. DOI: 10.1111/cen.12345
 29. Ding D., Starke R., Sheehan J. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Neurooncol*. 2014;117(3):445–457. DOI: 10.1007/s11060-013-1262-8
 30. Morris L.F., Harris R.S., Milton D.R., Waguespack S.G., Habra M.A., Jimenez C., Vassilopoulou-Sellin R., Lee J.E., Perrier N.D., Grubbs E.G. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotrophic hormone — dependent Cushing's syndrome. *Surgery*. 2013;154(6):1174–1183. DOI: 10.1016/j.surg.2013.06.017
 31. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Бокхян В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(2):51–67. [Melnichenko G.A., Stilidi I.S., Alekseev B.Y., Gorbunova V.A., Beltsevich D.G., Raikhman A.O., Kuznetsov N.S., Zhukov N.V., Bokhyan V.Yu. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):51–67. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl201460251-67
 32. Adrenal Cortical Carcinoma. In: Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours* (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
 33. Fassnacht M., Dekkers O., Else T., Baudin E., Berruti A., de Krijger R., Haak H., Mihai R., Assie G., Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol*. 2018;179(4):G1–G46. DOI: 10.1530/EJE-18-0608
 34. Pommier R.F., Brennan M.F. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 1992;112(6):963–970.

Поступила 03.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

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

Шмидт Андрей Александрович (Schmidt Andrey A.) — канд. мед. наук, доцент, начальник кафедры и клиники акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9848-4714>
Бескровный Сергей Васильевич (Beskrovnyy Sergey V.) — канд. мед. наук, доцент кафедры и клиники акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, заслуженный врач РФ, <https://orcid.org/0000-0002-4346-9170>

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы запаса, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, <https://orcid.org/0000-0002-8199-5315>

Мельников А.П., Коваль А.А., Богданова Е.В.

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

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

В обзоре представлены данные о частоте тромбоэмболических осложнений при лапароскопическом доступе в гинекологической практике, проводится сравнение с общепринятым лапаротомическим доступом. Обсуждаются способы профилактики тромботических осложнений, дозировки препаратов и длительность их использования. Современные подходы к лечению гинекологических пациенток после эндоскопических вмешательств свидетельствуют о целесообразности использования профилактических мероприятий по предупреждению тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: лапароскопический доступ в гинекологии; тромбоэмболические осложнения; профилактика тромбозов после оперативного лечения.

Для корреспонденции: Мельников А.П., Коваль А.А., Богданова Е.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений при лапароскопических гинекологических операциях. *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):173–177.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-173-177>

Для корреспонденции: Богданова Елизавета Владимировна — e-mail: eliz9225@gmail.com

Melnikov A.P., Koval A.A., Bogdanova E.V.

PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN LAPAROSCOPIC GYNECOLOGICAL SURGERY IN GYNECOLOGY

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

The review presents data on the incidence of thromboembolic complications with laparoscopic access in gynecological practice and compares it to the conventional laparoscopic surgery. Methods for the prevention of thrombotic complications, dosages of medications and the duration of their use are discussed. Modern approaches to the treatment of gynecological patients after endoscopic interventions indicate the advisability of using preventive measures to decrease thromboembolic complications.

Key words: laparoscopic access in gynecology; thromboembolic complications; prevention of thrombosis after surgical treatment.

For citation: Melnikov A.P., Koval A.A., Bogdanova E.V. Prevention of thromboembolic complications in laparoscopic surgery in gynecology. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):173–177. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-173-177>

For correspondence: Elizaveta V. Bogdanova — e-mail: eliz9225@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28.03.2022

В последние годы, в эпоху совершенствования хирургической технологии и оборудования, тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей по-прежнему остается одним из частых осложнений после гинекологических операций [1]. Риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) после проведения лапароскопических операций в гинекологии составляет 1–2%, независимо от того, выполнена ли операция по поводу доброкачественного или злокачественного заболевания. ТЭО является наиболее распространенной предотвратимой причиной внутрибольничной гибели пациенток [2]. Однако многие хирурги не проводят профилактику ТЭО ни во время, ни после оперативных вмешательств [3]. Около половины женщин, подвергающихся лапароскопическим операциям, не получают никакой профилактики ТЭО [4].

По сравнению с традиционной лапаротомией, гинекологическая лапароскопическая операция оказывает меньшее повреждающее действие на организм, послеоперационное восстановление происходит быстрее, а пациентки теряют меньшее количество крови. [5]. Прорыв

в компьютерных технологиях, видеотехнике и разработка нового современного инструментария позволили хирургам регулярно выполнять ряд процедур эндоскопическим способом, а не открытым доступом. Эти инновации способствовали уменьшению шрамов, меньшему образованию спаек, меньшему количеству осложнений и, что наиболее важно, лучшим исходам операций. Однако риск ТЭО после лапароскопических операций не ниже, чем при традиционной гинекологической хирургии [6]. Также при лапароскопическом доступе возможно вскрытие кист и попадание содержимого в брюшную полость, что может приводить к поступлению в брюшную полость инфекционных агентов и тромбопластических материалов [7].

ТЭО происходит чаще при лапаротомической гистерэктомии по сравнению с лапароскопическим и влагалищным доступом [8]; при этом возраст и индекс массы тела не влияет на частоту подобных осложнений [9]. Наличие злокачественных новообразований у пациенток (ЗНО) повышает риск возникновения ТЭО в хирургической гинекологии [10].

Профилактика ТЭО при лапароскопической хирургии

Лапароскопическая хирургия имеет специфические отличительные черты от открытой хирургии, которые заключаются в проведении манипуляции под общей анестезией с искусственной вентиляцией легких, необходимостью инсуффляции газа в брюшную полость, особым положением пациентки (положение Тренделенбурга), широким использованием электрохирургических приборов, включая коагуляторы. Минимальные инвазивные лапароскопические операции являются наиболее частыми видами хирургического вмешательства [11]. Они достоверно связаны с меньшими рисками ТЭО у пациенток по сравнению с открытой операцией [12], при этом вопросы профилактики ТЭО является актуальными даже у пациенток с минимальным инвазивным вмешательством [2].

Для оценки рисков развития венозных тромбозов после оперативного лечения J.A. Carpinі и соавт. была представлена шкала, которая включала в себя 20 показателей [13].

Ниже представлена последняя версия шкалы Каприни, опубликованная в 2013 г., которая используется при всех видах и типах хирургических операций (табл. 1).

После подсчета всех рисков пациентка может быть отнесена в соответствующую группу. Риск: очень низкий (0–1 балл), низкий (1–2 балла), умеренный (3–4 балла) и высокий (5 и более баллов). Однако недостатком шкалы Каприни является то, что она не учитывает вид доступа при хирургическом вмешательстве [14].

В зависимости от группы риска подбирается подходящий тип профилактики. Всего выделяют 3 вида профилактики ТЭО: механическую (перемежающаяся компрессия нижних конечностей), фармакологическую

и комбинированную (смешанную). При подборе оптимальной профилактики необходимо учитывать также специфические для гинекологии предоперационные факторы риска ТЭО: большой размер миомы (> 20 нед.), тромбоцитоз, отеки ног, анемию и гидроуретер [2].

Наиболее частым видом механической профилактики ТЭО является использование перемежающейся компрессии нижних конечностей (ПНК) — 76% [15]. ПНК обычно начинается с момента операции и продолжается весь период нахождения пациентки в стационаре [16]. Однако максимальная ее продолжительность может составлять от 2 до 4 нед. [17]. Так, по данным Rahn и соавт., вариантами профилактики являлись следующие: механическая профилактика — 49%, использование антикоагулянтов (фармакологическая профилактика) — 12%, а в 39% случаев профилактика не проводилась. [18].

Пациентки, перенесшие операции по поводу гинекологических злокачественных новообразований, подвержены высокому риску ТЭО из-за массы опухоли, сдавливающей основные тазовые вены; повреждения эндотелиальных клеток во время диссекции тазовых лимфатических узлов, длительных хирургических вмешательств, тромботической химиотерапии, высокой массы тела (индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м²), возраста (старше 60 лет) [19]. Для таких женщин одной только механической профилактики ТЭО будет недостаточно.

Так, по данным J. Ritch и соавт., в когорте из 60 013 женщин, которым были выполнены лапароскопические операции, отмечен умеренно высокий риск ТЭО — 579 (1%) [20]. Частота ТЭО при доброкачественных процессах составила 0,2%; при злокачественных была выше и составляла 1,1% [21]. Наличие злокачественной опухоли увеличивает риск ТЭО среди пациентов, подвергшихся лапароскопическим операциям, в 12–14 раз [22].

Таблица 1

Шкала Каприни 2013 г. [13]

1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
Возраст 41–60 лет	Возраст 61–74 года	Возраст старше 75 лет	Инсульт (давностью до 1 мес.)
Отек нижних конечностей	Артроскопическая хирургия	Личный анамнез ВТЭО	Множественная травма (давностью до 1 мес.)
Варикозно расширенные вены	Злокачественное новообразование	Семейный анамнез ВТЭО	(давностью до 1 мес.)
Индекс массы тела более 25 кг/м ²	Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин)	Мутация типа Лейден	Эндопротезирование крупных суставов
Малое хирургическое вмешательство	Постельный режим более 72 ч	Мутация протромбина 20210А	Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес.)
Сепсис (давностью до 1 мес.)	Имобилизация конечности (давностью до 1 мес.)	Гипергомоцистеинемия	Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес.)
Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью до 1 мес.)	Катетеризация центральных вен	Гепарининдуцированная тромбоцитопения	
Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия	Большая хирургия (длительностью более 45 мин)	Повышенный уровень антител к кардиолипину	
Беременность и послеродовой период (до 1 мес.)		Волчаночный антикоагулянт	
В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥ 3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития			
Острый инфаркт миокарда			
Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес.)			
Постельный режим у нехирургического пациента			
Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе			
Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес. в анамнезе			
Хроническая обструктивная болезнь легких			

Примечание. ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения.

S. Sandadi и соавт. сообщают о частоте ТЭО и их профилактике у пациенток с проведенными эндоскопическими операциями по поводу рака эндометрия: у 22% проводилась фармакологическая профилактика и применялась механическая профилактика во время пребывания в стационаре. У 7 пациенток (1%) были клинические проявления ТЭО [23]. Для данной категории женщин факторами риска ТЭО являлись продолжительность операции и возраст, но не масса тела [24].

Актуален также вопрос тромбопрофилактики у группы пациенток, которым выполняются операции на органах малого таза по поводу генитального пролапса. По данным M. Mueller и соавт., ТЭО наблюдалась в 0,1–0,3% случаев реконструктивных операций на тазовом дне и 0,3% — при сочетании гинекологических операций с другими видами хирургических вмешательств. Структура ТЭО включала тромбоз глубоких вен — 38%; легочную эмболию — 40%; сочетание патологии — 9% [25].

Более 20 лет низкомолекулярные гепарины (НМГ) доминируют в фармакологической профилактике послеоперационной венозной тромбоэмболии. Показаниями к медикаментозной профилактике ТЭО, по мнению D. Clarke-Pearson и соавт., являются средняя или высокая степень сложности оперативного вмешательства, злокачественный характер заболевания, наличие ожирения, сопутствующая экстрагенитальная патология и пожилой возраст пациенток [26]. Исследования показали, что длительная тромбопрофилактика (28–45 дней) НМГ может снизить риск ТЭО у пациентов с высоким риском их возникновения [27]. Показаниями для продления профилактики являются ИМТ > 40 кг/м², длительность операции более 180 мин и оценка по шкале Каприни 5–6 баллов, высокая степень злокачественности (3–4-я стадия онкологического заболевания) либо оценка, равная или более 7 баллов по модифицированной шкале Каприни, [13]. Продленной методикой называют проведение профилактики ТЭО от момента дооперационной инъекции и момента выписки или в течение 5 дней после операции. По данным M. Einstein и соавт., методика продленной компрессии ног по сравнению с использованием низкомолекулярных гепаринов для профилактики ТЭО у пациенток с обширными вмешательствами по поводу гинекологического рака была одинаково эффективна [28].

По данным D. Rahn и соавт., использование нефракционированного гепарина перед операцией приводило к увеличению интраоперационной кровопотери на 150 мл [18]. Профилактическое назначение гепаринов менее чем за 2 ч до вмешательства связано с увеличением частоты кровотечений [16]. Использование в качестве профилактики ТЭО НМГ (дельтапарин 5000 ЕД за 2 ч до операции) связано с достоверным увеличением интраоперационных трансфузий, формированием гематом [29]. Профилактическое назначение антикоагулянтов должно быть обоснованным и не приводить к увеличению риска геморрагических осложнений в интра- и послеоперационном периоде.

Использование нефракционированного гепарина у пациенток с выявленными ЗНО, относящихся к высоко-

му риску ТЭО, связано с достоверным снижением частоты ТЭО при 3-кратном использовании препарата без увеличения частоты кровотечений по сравнению с группой, где профилактика гепарином не проводилась [30]. Не подтвердились данные о более целесообразном использовании НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином [18]. Прямой оральный антикоагулянт апиксабан рассматривается в качестве разумной альтернативы применения препаратов НМГ [31]. Использование компрессионного переменного давления и нефракционированного гепарина у пациенток с обширными операциями при гинекологическом раке позволило снизить ТЭО с 6,5% до 1,9% без увеличения частоты кровотечений в группе с двойной профилактикой (механической и медикаментозной). У пациенток со злокачественными новообразованиями продленная профилактика НМГ способствует снижению частоты венозных тромбоэмболий [28].

На сегодняшний день комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются эффективным средством контрацепции для миллионов женщин во всем мире. Однако при приеме КОК уровни прокоагулянтных факторов повышаются, а уровни антикоагулянтных факторов снижаются. Нет данных, позволяющих предположить, что прекращение гормональной терапии до операции снижает риск послеоперационных ТЭО у женщин, перенесших лапароскопические вмешательства при доброкачественных новообразованиях [32]. M. Gomes и соавт. (2004) не считает использование КОК основанием для необходимости проведения профилактики ТЭО [32]. У здоровых женщин моложе 40 лет при длительности вмешательства менее 30 мин гормональное лечение препаратами, содержащими более 35 мкг этинилэстрадиола, и использование гестагенов 2-го поколения характеризуется наименьшим риском ТЭО. Назначение заместительной гормональной терапии после выписки расценивается как безопасная и не требующая профилактики опция. Наилучшие результаты были достигнуты при трансдермальном использовании гормональных препаратов. Таким пациенткам профилактика рекомендуется только в виде ПКНК в течение всей операции.

Тромбофилия напрямую связана с повышенным риском ТЭО, поэтому подход к профилактике имеет свои особенности. По данным S. Guntupalli и соавт., профилактика ТЭО заключается в следующем: пациентки с установленной тромбофилией или эпизоде тромбоэмболии в анамнезе, наличием ЗНО получают 5000 ЕД НМГ за 2 ч до операции и через 6 ч после операции соответственно дважды в день [31]. Длительность профилактики составляет 28 дней. Чаще всего профилактику лекарственными средствами используют в комбинации с механической компрессией нижних конечностей. Альтернативная схема профилактики в группе пациенток с тромбофилией заключается в следующем: назначаются эноксапарин натрия в дозе 40 мг подкожно за 2–4 ч до операции и далее ежедневно. Продолжительность лечения составляет 28 дней [33].

Повышение качества диагностики ТЭО позволяет избежать грозных последствий. При клинической сим-

птоматике ТЭО объективными методами верификации являются доплеровское дуплексное сканирование, ретроградная венография, магнитно-резонансная томография, легочная ангиография с использованием компьютерного томографа [34].

Дооперационными факторами риска ТЭО в гинекологической и лапароскопической хирургии являются наличие анемии и проведение операции в момент кровотечения [35]. В гинекологической хирургии оптимальным уровнем гемоглобина считается 120 г/л и выше [11]. По данным Т. Yang и соавт., для населения Китая факторами риска ТЭО являются массивное кровотечение, необходимость переливания крови, длительная иммобилизация, возраст старше 60 лет, наличие тромбоза в анамнезе, ИМТ более 28 кг/м², наличие ТЭО в анамнезе, длительность операции более 3 ч, злокачественность опухоли [36].

Заключение

Рекомендации по профилактике ТЭО при лапаротомии в гинекологии не подходят для лапароскопических гинекологических методик.

Вопрос о необходимости профилактики ТЭО при реконструктивных тазовых операциях целесообразно рассматривать при сочетаниях с другими хирургическими процедурами.

Для снижения риска ТЭО следует адекватно оценить дооперационный риск, быстро и качественно с минимальной кровопотерей провести операцию, максимально быстро активизировать пациентку, при необходимости применить механическую (перемежающуюся) компрессию ног или фармакологическую профилактику на оптимальный срок до 28 дней. Безусловными факторами, при которых необходимо решить вопрос о медикаментозной профилактике ТЭО, являются продолжительность операции более 180 мин, наличие рака, ИМТ более 35 кг/м², ТЭО в анамнезе, тромбофилии и/или экстрагенитальной патологии (инсульта, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой недостаточности, дыхательной недостаточности, сосудистых осложнений при сахарном диабете). Факторами риска ТЭО до операции являются анемия и выполнение процедуры во время кровотечения.

Обоснованные рекомендации по профилактике ТЭО в дальнейшем помогут снизить риск и частоту этих осложнений у пациенток, получавших тромбопрофилактику, а также избежать необоснованного ее назначения у пациентов низкой группы риска.

Послеоперационная профилактика должна рассчитываться исходя из оперативного доступа и наличия ЗНО у пациентки.

Решить вопрос о необходимости назначения и продолжения профилактики у конкретной пациентки возможно при использовании современных лабораторных аппаратных методик исследования состояния гемокоагуляции, если показатели превышают уровень в 1,5 медианы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ore A.S., Shear M.A., Liu F.W., Dalrymple J.L., Awtrey C.S., Garrett L., Stack-Dunnbier H., Hacker M.R., Esselen K.M. Adoption of enhanced recovery after laparotomy in gynecologic oncology. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2020;30(1):122–127. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000848
- Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6):381S–453S. DOI: 10.1378/chest.08-0656. PMID: 18574271
- Worley M.J. Jr., Rauh-Hain J.A., Sandberg E.M., Muto M.G. Venous thromboembolism prophylaxis for laparoscopic surgery: a survey of members of the Society of Gynecologic Oncology. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2013;1:208–15.
- Nick A.M., Schmeler K.M., Frumovitz M.M., Soliman P.T., Spanuth W.A., Burzawa J.K., Coleman R.L., Wei C., Dos Reis R., Ramirez P.T. Risk of thromboembolic disease in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *Obstet. Gynecol.* 2010;116(4):956–961.
- Vedantham S. Using it wisely: catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e6–e7. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30205-4
- Chong W., Bui A.H., Menhaji K. Incidence and risk factors for venous thromboembolism events after different routes of pelvic organ prolapse repairs. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(2):268e261–268e226. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.020
- Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:2189–2204.
- Diaz E.S., Walts A.E., Karlan B.Y., Walsh C.S. Venous thromboembolism during primary treatment of ovarian clear cell carcinoma is associated with decreased survival. *Gynecol. Oncol.* 2013;131(3):541–5.
- Moulder J.K., Moore K.J., Strassle P.D., Louie M. Effect of length of surgery on the incidence of venous thromboembolism after benign hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(4):364.e1–364.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.007. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33039394
- Ramirez P.T., Nick A.M., Frumovitz M., Schmeler K.M. Venous thromboembolic events in minimally invasive gynecologic surgery. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013;20:6:766–9.
- Stone R., Carey E., Fader A.N., Fitzgerald J., Hammons L., Nensi A., Park A.J., Ricci S., Rosenfield R., Scheib S., Weston E. Enhanced Recovery and Surgical Optimization Protocol for Minimally Invasive Gynecologic Surgery: An AAGL White Paper. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021;28(2):179–203. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.08.006. PMID: 32827721
- Barber E.L., Gehrig P.A., Clarke-Pearson D.L. Venous Thromboembolism in Minimally Invasive Compared With Open Hysterectomy for Endometrial Cancer. *Obstet. Gynecol.* 2016;128(1):121–126. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001492. PMID: 27275805; PMCID: PMC4917445
- Caprini J.A., Arcelus J.I., Hasty J.H., Tamhane A.C., Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin. Thromb. Hemost.* 1991;17(3):304–12. PMID: 1754886
- Jorgensen E.M., Li A., Modest A.M., Leung K., Moore Simas T.A., Hur H.C. Incidence of Venous Thromboembolism After Different Modes of Gynecologic Surgery. *Obstet. Gynecol.* 2018;132:5:1275–1284.
- Horlander K.T., Mannino D.M., Leeper K.V. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(14):1711–7. DOI: 10.1001/archinte.163.14.1711. PMID: 12885687
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet. Gynecol.* 2007;110(2Pt1):429–40. DOI: 10.1097/01.AOG.0000263919.23437.15. Erratum in: *Obstet. Gynecol.* 2016;127(1):166. PMID: 17666620
- Streiff M.B., Bockenstedt P.L., Cataland S.R., Chesney C., Eby C., Fanikos J., Fogerty A.E., Gao S., Goldhaber S.Z., Hassoun H.,

- Hendrie P., Holmstrom B., Kuderer N., Lee J.T., Millenson M.M., Neff A.T., Ortel T.L., Siddiqi T., Smith J.L., Yee G.C., Zakariya A., McMillian N., Naganuma M. National comprehensive cancer network. Venous thromboembolic disease. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013;11(11):1402–29.
18. Rahn D.D., Mamik M.M., Sanses T.V.D., Matteson K.A., Aschkenazi S.O., Washington B.B., Steinberg A.C., Harvie H.S., Lukban J.C., Uhlig K., Balk E.M., Sung V.W. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2011;118(5):1111–1125. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318232a394. PMID: 22015880
19. Barber E.L., Gehrig P.A., Clarke-Pearson D.L. Venous Thromboembolism in Minimally Invasive Compared With Open Hysterectomy for Endometrial Cancer. *Obstet. Gynecol.* 2016;128(1):121–126. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001492. PMID: 27275805; PMCID: PMC4917445
20. Ritch J.M.B., Kim J.H., Lewin S.N., Burke W.M., Sun X., Herzog T.J., Wright J.D. Venous thromboembolism and use of prophylaxis among women undergoing laparoscopic hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 2011;117(6):1367–1374. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821bdd16. PMID: 21606747
21. Ohashi Y., Ikeda M., Kunitoh H., Sasako M., Okusaka T., Mukai H., Fujiwara K., Nakamura M., Oba M.S., Kimura T., Ibusuki K., Sakon M. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2020;50(11):1246–1253. DOI: 10.1093/jjco/hyaa112. Erratum in: *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2020;50(11):1346. PMID: 32715307; PMCID: PMC7579341
22. Ritch J.M., Kim J.H., Lewin S.N. et al. Venous thromboembolism and use of prophylaxis among women undergoing laparoscopic hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 2011;117:1367–74.
23. Sandadi S., Lee S., Walter A., Gardner G.J., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Brown C.L., Jewell E., Parameswaran R., Barakat R.R., Leitao M.M. Jr. Incidence of venous thromboembolism after minimally invasive surgery in patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2012;120(5):1077–83. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826c31fb. PMID: 23090525
24. Nick A.M., Schmeler K.M., Frumovitz M.M. et al. Risk of thromboembolic disease in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *Obstet. Gynecol.* 2010;116:956–61.
25. Mueller M.G., Pilecki M.A., Catanzarite T. et al. Venous thromboembolism in reconstructive pelvic surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;211(552):1–6.
26. Clarke-Pearson D.L., DeLong E.R., Synan I.S. et al. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. *Obstet. Gynecol.* 1987;69:146Y150.
27. Barber E.L., Gehrig P.A., Clarke-Pearson D.L. Venous Thromboembolism in Minimally Invasive Compared With Open Hysterectomy for Endometrial Cancer. *Obstet. Gynecol.* 2016;128(1):121–126. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001492. PMID: 27275805; PMCID: PMC4917445
28. Einstein M.H., Kushner D.M., Connor J.P., Bohl A.A., Best T.J., Evans M.D. et al. A protocol of dual prophylaxis for venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer patients. *Obstet. Gynecol.* 2008;112:1091–7.
29. Hansen C.T., Kehlet H., Moller C., Morch L. et al. Timing of heparin prophylaxis and bleeding complications in hysterectomy: a nationwide prospective cohort study of 9,949 Danish women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008;87:1039–47.
30. Borstad E., Urdal K., Handeland G., Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in gynecological surgery. II: Reduced dose of low molecular weight heparin. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1992;71:471–5.
31. Guntupalli S.R., Brennecke A., Behbakht K. et al. Safety and efficacy of Apixaban vs enoxaparin for preventing postoperative venous thromboembolism in women undergoing surgery for gynecologic malignant neoplasm: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2020;3:e207410.
32. Gomes M.P., Deitcher S.R. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:1965–1976
33. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:496–520.
34. Clarke-Pearson D.L., Synan I.S., Dodge R., Soper J.T., Berchuck A., Coleman R.E. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993;168:1146–53; discussion 1153–4.
35. Cusimano M.C., Simpson A.N., Dossa F., Liani V., Kaur Y., Acuna S.A., Robertson D., Satkunarathnam A., Bernardini M.Q., Ferguson S.E., Baxter N.N. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;221(5):410–428.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.004. Epub 2019 May 10. PMID: 31082383
36. Yang T., Tian S., Wang Y., Zhao J., Pei M., Zhao M., Wang L., Guo Y., Yang X. Evaluation of Risk Factors for Venous Thromboembolism in Patients Who Underwent Gynecological Surgery and Validation of a Fast-Rating Assessment Table. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:8814–8819. DOI: 10.12659/MSM.920198. PMID: 31751319; PMCID: PMC6882298

Поступила 28.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Мельников Андрей Павлович (Melnikov Andrei P.), <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Коваль Алексей Александрович (Koval Aleksei A.), <https://orcid.org/0000-0002-6347-6140>

Богданова Елизавета Владимировна (Bogdanova Elizaveta V.), <https://orcid.org/0000-0003-2768-2550>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Масленникова О.М.¹, Ардашев В.Н.¹, Новиков Е.М.¹, Степанов М.М.¹, Стеблецов С.В.¹,
Кириллова Т.Б.¹, Тарабарина Н.Б.¹, Перец Е.М.¹, Фурсов А.Н.²

ОЦЕНКА ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ И АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

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

²ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105094, Москва, Россия

По состоянию на февраль 2022 г. существует несколько валидированных шкал предтестовой вероятности ишемической болезни сердца (ИБС), представленных в клинических рекомендациях разных кардиологических сообществ (шкалы G.A. Diamond и J.S. Forrester; Duke, ESC 2019). Несмотря на их разнообразие, в них отсутствуют четкие количественные критерии и основываются они на субъективной оценке болевого синдрома, описываемого пациентом, его поле и возрасте. Целью данного исследования стала оценка возможностей вариабельности сердечного ритма и дисперсионного картирования ЭКГ для предтестовой оценки вероятности ИБС. Нами проведено обследование 81 пациента (средний возраст $61,48 \pm 13,00$ года) с подозрением на ИБС. Всем пациентам проведена пятиминутная запись ЭКГ с построением дисперсионного картирования ЭКГ и оценкой вариабельности сердечного ритма. Каждому исследуемому выполнена коронарография (в течение 12 мес. до или после нагрузочной пробы) для верификации поражения коронарного русла. При анализе сопоставления результатов коронарографии и дисперсионного картирования ЭКГ сформированы и изучены 3 группы пациентов: группа А — стенозирование коронарных артерий более 50% ($n = 18$), В — стенозирование коронарных артерий менее 50% ($n = 16$) и С — без поражения коронарных артерий ($n = 21$). Отмечено, что чем выраженнее стеноз коронарных артерий, тем выше индекс микроальтераций «Миокард» и Т-альтернация миокарда, ниже функциональный резерв миокарда. Учитывая, что для выполнения дисперсионного картирования ЭКГ требуется непродолжительная (тридцатисекундная) запись ЭКГ высокого разрешения, данный метод может быть использован в качестве скрининга для отбора пациентов высокого риска ИБС и проведения нагрузочной пробы. Нами предложено направлять пациентов на нагрузочную пробу при наличии двух из трех признаков: индекс микроальтерации «Миокард» (ИММ) $\geq 22\%$, функциональный резерв $\leq 70\%$, Т-альтернация $\geq 18\%$ (AUC ROC равен 0,718). Повысить чувствительность и специфичность представленного метода можно с помощью добавления в формулу показателей из анализа вариабельности сердечного ритма (частоты сердечных сокращений, HF, LF) и возраста пациента (AUC ROC равен 0,929).

Ключевые слова: ЭКГ; дисперсионное картирование; вариабельность сердечного ритма; предтестовая вероятность; ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Масленникова О.М., Ардашев В.Н., Новиков Е.М., Степанов М.М., Стеблецов С.В., Кириллова Т.Б., Тарабарина Н.Б., Перец Е.М., Фурсов А.Н. Оценка предтестовой вероятности ишемической болезни сердца по данным дисперсионного картирования электрокардиограммы и анализа вариабельности сердечного ритма. *Клиническая медицина*. 2022;100(4-5):178–184. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-178-184>

Для корреспонденции: Новиков Егор Михайлович — e-mail: dr.enovikov@gmail.com

Maslennikova O.M.¹, Ardashev V.N.¹, Novikov E.M.¹, Stepanov M.M.¹, Stebletsov S.V.¹, Kirillova T.B.¹,
Tarabarina N.B.¹, Perets E.M.¹, Fursov A.N.²

ASSESSMENT OF THE PRE-TEST PROBABILITY OF ISCHEMIC HEART DISEASE ACCORDING TO THE DATA OF DISPERSION MAPPING OF AN ELECTROCARDIOGRAM AND ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY

¹Clinical Hospital No. 1 (Volynskaya) of the Administration of the President of the Russian Federation, 121352, Moscow, Russia

²Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, 105094, Moscow, Russia

February 2022 est., there were several validated ischemic heart disease (IND) pretest probability scales presented in the clinical guidelines of various cardiology communities (G.A. Diamond and J.S. Forrester; Duke, ESC 2019 scales). Despite their diversity, they lacked clear quantitative criteria and were based on a subjective assessment of the pain syndrome described by a patient, their gender and age. The purpose of this study was to investigate the possibilities of heart rate variability and ECG dispersion mapping for pre-test assessment of the probability of coronary artery disease. We studied 81 patients (mean age 61.48 ± 13.00 years) with suspected CAD. All patients underwent a five-minute ECG recording with the construction of ECG dispersion mapping and assessment of heart rate variability. Each subject underwent coronary angiography (within 12 months before or after the stress test) to verify the damage to the coronary bed. When analyzing the comparison of the results of coronary angiography and dispersion ECG mapping, 3 groups of patients were formed and studied: group A (coronary artery stenosis more than 50%, $n = 18$), B (coronary artery stenosis less than 50%, $n = 16$) and C (without coronary artery disease, $n = 21$). It was noted that the more pronounced the stenosis of the coronary arteries, the higher the index of microalterations "Myocardium" and T-alternation of the myocardium, and the lower the functional reserve of the myocardium. Considering

that a short (thirty second) high-resolution ECG recording is required to perform dispersion ECG mapping, this method can be used as a screening for the selection of patients at high risk of coronary heart disease and exercise testing. We suggest that patients should be referred for exercise testing if two of the three criteria are present: BMI $\geq 22\%$, Functional reserve $\leq 70\%$, T-alternation $\geq 18\%$ (AUC ROC is 0.718). The sensitivity and specificity of the presented method can be increased by adding indicators from the analysis of heart rate variability (heart rate, HF, LF) and patient's age (AUC ROC is 0.929) to the formula.

Key words: *electrocardiogram; dispersion mapping; heart rate variability; pre-test probability; ischemic heart disease.*

For citation: Maslennikova O.M., Ardashev V.N., Novikov E.M., Stepanov M.M., Stebletsov S.V., Kirillova T.B., Tarabarina N.B., Perets E.M., Fursov A.N. Assessment of the pre-test probability of ischemic heart disease according to the data of dispersion mapping of an electrocardiogram and analysis of heart rate variability. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):178–184.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-178-184>

For correspondence: Egor M. Novikov — e-mail: dr.enovikov@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18.02.2022

История создания шкал для оценки предтестовой вероятности ишемической болезни сердца (ИБС) начинается в 1979 г., когда американские врачи G.A. Diamond и J.S. Forrester, изучив результаты коронарографий у 4952 пациентов и сопоставив их с клиническими данными, предложили шкалу предтестовой вероятности ИБС для пациентов от 30 до 69 лет в зависимости от их пола, возраста и характера болевого синдрома.

В 1981 г. в исследовании CASS, проходившем под руководством B.R. Chaitman с соавт., модель предтестовой вероятности ИБС получила подтверждение на 8157 пациентах с выполненной коронарографией. Полученная модель вероятностной оценки ИБС имеет широкое распространение в США и многих других странах. Она используется в актуальных клинических рекомендациях American Heart Association (AHA) ведения пациентов с хронической ИБС 2012 г. [1]. Главными ее недостатками являются поверхностный и вероятностный подход, отсутствие четких количественных критериев. В частности, вероятность ИБС у женщины 39 лет с типичной картиной стенокардии напряжения составляет 26%, а в 40 лет у той же пациентки эта вероятность составит 55%. Вторым недостатком является ограничение в возрасте: она не рассчитана для людей старше 69 лет.

В 2011 г. T.S. Genders с соавт. модифицировали шкалу G.A. Diamond и J.S. Forrester, произведя перерасчет процента вероятности ИБС для различных возрастов в зависимости от пола и болевого синдрома. Основное отличие от предыдущей шкалы — это расчет вероятности ИБС для пациентов старших возрастных групп. Данная модификация получила название CAD Consortium или modified/updated Diamond–Forrester шкала (UDF). В 2013 г. Европейское общество кардиологов утвердило данную модель для отбора пациентов на проведение нагрузочной пробы [2].

Необходимо отметить, что данные шкалы не учитывают наличие отягощающих факторов рисков ИБС. Одной из попыток создания шкалы предтестовой вероятности ИБС с учетом их наличия стала работа D.B. Pryor с соавт. в 1993 г. на основе базы данных Университета Дюка: (Duke database) — шкала Дюка. Данная шкала разграничивает пациентов низкого и высокого риска ИБС, предлагая для них разные значения предтестовой веро-

ятности наличия заболевания. В национальных клинических рекомендациях 2014 и 2016 гг. по ведению пациентов с болью в грудной клетке Британского кардиологического общества (NICE) предложена и до настоящего времени используется шкала Дюка [3].

Первое крупное исследование неинвазивной диагностики ИБС с помощью компьютерной томографии-ангиографии (КТ-ангиографии) появилось в 2011 г. в исследовании CONFIRM, в котором были изучено 14 048 пациентов с подозрением на ИБС. Именно в CONFIRM обосновано применение такого параметра, как «кальциевый индекс». В 2015 г. были опубликованы результаты исследования SCOT-HEART, в котором продемонстрирована высокая отрицательная предсказательная способность КТ-ангиографии: при отсутствии гемодинамически значимых стенозов (более 50% от просвета сосуда) коронарных артерий вероятность обструктивного поражения венечных артерий близка к нулю. С учетом данного факта КТ-ангиография стала методом исключения стенозирующего поражения коронарных артерий, выполняемым преимущественно пациентам низкого риска ИБС [4, 5].

В дальнейшем кардиологи разных стран неоднократно поднимали вопрос о завышении предтестовой вероятности утвержденных ESC и AHA шкал. Это привело к проведению T.S. Genders с соавт. исследования на 5 677 пациентах предтестовой вероятности ИБС и модификации шкалы CAD Consortium за счет внедрения дополнительных групп параметров. Шкала CAD Clinical включает такие факторы риска, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, стаж курения и дислипидемия. Шкала CAD Extended помимо факторов риска дополнительно включает в себя показатель коронарного индекса [6–9].

В 2019 г. вышли в свет обновленные клинические рекомендации ведения пациентов с хронической ИБС от Европейского общества кардиологов, в котором представлена новая шкала предтестовой вероятности ИБС (табл. 1), основанная на метаанализе результатов исследований PROMISE и CONFIRM [10–12].

Значение в таблице отражает процент вероятности ИБС.

1. Предтестовая вероятность < 5% — нагрузочная проба не показана.

Таблица 1

Оценка вероятности наличия ИБС до выполнения тестов (ESC, 2019)

Возраст	Стенокардия типичная, %		Стенокардия атипичная, %		Неангинозная боль, %		Одышка при нагрузке, %	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
30–39 лет	3	5	4	3	1	1	0	3
40–49 лет	22	10	10	6	3	2	12	3
50–59 лет	32	13	17	6	11	3	20	9
60–69 лет	44	16	26	11	22	6	27	14
≥ 70 лет	52	27	34	19	24	10	32	12

2. Предтестовая вероятность 5–15% — нагрузочная проба может обсуждаться после оценки общей клинической вероятности ИБС.

3. Предтестовая вероятность > 15% — проведение нагрузочных проб наиболее эффективно.

Невзирая на повышение достоверности предтестовой вероятности ИБС по шкале ESC от 2019 г., в реальной практике врачи сталкиваются с недооценкой состояния больных, что может быть связано с отсутствием четких количественных методов оценки риска ИБС, а также с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в странах СНГ [13, 14].

Имеются литературные данные о возможности оценки нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы, характера и степени нарушений электрофизиологических свойств разных отделов миокарда с помощью анализа вариабельности сердечного ритма и дисперсионного картирования ЭКГ [15–17].

Поиск простого воспроизводимого количественного метода оценки предтестовой вероятности ИБС в настоящий момент остается актуальной задачей в кардиологии.

Целью данного исследования стала оценка возможностей вариабельности сердечного ритма и дисперсионного картирования ЭКГ для предтестовой оценки вероятности ИБС.

Задачами исследования было:

1. Определить критерии отбора пациентов для выполнения нагрузочной пробы по данным тридцатисекундной записи дисперсионного картирования ЭКГ.

2. Определить критерии отбора пациентов для выполнения нагрузочной пробы по данным пятиминутной записи дисперсионного картирования ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи нами обследован 81 пациент с подозрением на ИБС. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Исследуемая группа включала 55 мужчин и 26 женщин. Из них 24 (47,8%) человека были в возрасте до 50 лет, у 45 (33,4%) — возраст 51–70 лет, 12 (18,8%) — старше 70 лет. Средний возраст пациентов составил $61,48 \pm 13,00$ года. Все пациенты различного телосложения. Индекс массы тела составил от 19,49 до 35,78 кг/м², в среднем — $28,38 \pm 4,20$ кг/м².

Абсолютное большинство (82,7%) пациентов имели гипертоническую болезнь, у части (9,8%) — сахарный диабет 2-го типа. Инфаркт миокарда перенесли 12,3% пациентов, стентирование коронарных артерий было у 43%. Средний уровень липопротеинов низкой плотности составил $3,06 \pm 1,1$ ммоль/л.

Всем пациентам выполнена пятиминутная запись ЭКГ с построением дисперсионного картирования ЭКГ и оценкой вариабельности сердечного ритма. В качестве метода верификации наличия гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий использовалась коронарография (в течение 12 мес. до или после нагрузочной пробы). Данные коронарографии представлены в табл. 3.

Результаты и обсуждение

При анализе сопоставления результатов коронарографии и дисперсионного картирования ЭКГ (тридцатисекундная запись ЭКГ высокого разрешения до пробы) отдельно изучены три подгруппы пациентов с выделением подгрупп А (стенозирование коронарных артерий более 50%), В (стенозирование коронарных артерий менее 50%) и С (без поражения коронарных артерий), которые представлены в табл. 4.

Таблица 2

Характеристика пациентов

Показатель	Значения
Возраст больных, годы	$61,48 \pm 13,00$
Женщины, %	32,10
Мужчины, %	67,90
Индекс массы тела, кг/м ²	$28,38 \pm 4,20$
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	12,00
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	82,70
Сахарный диабет, %	9,80
Стентирование коронарных артерий, %	43,00
Фракция выброса левого желудочка, %	$59,18 \pm 9,90$
ЧСС по данным ЭКГ покоя, уд/мин	$74,10 \pm 12,40$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,98 \pm 1,10$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$3,06 \pm 1,1$
Гиполипидемическая терапия, %	56,79
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 ²	$79,93 \pm 16,9$

Примечание. ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Таблица 3

Выраженность коронарного атеросклероза в выделенных группах

Показатель	Количество пациентов	%
Отсутствие поражения коронарных артерий	19	23,46
Стенозирование менее 50%	17	20,98
Стеноз более 50%	45	55,56

При сопоставлении полученных данных у подгруппы с наличием гемодинамически значимого стеноза и без него получены результаты, представленные в табл. 5.

На рис. 1 наглядно изображена разница значений показателей индекса микроальтернаций «Миокард» (ИММ), «Функциональный резерв» и «Т-альтернация» в зависимости от наличия у пациента стеноза коронарной артерии более 50% или его отсутствия.

Согласно данным табл. 5 и рис. 1, значения признаков ИММ, «Функциональный резерв», «Т-альтернация» у группы с наличием гемодинамически значимого коронаростеноза (более 50%) достоверно отличаются от пациентов со

стенозами менее 50% и наличием интактных коронарных артерий. Отмечено, что чем выраженнее стенозирование коронарных артерий, тем выше ИММ и Т-альтернация миокарда, ниже функциональный резерв миокарда.

Совокупность полученных данных с учетом достоверных различий между исследуемыми группами позволяет определить количественные критерии наличия ИБС по данным дисперсионного картирования ЭКГ.

Нами выполнен корреляционный и дискриминантный анализ. Для удобства использования данные дисперсионного картирования ЭКГ были зашифрованы: 1 — если ИММ $\geq 22\%$, функциональный резерв $\leq 70\%$, Т-альтернация $\geq 18\%$; 0 — если данным требованиям значения не соответствуют.

На основании данных, представленных в табл. 6, было составлено решающее правило предтестовой вероятности гемодинамически значимого поражения коронарных артерий:

$$y = 0,65x_1 + 2,08x_2 + 0,72x_3 > 2,6, \quad (1)$$

где $y > 2,6$ гемодинамически значимое поражение венечных артерий, x_1 — ИММ более 22%, x_2 — функциональный резерв $\leq 70\%$, x_3 — Т-альтернация $\geq 18\%$.

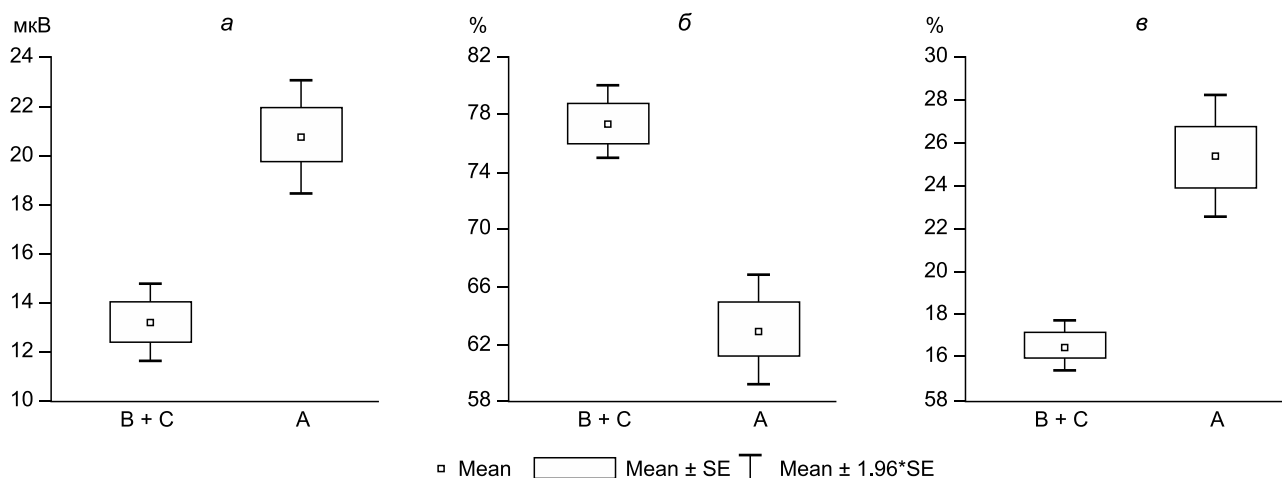


Рис. 1. Индекс «Т-альтернация» (а), индекс «Функциональный резерв» (б) и индекс микроальтернаций «Миокард» (в) подгруппах со стенозом < 50% и без него (В + С) и в группе с наличием коронаростеноза свыше 50% от просвета сосуда (подгруппа А)

Таблица 4

Данные дисперсионного картирования в покое в зависимости от выраженности поражения коронарных артерий, $p < 0,05$

Показатель	Подгруппа А (n = 45)	Подгруппа В (n = 17)	Подгруппа С (n = 19)
Индекс микроальтернаций «Миокард», %	25,37 ± 11,47	17,89 ± 5,69	16,06 ± 4,87
Т-альтернация, %	20,88 ± 9,01	14,23 ± 6,23	12,8 ± 6,41
Функциональный резерв, %	63,09 ± 15,08	75,55 ± 7,80	77,88 ± 11,14

Таблица 5

Сравнение данных у пациентов различных групп

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа В + С	p
Индекс микроальтернаций «Миокард», %	25,37 ± 11,47	16,51 ± 5,11	0,001
Функциональный резерв, %	63,09 ± 15,08	77,40 ± 10,32	0,001
Т-альтернация, %	20,88 ± 9,01	13,23 ± 6,43	0,001

Таблица 6

Определение весовых коэффициентов для показателей дисперсионного картирования в рамках предтестовой вероятности гемодинамически значимого поражения коронарных артерий

Показатель	Весовые коэффициенты дискриминантной функции	
	без значимого стеноза	стеноз более 50%
ИММ > 22% (0, 1)	-0,040	0,618
Индекс «Функциональный резерв» < 70% (0, 1)	-0,016	2,072
Т-альтернация > 18% (0, 1)	1,006	1,720
Константа	-0,692	-1,928

Чувствительность данного подхода составила 56,9%, специфичность — 88,6%, диагностическая эффективность — 74,3% (табл. 7).

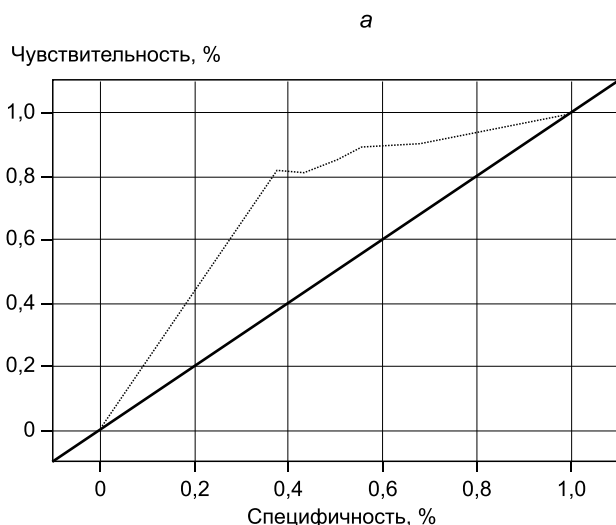
Повысить чувствительность и специфичность представленного метода можно с помощью добавления в формулу возраста и показателей из анализа вариабельности сердечного ритма (частота сердечных сокращений, HF, LF). Показатели ИММ, Т-альтернации, индекса «Функциональный резерв» используются в абсолютных значениях. Данная формула представлена ниже (табл. 8).

На основании данных, представленных в табл. 8, было составлено решающее правило предтестовой вероятности гемодинамически значимого поражения коронарных артерий:

$$y = 0,092x_1 - 0,0867x_2 - 0,0001x_3 + 0,0001x_4 + 0,0498x_5 - 0,0029x_6 + 0,0796x_7 \geq 1,47, \quad (2)$$

где $y > 1,47$ — гемодинамически значимое поражение венечных артерий, x_1 — возраст, лет, x_2 — ЧСС в покое, x_3 — HF, x_4 — LF, x_5 — ИММ, %, x_6 — функциональный резерв, %, x_7 — Т-альтернация, %.

Чувствительность данного подхода составила 83%, специфичность — 82,2%, диагностическая эффективность — 82,6% (табл. 9).

Таблица 7
Чувствительность и специфичность балльной системы оценки предтестовой вероятности

Показатель	Корректный результат, %	Стеноз < 50%, чел.	Стеноз > 50%, чел.
Специфичность	88,608	70	9
Чувствительность	56,923	28	37
Всего	74,306	98	46

Таблица 8

Предтестовая вероятность гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий по данным возраста и ЭКГ высокого разрешения

Показатель	Весовые коэффициенты дискриминантной функции	
	без значимого стеноза	стеноз более 50%
Возраст, годы	0,3128	0,4040
ЧСС в покое	-0,0289	-0,1156
HF	0,0006	0,0005
LF	-0,0004	-0,0003
ИММ «Миокард», %	1,9698	2,0196
Функциональный резерв, %	1,7825	1,7796
Т-альтернация, %	0,2524	0,3320
Константа	94,2972	95,7675

Для каждого уравнения составлена графическая характеристика качества бинарного классификатора (ROC-кривая) в зависимости от доли положительных результатов при наличии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий и доли отрицательных результатов при его отсутствии (рис. 2). На основании полученных результатов была высчитана площадь под ROC-кривой (AUC ROC). Это комплексный индекс, отражающий чувствительность и специфичность непрерывных переменных.

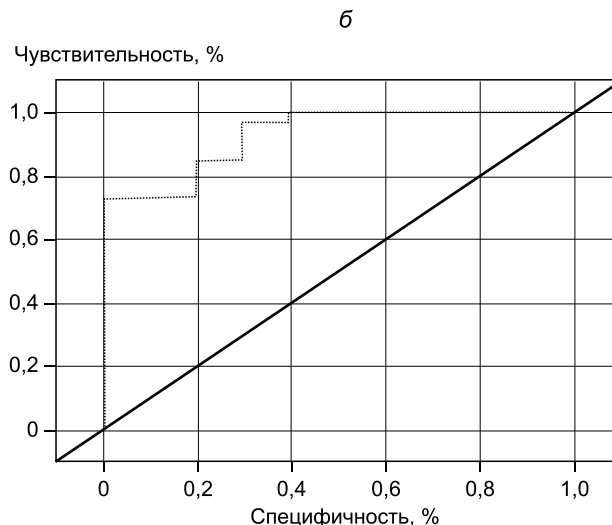


Рис. 2. Кривая ошибок (ROC-кривая) для формулы №1 (а; AUC 0,718) и для формулы 2 (б; AUC 0,929)

Таблица 9

Чувствительность и специфичность оценки предтестовой вероятности гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий по данным возраста и ЭКГ высокого разрешения

Показатель	Корректный результат, %	Стеноз < 50%, чел.	Стеноз > 50%, чел.
Специфичность	82,29	65	14
Чувствительность	83,08	11	54
Всего	82,64	76	68

Заключение

Учитывая, что для выполнения дисперсионного картирования ЭКГ требуется непродолжительная (тридцатисекундная) запись ЭКГ высокого разрешения, данный метод может быть использован в качестве скрининга для отбора пациентов высокого риска ИБС и проведения нагрузочной пробы. Нами предложено направлять пациентов на нагрузочную пробу при наличии 2 из 3 признаков на ЭКГ высокого разрешения в покое: ИММ $\geq 22\%$, функциональный резерв $\leq 70\%$, Т-альтернация $\geq 18\%$.

Повысить чувствительность и специфичность представленного метода можно с помощью добавления в формулу показателей из анализа вариабельности сердечного ритма (частота сердечных сокращений, HF, LF) и возраста пациента (AUC ROC равен 0,929).

Выводы

1. Дисперсионное картирование ЭКГ и анализ вариабельности сердечного ритма могут быть использованы в качестве скрининга для выявления пациентов высокого риска ИБС.

2. Разработано решающее правило предтестовой оценки наличия гемодинамически значимого поражения коронарного русла по данным возраста, дисперсионного картирования ЭКГ и анализа вариабельности сердечного ритма. Чувствительность данного подхода составила 83%, специфичность — 82,2%, диагностическая эффективность — 82,6%.

3. Показатели индекс микроальтернатий «Миокард», Т-альтернация и индекс «Функциональный резерв» являются наиболее значимыми показателями дисперсионного картирования ЭКГ.

4. При сочетании индекса «Функциональный резерв» ниже 70% со значением индекса микроальтернатий «Миокард» выше 22% или значением индекса «Т-альтернация» выше 18% у пациента высокий риск наличия гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, ему рекомендовано выполнение нагрузочной пробы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., Douglas P.S., Fody J.M., Gerber T.S., Hinderliter A.L., King S.B. 3rd, Kligfield P.D., Krumholz H.M., Kwong R.Y.K., Lim M.J., Linderbaum J.A., Mack M.J., Munger M.A., Prager R.J., Sabik J.F., Shaw L.J., Sikkema J.D., Smith S.R. Jr, Smith S.C. Jr, Spertus J.A., Williams S.V., American College of Cardiology Foundation. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097–3137. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83
2. Task Force Members et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart. J.* 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
3. National clinical guideline centre for acute and chronic conditions (UK). Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin (update). Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *London: Royal College of Physicians (UK)*, 2016. PMID: 22420013.
4. Baskaran L., Danad I., Gransar H., Hartaigh B.O., Schulman-Marcus J., Lin F.Y., Pena J.M., Hunter A., Newby D.E., Adamson P.D., Min J.K. A comparison of the updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM history-based risk scores for predicting obstructive coronary artery disease in patients with stable chest pain: the SCOT-HEART coronary CTA cohort. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):1392–1400. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.02.020
5. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383–2391. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60291-4
6. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Денисенко-Канкия Е.И., Тюрин В.П., Сергиенко В.Б. Предтестовая оценка вероятности ишемической болезни сердца. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. Фонд развития современных и цифровых технологий, 2020;3:124–132. [Ansheles A.A., Sergienko I.V., Denisenko-Kankija E.I., Tjurin V.P., Sergienko V.B. Pre-test assessment of the likelihood of coronary heart disease. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. Fond razvitiya sovremennyh i cifrovyyh tehnologii, 2020;3:124–132. (In Russian)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.30.69.023
7. Bittencourt M.S., Hulten E., Polonsky T.S., Hoffman U., Nasir K., Abbasa S., Carli M.D., Blankstein R. European society of cardiology — recommended coronary artery disease consortium pretest probability scores more accurately predict obstructive coronary disease and cardiovascular events than the Diamond and Forrester Score: the partners registry. *Circulation*. 2016;134(3):201–211. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023396
8. Di Carli M.F., Gupta A. Estimating Pre-Test Probability of Coronary Artery Disease: Battle of the Scores in an Evolving CAD Landscape. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2019;12(7):1401–1404. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.04.036
9. Ferreira A.M., Marques H., Tralhao A., Santos M.B., Santos A.R., Cardoso G., Dore H., Carvalho M.S., Madeira S., Machado F.P., Cardim N., Goncalves P.A. Pre-test probability of obstructive coronary stenosis in patients undergoing coronary CT angiography: comparative performance of the modified Diamond-Forrester algorithm versus methods incorporating cardiovascular risk factors. *International Journal of Cardiology*. 2016;222:346–351. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.180
10. Foldyna B., Udelsom J.E., Karady J., Banerji D., Lu M.T., Mayrhofer T., Bittner D.O., Meyersohn N.M., Emami H., Genders T.S.S., Fordyce C.B., Ferencik M., Douglas P.S., Hoffmann U. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(5):574–581. DOI: 10.1093/ehjci/jez182

11. Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Capodanno D., Prescott E., Ballo H., Bax J.J., Wijns W., Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(11):1198–1207. DOI: 10.1093/ehjci/jez054
12. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F, Masip J, Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart. J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
13. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Денисенко-Канкия Е.И., Сергиенко В.Б. Результаты перфузионной однофотонной эмиссионной томографии миокарда и данных коронарографии у пациентов с различной предтестовой вероятностью ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):30–36. [Ansheles A.A., Sergienko I.V., Denisenko-Kankiya E.I., Sergienko V.B. Myocardial perfusion single-photon emission computer tomography and coronary angiography results in patients with different pretest probability of ischemic heart disease. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):30–36. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000549
14. Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):99–105. [Gel'cer B.I., Civanjuk M.M., Shahgel'djan K.I., Rublev V.Yu. Machine learning methods in assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary lesions// *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):99–105. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3802
15. Новиков Е.М., Стеблецов С.В., Ардашев В.Н., Кириллова Т.Б., Тарабарина Н.Б. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование (обзорная статья). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;4:81–89. [Novikov E.M., Steblecov S.V., Ardashev V.N., Kirillova T.B., Tarabarina N.B. ECG-based investigation methods: heart rate variability and dispersion mapping (Literature article). *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2019;4:81–89. (In Russian)]. DOI 10.26269/4t6g-mx35
16. Gilad O., Swenne C.A., Davrath L.R., Akselrod S. Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;288(2):504–510. DOI: 10.1152/ajpheart.00366.2004
17. Sinnreich R., Kark J.D., Friedlander Y., Sapoznikov D., Luria M.H. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart*. 1998;80(2):156–162. DOI: 10.1136/hrt.80.2.156

Поступила 18.02.2022

Информация об авторах/ Information about the authors

Масленникова Ольга Михайловна (Maslennikova Olga M.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, врач-кардиолог ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ, <https://orcid.org/0000-0001-9599-7381>

Ардашев Вячеслав Николаевич (Ardashev Vyacheslav N.) — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, полковник медицинской службы в отставке, научный руководитель по терапии ФГБУ «Клиническая больница № 1» УДП РФ

Новиков Егор Михайлович (Novikov Egor M.) — врач-кардиолог, аспирант ФГБУ «Клиническая больница № 1» УДП РФ, <https://orcid.org/0000-0002-6851-5786>

Степанов Максим Маркович (Stepanov Maxim M.) — канд. мед. наук, заведующий отделением кардиологии № 2 ФГБУ «Клиническая больница № 1» УДП РФ

Стеблецов Сергей Васильевич (Stebletsov Sergey V.) — канд. мед. наук, доцент, Заслуженный врач РФ, врач-терапевт ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ

Кириллова Татьяна Борисовна (Kirillova Tatiana B.) — врач функциональной диагностики ФГБУ «Клиническая больница № 1» УДП РФ

Тарабарина Наталья Борисовна (Tarabarina Natalia B.) — заведующая отделением функциональной диагностики ФГБУ «Клиническая больница № 1» УДП РФ

Перец Елена Николаевна (Perets Elena N.) — канд. мед. наук, доцент кафедры восстановительного лечения ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, заведующая физиотерапевтическим отделением и лечебной физкультуры

Фурсов Андрей Николаевич (Fursov Andrey N.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертензий кардиологического центра ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко

**Жданов К.В., Козлов К.В., Миклуш П.И., Львов Н.И., Мальцев О.В.,
Шарабханов В.В., Юркаев И.М., Крумгольц В.Ф., Кузнецова Р.Ю.,
Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Кичеров К.Д., Масалов Е.Б.**

ФЕНОМЕН СНИЖЕНИЯ НАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-6 И ЕГО РЕЦЕПТОРАМ

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

С целью упреждающей противовоспалительной терапии у пациентов с COVID-19 наиболее широко используются моноклональные антитела (МКА) — ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ингибиторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, левилимаб). В клинической практике у некоторых пациентов, которым вводят МКА, наблюдают феномен снижения насыщения крови кислородом через 12–72 ч после проведения антицитокиновой терапии. К сожалению, данной проблеме внимания уделяют мало. Как правило, ухудшение состояния пациента списывают на естественное течение заболевания. **Цель исследования:** выявить предикторы снижения насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). **Материал и методы.** В исследование были включены 54 пациента с COVID-19, проходившие стационарное лечение в период с февраля по октябрь 2021 г., которым по показаниям вводили ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов (олокизумаб, тоцилизумаб или левилимаб). Оценивали результаты клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований. **Результаты и выводы.** Выявлены клинико-лабораторные параметры, которые достоверно взаимосвязаны со снижением насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов: введение МКА после 2-го дня стационарного лечения (отношение шансов (ОШ) = 3,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,026–12,073; $p = 0,04$), наличие гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца либо ожирением (ОШ = 4,0; 95% ДИ 1,0–16,925; $p = 0,0497$ и ОШ = 7,353; 95% ДИ 1,429–37,848; $p = 0,0097$ соответственно), увеличение количества моноцитов более $0,6 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ = 4,929; 95% ДИ 1,327–18,307; $p = 0,014$), снижение альбумина менее 35,1 г/л (ОШ = 30,0; 95% ДИ 1,410–638,186; $p = 0,033$), повышение концентрации глюкозы венозной крови 5,9 ммоль/л и выше (ОШ = 11,556; 95% ДИ 1,223–109,19; $p = 0,018$).

На основании данных, полученных в исследовании, рекомендовано перед проведением таргетной противовоспалительной терапии оценивать перечисленные выше предикторы, а при их наличии динамически наблюдать состояние пациентов на предмет снижения насыщения крови кислородом.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; ингибитор ИЛ-6; ингибитор рецепторов ИЛ-6; нежелательные реакции терапии моноклональными антителами; снижение насыщения крови кислородом; предикторы снижения сатурации.

Для цитирования: Жданов К.В., Козлов К.В., Миклуш П.И., Львов Н.И., Мальцев О.В., Шарабханов В.В., Юркаев И.М., Крумгольц В.Ф., Кузнецова Р.Ю., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Кичеров К.Д., Масалов Е.Б. Феномен снижения насыщения крови кислородом у пациентов с COVID-19 после применения моноклональных антител к интерлейкину-6 и его рецепторам. *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):185–192. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-185-192>

Для корреспонденции: Козлов Константин Вадимович — e-mail: kostiak@mail.ru

**Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Miklush P.I., Lvov N.I., Maltsev O.V., Sharabkhanov V.V., Yurkaev I.M.,
Krumgoltz V.F., Kuznetsova R.Ju., Ivanov K.S., Lyashenko Ju.I., Kicherov K.D., Masalov E.B.**

PHENOMENON OF REDUCED BLOOD OXYGEN SATURATION IN COVID-19 PATIENTS AFTER THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia

Monoclonal antibodies IL-6 inhibitors (olokizumab) and IL-6 receptor inhibitors (tocilizumab, levilimab) are most widely used for proactive anti-inflammatory therapy in patients with COVID-19. A decrease in blood oxygen saturation after 12–72 hours of anticytokine therapy has been recently observed in some patients treated with MAB. Unfortunately, little attention is paid to this problem. As a rule, the deterioration of the patient's condition is attributed to the natural course of the disease. The purpose of the study is to identify predictors of reduced blood oxygen saturation against the administration of IL-6 inhibitors and its receptors in patients with new coronavirus infection (COVID-19). **Material and methods.** The study included 54 patients with COVID-19 who were treated permanently between 2020 and 2021 and were given IL-6 inhibitors or receptors (tocilizumab, olokizumab or levilimab). The results of clinical examination, laboratory and instrumental research were evaluated. **Results and conclusions.** Clinical-laboratory parameters reliably correlated with decreased blood oxygen saturation against the administration of IL-6 inhibitors and its receptors are as follows: administration of MAB after 2 days of inpatient treatment (OR = 3.52; 95% CI 1.026–12.073; $p = 0.04$), the presence of hypertonic disease in combination with ischemic heart disease or obesity (OR = 4.0; 95% CI 1.0–16.925; $p = 0.049$ and OR = 7.353; 95% CI 1.429–37.848; $p = 0.009$ respectively), increase in the number of monocytes greater than $0.6 \times 10^9/\text{l}$ (OR = 4.929; 95% CI 1.327–18.307; $p = 0.014$), the decrease of albumin less than 35.1 g/l (OR = 30.0; 95% CI 1.410–638.186; $p = 0.033$), glucose of venous blood 5.9 mmol/l and above (OR = 11.556; 95% CI 1.223–109.19; $p = 0.018$). Based on the data obtained in this study, it is recommended to evaluate the predictors listed above before conducting targeted anti-inflammatory therapy, and, if they are available, to dynamically monitor patients for reduced blood oxygen saturation.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; IL-6 inhibitor; IL-6 receptor inhibitor; adverse drug reaction of monoclonal antibody therapy; decrease in blood oxygen saturation; predictors of reduced saturation.

For citation: Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Miklush P.I., Lvov N.I., Maltsev O.V., Sharabkhanov V.V., Yurkaev I.M., Krumgoltz V.F., Kuznetsova R.Yu., Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I., Kicherov K.D., Masalov E.B. Phenomenon of reduced blood oxygen saturation in COVID-19 patients after the use of monoclonal antibodies. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):185–192. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-185-192>

For correspondence: Konstantin V. Kozlov — e-mail: kostiak@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.03.2022

В мире сохраняется высокая заболеваемость новой коронавирусной инфекцией. По состоянию на середину февраля 2022 г. во всем мире было зарегистрировано в общей сложности почти 422 млн случаев заболевания и чуть более 5,8 млн случаев смерти [1].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) протекает в различных клинических формах — от инapparантной и острой респираторной вирусной инфекции до вирусного (интерстициального) поражения легких и тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS) [2].

После инкубационного периода SARS-CoV-2 вызывает симптомы, типичные для острого респираторного заболевания, у некоторых пациентов COVID-19 может прогрессировать в интерстициальную пневмонию с развитием дыхательной недостаточности на фоне острого респираторного дистресс-синдрома с потребностью в респираторной поддержке. В этот момент не исключена дезадаптация контролируемого иммунного ответа с переходом к реакции повреждения тканей. В то же время вирус SARS-CoV-2 непосредственно сам не вызывает значимого повреждения тканей, а приводит к развитию гипервоспалительной иммунной активации [2–4]. При изучении COVID-19 некоторые исследователи доказали, что в процессе развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в макроорганизме в рамках гипервоспалительной реакции может возникать синдром высвобождения цитокинов, при этом одним из ключевых факторов воспаления является интерлейкин-6 (ИЛ-6) [4–6]. ИЛ-6 — основной цитокин, связанный с тяжестью и летальными исходами от инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [6]. Реакция организма на этот вирус проявляется активацией макрофагов и нейтрофилов, которые продуцируют провоспалительные цитокины и нарушают баланс между контролируемым иммунным ответом и реакцией, повреждающей клетки и ткани макроорганизма [4, 7].

Ранняя диагностика перехода заболевания в стадию развития синдрома высвобождения цитокинов имеет ключевое значение для обеспечения своевременного иммуносупрессивного вмешательства, что обеспечивает индивидуальный подход и наилучшие терапевтические эффекты [4]. Для терапии гипервоспалительного синдрома применяют ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов [5].

Учитывая в том числе то, что ИЛ-6 способствует проникновению вируса в клетку, целесообразно использование ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов в наиболее ранние сроки заболевания [6]. По данным некоторых исследований, эффективность терапии антагонистами ИЛ-6

у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, по сравнению с обычной терапией без моноклональных антител (МКА) или плацебо продемонстрировала более низкую 28-дневную летальность от всех причин [8].

В России в качестве ингибиторов активации цитокинов наиболее широко используют МКА — ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов [3].

Тоцилизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое специфически связывается как с мембраносвязанным (mIL-6R), так и с растворимым (sIL-6R) рецептором ИЛ-6 и подавляет дальнейшую передачу сигнала. Тоцилизумаб конкурирует с ИЛ-6 за рецепторы ИЛ-6 (IL-6R), чтобы блокировать их, в результате чего ИЛ-6 остается свободным в плазме [6].

Левилимаб — это оригинальное моноклональное антитело, которое связывается с альфа-субъединицей IL-6R и блокирует передачу сигнала ИЛ-6 в клетки [9].

Олокизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, принадлежащее к изотипу иммуноглобулина G4/каппа, которое избирательно связывается с ИЛ-6 человека и эффективно его нейтрализует [10].

Во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «По профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» сформулированы показания к назначению ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов, которые включают применение МКА при среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 при наличии патологических изменений в легких, соответствующих вирусному поражению, в сочетании с клиническими и лабораторными признаками [2, 3]. По данным ВОЗ, в настоящее время имеется недостаточное количество данных, касающихся риска возникновения серьезных побочных явлений на фоне применения ингибитора рецептора ИЛ-6 тоцилизумаба [11].

При использовании тоцилизумаба в клинической практике нами отмечено, что после введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам у ряда пациентов наблюдали, как правило, появление или усиление обратимой кислородозависимости, проявлявшееся снижением сатурации кислорода крови. В исследовании С. Salvarani и соавт. [12] отмечали клиническое ухудшение у 28,3% пациентов, получивших тоцилизумаб в течение 6 дней после рандомизации. В исследовании А.К. Okoh и соавт. [13] показано, что через 24–48 ч после введения тоцилизумаба респираторный статус ухудшился у 61% пациентов, которым в дальнейшем потребовалась респираторная поддержка или ее усиление. В то же время у 85% дан-

ных больных в течение 7 дней показатели SpO_2 пришли в норму.

В работе John P. Knorr и соавт. [14] установлено, что у большинства пациентов, которые исходно получали кислород с низким потоком, потребность в кислороде быстро нарастала в течение 24 ч после введения тоцилизумаба. Из четырех пациентов, которые исходно находились на атмосферном воздухе, в течение 24 ч двое были переведены на искусственную вентиляцию легких, один — на неинвазивную вентиляцию легких.

Таким образом, при COVID-19 у ряда пациентов имеет место феномен снижения насыщения крови кислородом на фоне введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам, знакомый в клинической практике многим клиницистам, но не вызывающий, к сожалению, должного внимания, что связано с непродолжительным и зачастую обратимым феноменом снижения насыщения крови кислородом у пациентов, а также большим потоком пациентов в стационарах и отсутствием времени и возможностей у врачей для проведения углубленного анализа течения заболевания на фоне применения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам.

Патогенез данного феномена до конца не ясен и вероятнее всего связан как с быстрым противовоспалительным действием, способствующим снижению вентилиционно-перфузионного соотношения при исходно выраженных нарушениях респираторного и микроциркуляторного газообмена, так и с реактивацией вторичной микрофлоры на фоне иммуносупрессивного эффекта таргетной антицитокиновой терапии. Вместе с тем на данный момент эффективность терапии синдрома высвобождения цитокинов при COVID-19 ингибиторами ИЛ-6 и его рецепторов не вызывает сомнения. В то же время феномен снижения насыщения крови кислородом после антицитокиновой терапии требует детального изучения как с позиций причин возникновения, так и с целью выявления клинико-лабораторных предикторов, указывающих на возможность уменьшения насыщения крови кислородом после введения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов.

Цель исследования. Целью настоящего исследования было выявление клинико-лабораторных предикторов снижения насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В анализ были включены 54 истории болезни пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, которые проходили обследование и лечение в период с февраля по октябрь 2021 г. в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. При этом всем пациентам по показаниям вводили ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов (тоцилизумаб, олокизумаб или левалимаб). Диагноз заболевания у всех больных был верифицирован выявлением РНК SARS-CoV-2 в рото-/носоглотке с применением метода амплификации нуклеиновых кислот.

Пациенты с COVID-19 были распределены в две исследуемые группы.

Группу сравнения (1-я группа) составили пациенты, у которых показатели SpO_2 сохранялись на прежнем уровне после применения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам в течение 3 дней с момента введения ($n = 27$).

Группа изучения (2-я группа) — пациенты, у которых выявили снижение насыщения крови кислородом (снижение SpO_2 ниже 95% при исходно нормальной сатурации или при сатурации ниже 95% снижение на 2% и более от исходной) в период 3 дней с момента введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам ($n = 27$).

Группы сформировали методом случайной выборки в соответствии с показателем насыщения крови кислородом, измеренным при помощи пульсоксиметра, при дыхании атмосферным воздухом. Все пациенты на момент введения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов находились на стационарном лечении в клинике инфекционных болезней.

В обеих группах перед введением МКА сравнивали следующие критерии: возраст, пол, день болезни, день госпитализации, сопутствующие заболевания, наличие бактериальной инфекции различной локализации, показатели сатурации и температуры тела, проводимую терапию, изменения в легких при выполнении компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, данные электрокардиографии (учитывали последние исследования перед введением МКА либо на следующий день после введения); показатели клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы.

Исходные характеристики пациентов с COVID-19, получавших таргетную антицитокиновую терапию ингибиторами ИЛ-6 или его рецепторов, представлены в табл. 1.

Медиана возраста всех исследуемых пациентов составила 57,2 (51; 65) года (Me (LQ; UQ)), мужчин — 66,7% ($n = 36$), таргетную антицитокиновую терапию медианно назначали на 10-й (8; 12) день болезни, сатурация на момент введения МКА составляла 93% (92; 95), температура тела 38 °C (37,1; 38,5), клиническое ухудшение состояния пациентов в отделении (перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии) было у 12 (22,2%) пациентов, летальный исход у 4 (7,4%).

Все пациенты в процессе лечения в качестве противовоспалительной терапии получали глюкокортикостероиды.

Группы пациентов на момент введения МКА против ИЛ-6 или его рецепторов статистически значимо не отличались по возрасту, полу, частоте летальных исходов (от всех причин за период госпитализации), дню болезни, показателям сатурации и температуры тела, сопутствующим заболеваниям (атеросклеротические изменения сосудов, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, патология почек и мочевыводящих путей, желчного пузыря и желчевыводящих путей, заболевания щитовидной железы, предстательной железы, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический геморрой,

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с COVID-19, получавших таргетную антицитокиновую терапию ингибиторами ИЛ-6 или его рецепторов

Характеристики пациентов	Все пациенты (<i>n</i> = 54)	1-я группа (сатурация сохранилась на прежнем уровне) (<i>n</i> = 27)	2-я группа (выявлено снижение сатурации) (<i>n</i> = 27)	<i>p</i>
Возраст, Ме (LQ; UQ), годы	57,2 (51; 65)	57 (50; 68)	57,5 (51; 63)	0,891
Мужской пол, <i>n</i> (%)	36 (66,7)	20 (74,1)	16 (59,3)	0,248
День болезни на момент введения МКА, Ме (LQ; UQ), день	10 (8; 12)	9 (8; 13)	10 (9; 12)	0,179
Летальный исход (от всех причин), <i>n</i> (%)	4 (7,4)	1 (3,7)	3 (11,1)	0,305
Суточная доза глюкокортикостероидов (дексаметазон) в день введения МКА, Ме (LQ; UQ), мг/сут	40 (40; 40)	40 (40; 40)	40 (40; 40)	0,918
SpO ₂ в день назначения МКА, Ме (LQ; UQ), %	93 (92; 95)	93 (92; 95)	93 (92; 95)	0,864
Температура тела в день назначения МКА, Ме (LQ; UQ), °C	38 (37,1; 38,5)	37,8 (37; 38,5)	38,2 (37,1; 38,6)	0,595
Изменения в легких на КТ груди, Ме (LQ; UQ), % поражения	28 (20; 36)	26 (20; 36)	32 (16; 40)	0,531

варикозная болезнь вен нижних конечностей, подагра, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника), изменениями на КТ груди, частоте сердечных сокращений по результатам ЭКГ. На момент введения МКА дозы глюкокортикостероидов, используемых с противовоспалительной целью, были одинаковыми в обеих группах.

Все исследуемые данные были внесены в информационную базу, созданную в программе Microsoft Office Excel 2007, статистический анализ которой выполняли при помощи программы StatSoft STATISTICA 10 Russian Portable 10 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Описательная статистика для выборок, согласованных с нормальным распределением, представлена средним арифметическим и стандартным отклонением. Описательная статистика негауссовских распределений включала медиану и верхние границы 1-го и 3-го квартилей. В случае количественных показателей различия между группами при нормальном распределении определяли при помощи *t*-критерия Стьюдента, при негауссовском распределении — по критерию Манна–Уитни. Нормальность выборок проверяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллефорса.

Описательная статистика качественных показателей представлена количеством (*n*) и процентами от общего для группы. Для выявления различий между группами в этом случае применяли точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона.

При проверке гипотез критический уровень значимости принимали менее 0,05. Так же для статистически значимых качественных показателей рассчитывали отношение шансов (ОШ).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, протокол №252 от 20.07.2021 г.

Результаты

В процессе исследования установлено, что в группе пациентов (*n* = 27), у которых не выявлено снижение по-

казателей сатурации на фоне введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам, реже наблюдали выраженное клиническое ухудшение (перевод в ОРИТ), в отличие от группы пациентов (*n* = 27), у которых отмечалось снижение показателей насыщения крови кислородом. Так, в 1-й группе 3 (11,1%) пациента были переведены в ОРИТ, а во 2-й группе — 9 из 27 пациентов (33,3%, *p* = 0,049), что может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе у пациентов из 1-й группы (табл. 2).

Кроме того, в табл. 2 представлены данные о том, что частота назначения антибактериальной терапии в период от первого дня госпитализации до момента введения тоцилизумаба, околиксумаба или левилимаба была выше у пациентов 2-й группы (40,7%, *p* = 0,074), что свидетельствует, вероятно, о наличии бактериальной инфекции на момент проведения таргетной терапии.

Также у больных со снижением насыщения артериальной крови кислородом по сравнению с пациентами из 1-й группы чаще выявлялись следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца в 37 и 14,8% соответственно (*p* = 0,059), гипертоническая болезнь (ГБ) — 74,1 и 48,1% (*p* = 0,051), ожирение — 37 и 14,8% (*p* = 0,059), бронхиальная астма — 11,1 и 0% (*p* = 0,118), заболевания печени (жировая болезнь печени, стеатогепатит) — 25,9 и 7,4% соответственно (*p* = 0,071). Сочетания некоторых хронических заболеваний различались достоверно: ГБ и ИБС — 33,3 и 11,1% (*p* = 0,049), ГБ и ожирение — 37 и 7,4% (*p* = 0,009).

При оценке электрокардиографических изменений у пациентов, у которых после введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам снижалось насыщение крови кислородом, чаще были выявлены признаки гипертрофии левого желудочка (63% и 37%, *p* = 0,057), достоверно значимым оказалось наличие метаболических нарушений реполяризации (85,2% против 59,3%, *p* = 0,033), а также было обнаружено сочетание этих двух патологических изменений на ЭКГ (55,6 и 25,9%, *p* = 0,027).

В сравниваемых группах пациентов выявлены различия лабораторных показателей (табл. 3). Так, у боль-

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, получавших МКА к ИЛ-6 или его рецепторам

Характеристики пациентов	Все пациенты (n = 54)	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 27)	p
Показатели течения и терапии заболевания				
День стационарного лечения на момент введения МКА, Ме (LQ; UQ), день	4 (2; 7)	3 (2; 6)	5 (3; 7)	0,069
> 2 дней стационарного лечения на момент введения МКА, n (%)	37 (68,5)	15 (55,6)	22 (81,5)	0,04
Неблагоприятный исход в отделении (перевод в ОРИТ), n (%)	12 (22,2)	3 (11,1)	9 (33,3)	0,049
Назначения антибиотиков до введения МКА, n (%)	16 (29,6)	5 (18,5)	11 (40,7)	0,074
Назначения антибиотиков после введения МКА, n (%)	20 (37)	8 (29,6)	12 (44,4)	0,26
Фоновые заболевания				
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	14 (25,9)	4 (14,8)	10 (37)	0,059
Гипертоническая болезнь, n (%)	33 (61,1)	13 (48,1)	20 (74,1)	0,051
Гипертоническая болезнь и ИБС, n (%)	12 (22,2)	3 (11,1)	9 (33,3)	0,049
Ожирение, n (%)	14 (25,9)	4 (14,8)	10 (37)	0,059
ГБ и ожирение, n (%)	12 (22,2)	2 (7,4)	10 (37)	0,009
Бронхиальная астма, n (%)	3 (5,6)	0 (0)	3 (11,1)	0,118
Заболевания печени, n (%)	9 (16,7)	2 (7,4)	7 (25,9)	0,071
ЭКГ-изменения				
Гипертрофия левого желудочка на ЭКГ, n (%)	27 (50)	10 (37)	17 (63)	0,057
Метаболические нарушения реполяризации на ЭКГ, n (%)	39 (72,2)	16 (59,3)	23 (85,2)	0,033
Гипертрофия левого желудочка и метаболические нарушения реполяризации, n (%)	22 (40,7)	7 (25,9)	15 (55,6)	0,027
Нарушения внутрижелудочковой проводимости, n (%)	20 (37)	13 (48,1)	7 (25,9)	0,091

ных с феноменом «десатурации» после введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам по сравнению с пациентами из 1-й группы было выше количество лейкоцитов — $10,1 \times 10^9/\text{л}$ (6,35; 12,2) против $7 \times 10^9/\text{л}$ (5,77; 10,84) соответственно ($p = 0,052$), моноцитов, как в относительных значениях (6% (3,3; 9,2) и 5% (3; 6,3), $p = 0,093$), так и в абсолютных ($0,492 \times 10^9/\text{л}$ (0,318; 0,924) и $0,3 \times 10^9/\text{л}$ (0,209; 0,495), $p = 0,013$). Более того, содержание в крови моноцитов более $0,6 \times 10^9/\text{л}$ достоверно чаще наблюдали при нестабильных показателях SpO_2 (46,2% против 14,8%, $p = 0,014$).

При анализе биохимических показателей крови (табл. 4) установлено, что активность КФК более 270 МЕ/л выявили у 64,7% больных из 2-й группы и 33,3% пациентов из 1-й группы, $p = 0,077$. Концентрация альбумина у этих пациентов была ниже — 33,25 г/л

(32,15; 35,25) против 36,7 г/л (35,7; 40,5) ($p = 0,026$), как и D-димер — 330,5 нг/мл (260; 583,5) против 417,5 нг/мл (289; 950) ($p = 0,174$).

Гиперглемия $\geq 5,9$ ммоль/л на момент введения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов выявлена у 92,9% пациентов со снижением сатурации кислорода крови. При этом высокие значения глюкозы венозной крови зарегистрировали у 52,9% больных из 1-й группы, $p = 0,018$.

На основании полученных результатов рассчитаны отношения шансов развития феномена снижения насыщения крови кислородом после введения МКА (табл. 5):

При анализе факторов риска было выявлено, что введение ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов позднее второго дня стационарного лечения, сопутствующее наличие ГБ и ИБС либо ожирения, а также некоторых

Таблица 3

Показатели клинического анализа крови у пациентов с COVID-19, получавших МКА к ИЛ-6 или его рецепторам

Характеристики пациентов	Все пациенты (n = 54)	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 27)	p
Общее кол-во лейкоцитов, Ме (LQ; UQ), $\times 10^9/\text{л}$	9,09 (5,9; 11,3)	7 (5,77; 10,84)	10,1 (6,35; 12,2)	0,052
Моноциты, Ме (LQ; UQ), %	5 (3; 7)	5 (3; 6,3)	6 (3,3; 9,2)	0,093
Моноциты абс., Ме (LQ; UQ), $\times 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2; 0,7)	0,3 (0,209; 0,495)	0,492 (0,318; 0,924)	0,013
Моноциты $> 0,6 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	16 (30,2)	4 (14,8)	12 (46,2)	0,014
П/я нейтрофилы, Ме (LQ; UQ), %	3 (2; 5)	2 (2; 4)	4 (3; 6)	0,112
С/я нейтрофилы абс., Ме (LQ; UQ), $\times 10^9/\text{л}$	6,7 (4,5; 8,9)	5,81 (4,118; 8,2)	7,732 (4,984; 11,102)	0,071
Гранулоциты абс., Ме (LQ; UQ), $\times 10^9/\text{л}$	6,9 (4,7; 9,8)	5,81 (4,118; 8,9)	8,025 (5,175; 11,468)	0,068

Таблица 4

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19, получавших МКА к ИЛ-6 или его рецепторам

Характеристики пациентов	Все пациенты (n = 54)	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 27)	p
Глюкоза венозной крови $\geq 5,9$ ммоль/л на момент введения МКА, n (%)	22 (71)	9 (52,9)	13 (92,9)	0,018
Мочевина, Ме (LQ; UQ), ммоль/л	6,23 (5,06; 8,13)	5,675 (4,525; 7,54)	6,89 (5,5; 8,66)	0,184
Альбумин, Ме (LQ; UQ), г/л	36,1 (35,1; 39,6)	36,7 (35,7; 40,5)	33,25 (32,15; 35,25)	0,026
КФК, Ме (LQ; UQ), МЕ/л	265,3 (106,95; 372,7)	221,3 (63,1; 309,1)	290,9 (121,7; 384,7)	0,164
КФК >270 МЕ/л, n (%)	16 (50%)	5 (33,3%)	11 (64,7%)	0,077
D-димер, Ме (LQ; UQ), нг/мл	362,5 (279,5; 792)	417,5 (289; 950)	330,5 (260; 583,5)	0,174
D-димер < 900 нг/мл, n (%)	33 (82,5)	14 (70)	19 (95)	0,046

Таблица 5

Характеристики факторов риска, ассоциированных со снижением насыщения крови кислородом на фоне антицитокиновой терапии

Фактор риска	Отношение шансов (ОШ)	95% Доверительный интервал	p
> 2 дней стационарного лечения на момент введения МКА	3,52	1,026–12,073	0,04
Гипертоническая болезнь и ИБС	4,0	1,0–16,925	0,049
Гипертоническая болезнь и ожирение	7,353	1,429–37,848	0,009
Глюкоза венозной крови $\geq 5,9$ ммоль/л	11,556	1,223–109,190	0,018
Моноциты $>0,6 \times 10^9$ /л	4,929	1,327–18,307	0,014
Альбумин $\leq 35,1$ г/л	30,0	1,410–638,186	0,033

лабораторных маркеров в виде глюкозы венозной крови $\geq 5,9$ ммоль/л, моноцитов $>0,6 \times 10^9$ /л, альбумина $\leq 35,1$ г/л увеличивают риск развития феномена снижения насыщения крови кислородом в 3,52, 4,0, 7,353, 11,556, 4,929 и 30,0 раз соответственно (рисунок).

Обсуждение

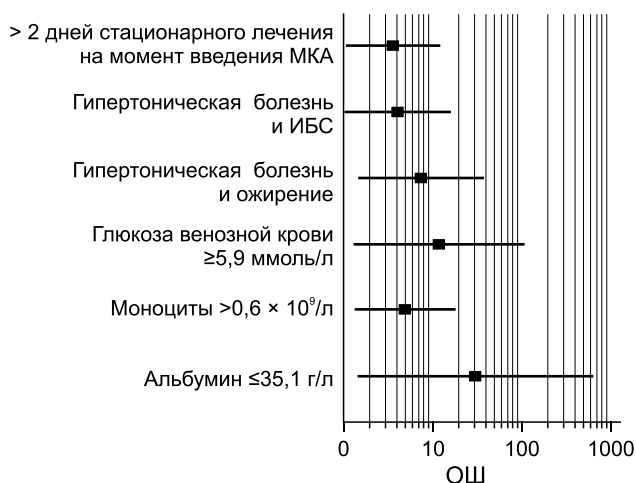
Один из эффектов ИЛ-6 заключается в активации воспалительного процесса в легких, который приводит к отеку интерстициальной ткани, миграции макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления с целью усиления кровотока для компенсации сниженной функции газообмена [4, 6, 7]. В тоже время вирус SARS-CoV-2 оказывает прямое дей-

ствие не только на альвеолоциты, но и на эндотелиоциты венул и артериол, способствуя тромбообразованию и перфузионным нарушениям. Противовоспалительный эффект ингибиторов ИЛ-6 или их рецепторов у ряда пациентов с COVID-19 приводит к быстрому купированию отека интерстиция, а значит и компенсаторных механизмов, направленных на улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения в уже поврежденных сосудах легких и альвеолах. Клинически этот феномен приводит к временному снижению оксигенации артериальной крови. В исследовании установлены предикторы, достоверно определяющие феномен снижения сатурации кислорода крови при применении МКА против ИЛ-6 или его рецепторов у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Так, в ходе исследования было установлено, что таргетная антицитокиновая терапия, начатая после 2-го дня стационарного лечения (с условием поступления в стационар на 9–10-е сутки болезни), в 3,52 раза увеличивает вероятность развития снижения насыщения крови кислородом.

Риск снижения сатурации кислорода крови на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов при наличии ГБ и ИБС или ожирения был выше в 4 и 7,353 раза соответственно, что в какой-то степени определяется более высокой исходной провоспалительной активностью у данных пациентов [16].

В ходе исследования выявлена взаимосвязь сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и риском развития феномена «десатурации» после проведения антицитокиновой терапии. Так, при ГБ один из элементов патогенеза — повышенная продукция ангиотензина II, который вызывает вазоконстрикцию.



Отношение шансов развития снижения насыщения крови кислородом на фоне применения МКА

При этом рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) связаны с расщеплением ангиотензина II до ангиотензина (1–7), который в свою очередь выполняет роль сосудорасширяющего средства с противовоспалительным действием. Вирус SARS-CoV-2 также использует в своем жизненном цикле рецепторы ACE2, связывается с ними и проникает в клетки, после чего приводит рецепторный механизм к протеолитической деградации [17]. Вероятно, при ГБ за счет повышенного давления отек интерстиция легких более выражен, вдобавок к этому снижена вазодилатация, то есть нарушена перфузия. У пациентов с ожирением адипоциты производят ИЛ-6 [16], а рецепторы ACE2 имеют более высокую экспрессию в адипоцитах [17], обуславливают эффекты, описанные при ГБ. Более того, ИЛ-6 усиливает инсулинорезистентность, ослабляя эффекты инсулина в жировой ткани и печени [16]. Помимо этого, пациенты с гипергликемией имеют более высокую экспрессию ACE2 [18]. R. Marfella и соавт. [19] сообщали, что ответ на терапию тоцилизумабом в значительной степени зависит от контроля уровня глюкозы. При этом у пациентов с гипергликемией, получавших тоцилизумаб, уровни ИЛ-6 были выше, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена. Кроме того, повышенный уровень глюкозы в крови может сам по себе вызвать воспалительную реакцию. Некоторыми исследователями было установлено, что при COVID-19 имеется тенденция к инсулинорезистентности, которая зависит от степени тяжести течения заболевания [20]. Имеющиеся на сегодняшний день данные соответствуют нашим наблюдениям — у пациентов с COVID-19 при концентрации глюкозы венозной крови $\geq 5,9$ ммоль/л вероятность развития феномена снижения насыщения крови кислородом в раннем периоде после антицитокиновой терапии в 11,556 раз выше.

Моноциты являются продуцентами ИЛ-6. Этот цитокин влияет на их активацию [7]. М.И. Шперлинг и соавт. [15] в своем исследовании показали, что на фоне ГКС у пациентов с COVID-19 уровень моноцитов превышает референтные значения. В нашей работе показано, что уровень моноцитов прямо коррелирует со снижением насыщения крови кислородом при применении ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов (ОШ = 4,929).

Альбумин определяет онкотическое давление, при его снижении происходит выход жидкой части крови в интерстиций и альвеолы, что способствует снижению функции газообмена, негативно влияя на перфузионно-вентиляционное соотношение. В настоящей работе установлено, что значения альбумина 35,1 г/л и ниже достоверно ассоциированы с развитием исследуемого нами феномена (ОШ = 30,0).

Заключение

В результате выполненного исследования выявлены факторы, которые влияют на снижение насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов.

Перед принятием решения о введении данных препаратов помимо оценки критериев назначения МКА

против ИЛ-6 и его рецепторов целесообразно дополнительно оценить (для достижения наилучшего эффекта от таргетной терапии) наличие сопутствующих заболеваний (в первую очередь, ГБ, ИБС, ожирение), а также учесть факт наличия бактериальной инфекции различной локализации, провести ЭКГ, выполнить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и обратить внимание на количество лейкоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и гранулоцитов и некоторые показатели биохимического исследования крови (глюкоза, альбумин, крестинфосфокиназа, D-димер). Особо следует отметить, что проведение таргетной антицитокиновой терапии наиболее безопасно до 3-го дня стационарного лечения при условии госпитализации на 9–10-е сутки болезни. Также целесообразно скорректировать гипогликемическую терапию с целью достижения оптимального значения глюкозы ниже 5,9 ммоль/л в венозной крови.

При наличии факторов риска снижения сатурации кислорода крови целесообразно после введения МКА динамически наблюдать пациентов на предмет снижения насыщения крови кислородом, увеличить кратность ее измерения в ближайшие 3 дня и обязательно использовать инсuffляцию увлажненным кислородом через лицевую маску.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weekly epidemiological update on COVID-19 — 22 February 2022. WHO. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-february-2022> (date of access: 25.02.2022 г.)
2. Под редакцией Д.В. Тришкина. Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации. Версия 3 от 08.10.2021. Методические рекомендации. Москва, ГВМУ. 2021:64. [Edition by D.V. Trishkin. Standard of diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) in the Armed Forces of the Russian Federation. Version 3 08.10.2021. Guidelines. Moscow, GVMU. 2021:64 (In Russian)]
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-15 (22.02.2022). Москва, Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2022:245. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version-15 (22.02.2022). Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation. 2022:245. (In Russian)]
4. Diamanti A.P., Rosado M.M., Pioli C., Sesti G., Laganà B. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(9):1–18. DOI: 10.3390/ijms21093330
5. Zhou Z., Price C.C. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2020;20(12):1407–1412. DOI: 10.1080/13543784.2020.1840549
6. Majidpoor J., Mortezaee K. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;145(112419):1–12. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112419
7. Choy E., Rose-John S. Interleukin-6 as a Multifunctional Regulator: Inflammation, Immune Response, and Fibrosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders.* 2017;2(2):1–5. DOI: 10.5301/jrsd.5000265

8. Shankar-Hari M., Vale C.L., Godolphin P.J., Fisher D., Higgins J.P.T., Spiga F., Savovic J., Tierney J., Baron G., Benbenishty J.S., Berry L.R., Broman N., Cavalcanti A.B., Colman R., De Buysse S.L., Derde L.P.G., Domingo P., Omar S.F., Fernandez-Cruz A., Feuth T., Garcia F., Garcia-Vicuna R., Gonzalez-Alvaro I., Gordon A.C., Haynes R., Hermine O., Horby P.W., Horick N.K., Kumar K., Lambrecht B.N., Landray M.J., Leal L., Lederer D.J., Lorenzi E., Mariette X., Merchante N., Misnan N.A., Mohan S.V., Nivens M.C., Oksi J., Perez-Molina J.A., Pizov R., Porcher R., Postma S., Rajasuriar R., Ramanan A.V., Ravaut P., Reid P.D., Rutgers A., Sancho-Lopez A., Seto T.B., Sivapalasingam S., Soin A.S., Staplin N., Stone J.H., Strohhahn G.W., Sunden-Cullberg J., Torre-Cisneros J., Tsai L.W., Hoogstraten H., Meerten T., Veiga V.C., Westerweel P.E., Murthy S., Diaz J.V., Marshall J.C., Sterne J.A.C. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330
9. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protchenko D.N., Mazurov V.I., Musayev G.H., Moiseeva O.M., Pasechnik E.S., Popov V.V., Smolyarchuk E.A., Gordeev I.G., Gilyarov M.Yu., Fomina D.S., Seleznev A.I., Linkova Y.N., Dokukina E.A., Ereemeeva A.V., Pukhtinskaya P.S., Morozova M.A., Zinkina-Orikhan A.V., Lutckii A.A. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflammation Research*. 2021;70:1233–1246. DOI: 10.1007/s00011-021-01507-5
10. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В., Слепцова С.С., Стребкова Е.А., Худякова Е.А., Симакова А.И., Рабец С.Ю., Тихонова Е.П., Курмаева Д.Ю., Петрушин М.А., Машков А.С., Гаязова Е.В., Яшева И.В., Андреев М.А., Хинюкер В.В., Карпунин А.Ю., Бережанский Б.В. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. Терапевтический архив. 2020;92(12):148–154. [Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V., Slepceva S.S., Strebkova E.A., Hudjakova E.A., Simakova A.I., Rabec S.Ju., Tihonova E.P., Kurmaeva D.Ju., Petrushin M.A., Mashkov A.S., Gajazova E.V., Jasheva I.V., Andreev M.A., Hinovker V.V., Karpunin A.Ju., Berezhanskij B.V. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic archive*. 2020;92(12):148–154. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522
11. Лекарственная терапия при COVID-19: Вариативные рекомендации. 24 сентября 2022. ВОЗ. 2022. [Therapeutics and COVID-19: Living guideline. September 24, 2022. WHO. 2022. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345356/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3-rus.pdf> (date of access: 20.02.2022 г.)
12. Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., Cavuto S., Savoldi L., Bruzzi P., Boni F., Braglia L., Turrà C., Ballerini P.F., Sciascia R., Zammarchi L., Para O., Inojosa W.O., Ravagnani V., Salerno N.D., Sainaghi P.P., Brignone A., Codeluppi M., Teopompi E., Milesi M., Bertomoro P., Claudio N., Salio M., Falcone M., Cenderello G., Donghi L., Bono V.D., Colombelli P.L., Angheben A., Passaro A., Secondo G., Pascale R., Piazza I., Facciolo N., Costantini M. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern. Med.* 2021;181(1):24–31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
13. Okoh A.K., Bishburg E., Grinberg S., Nagarakanti S. Tocilizumab use in COVID-19-associated pneumonia. *J. Med. Virol.* 2021;93(2):1023–1028. DOI: 10.1002/jmv.26471
14. Knorr J.P., Colomy V., Mauriello C.M., Ha S. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A single-center observational analysis. *J. Med. Virol.* 2020;92(11):2813–2820. DOI: 10.1002/jmv.26191
15. Шперлинг М.И., Ковалев А.В., Сукачев В.С., Власов А.А., Поляков А.С., Носков Я.А., Морозов А.Д., Мерзляков В.С., Звягинцев Д.П., Козлов К.В., Жданов К.В. Моноцитоз у больных коронавирусной пневмонией на фоне лечения глюкокортикоидами. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2021;23(4):105–112. [Shperling M.I., Kovalev A.V., Sukachev V.S., Vlasov A.A., Poljakov A.S., Noskov Ja.A., Morozov A.D., Merzlyakov V.S., Zvjaginцев D.P., Kozlov K.V., Zhdanov K.V. Monocytosis in patients with coronavirus pneumonia after treatment with glucocorticoids. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2021;23(4):105–112 (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47813439> (date of access: 25.02.2022 г.)
16. Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях. *Клиницист*. 2020;14(3–4):14–21. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633. [Topolyanskaya S.V. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *The Clinician*. 2020;14(3–4):14–21. (In Russian)]
17. Swamy S., Koch C.A., Hannah-Shmouni F., Schiffrin E.L., Klubo-Gwiezdinska J., Gubbe S. Hypertension and COVID-19: Updates from the era of vaccines and variants. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2022;27(100285):1–7. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100285
18. Targher G., Mantovani A., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Byrne C.D., Zheng K.I., Chen Y.P., Eslam M., George J., Zheng M.H. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes Metab.* 2020;46(4):335–337. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.001
19. Marfella R., Paolisso P., Sardù C., Bergamaschi L., D'Angelo E.C., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V., Maggi P., Coppola N., Pizzi C., Biffi M., Viale P., Galie N., Paolisso G. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in COVID-19 patients. *Diabetes Metab.* 2020;46(5):403–405. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.005
20. Козлов К.В., Ратникова А.К., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Миклуш П.И. Микробиота и кишечная проницаемость как драйверы гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии*. 2021;13(4):57–65. [Kozlov K.V., Ratnikova A.K., Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Miklush P.I. Microbiota and intestinal permeability as drivers of gastroenterological manifestations of new coronavirus infection (COVID-19). *Journal Infectology*. 2021;13(4):57–65 (In Russian)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-57-65

Поступила 25.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Жданов Константин Валерьевич (Zhdanov Konstantin V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-3679-1874>

Козлов Константин Вадимович (Kozlov Konstantin V.) — д-р мед. наук, доцент, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-4398-7525>

Миклуш Пантелей Игоревич (Miklush Pantelei I.) — кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-5668-462X>

Львов Николай Иванович (Lvov Nikolay I.) — д-р мед. наук, доцент, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0003-4254-229X>

Мальцев Олег Вениаминович (Maltsev Oleg V.) — канд. мед. наук, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-6286-9946>

Шарабханов Валериан Валерьевич (Sharabkhanov Valerian V.) — канд. мед. наук, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-0526-6006>

Юркаев Игорь Михайлович (Yurkaev Igor M.) — канд. мед. наук, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-3858-5660>

Крумгольц Вячеслав Францискович (Krumgoltz Vyacheslav F.) — канд. мед. наук, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-9162-2256>

Гаджиева Ф.Р.^{1,2}

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ПОСЛЕРОДОВЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

¹Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Минздрава Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

²Азербайджанский медицинский университет, AZ 1078, Баку, Азербайджан

Послеродовой период является уязвимым временем, в течение которого родильницы подвержены повышенному риску психических расстройств. **Цель исследования:** изучение структуры тревожно-депрессивных расстройств у женщин на фоне осложненного течения раннего послеродового периода. **Материал и методы.** Для проведения исследования был проведен отбор 150 пациенток, проходивших стационарное лечение на базе Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, г. Баку, и разделенных на две группы: основная — родильницы с развившимися послеродовыми осложнениями ($n = 100$), контрольная — родильницы с физиологическим течением послеродового периода ($n = 50$). Средний возраст родильниц по группам составил $29,9 \pm 0,64$ и $30,3 \pm 0,86$ года. Всем пациенткам проведено комплексное обследование с использованием анамнестических данных и шкалы Гамильтона для оценки степени выраженности тревоги (HARS) и депрессии (HRDS). **Результаты.** По этиологии и патогенезу исследуемая патология носит мультифакторный характер. Значимыми факторами риска осложненного течения пuerперия являются воспалительные заболевания органов малого таза. Обращает на себя внимание неблагоприятное влияние на состояние здоровья женщин в пuerперальный период высокая частота в анамнезе заболеваний верхних дыхательных путей и почек. Диагностированные послеродовые воспалительные осложнения могут служить фактором риска развития тревожно-депрессивных расстройств в послеродовом периоде. Средние показатели у женщин контрольной группы находятся в пределах нормальных значений. Высокий уровень клинической выраженности симптоматической тревоги наблюдался в основной группе ($48,0 \pm 5,00\%$ против $8,0 \pm 3,84\%$ в контрольной группе, $\chi^2 = 44,19$; $p < 0,0001$), то есть ранние послеродовые осложнения являются предиктором выраженного тревожного состояния. При осложненном течении пuerперия чаще регистрировались депрессия средней степени тяжести. **Обсуждение.** Наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии повышает риск возникновения пuerперальных осложнений и развития на этом фоне тяжелых аффективных расстройств. У родильниц с осложнениями чаще, чем у женщин с физиологическим течением послеродового периода, выявлены изменения эмоционального статуса, затрагивающие тревожную и депрессивную составляющую. **Выводы.** При клинко-психопатологическом исследовании большая часть тревожно-депрессивных состояний в основной группе соответствовали умеренной или средней степени тяжести. Легкая степень тяжести расстройств чаще наблюдалась у родильниц с физиологически протекающим послеродовым периодом. При выявлении осложнений необходима своевременная диагностика и коррекция тревожно-депрессивных расстройств для ранней послеродовой адаптации женщин.

Ключевые слова: послеродовой период; осложнения; тревога; депрессия.

Для цитирования: Гаджиева Ф.Р. Клинико-психопатологическая структура депрессивных расстройств у женщин на фоне послеродовых воспалительных осложнений. *Клиническая медицина*. 2022;100(4-5):193–199.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-193-199>

Для корреспонденции: Фатма Расим гызы Гаджиева — e-mail: mic_amu@mail.ru

Gadzhiyeva F.R.^{1,2}

CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL STRUCTURE OF DEPRESSIVE DISORDERS IN WOMEN AGAINST THE BACKGROUND OF POSTPARTUM INFLAMMATORY COMPLICATIONS

¹Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

²Azerbaijan Medical University, AZ 1078, Baku, Azerbaijan

The postpartum period is a sensitive time when mothers are subjected to increased risks of mental disorders. **Aim:** to study the structure of anxiety and depressive disorders in women against the background of the early postpartum complications. **Material and methods.** 150 patients, who underwent inpatient treatment at the Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, were selected for the study and divided into two groups: the main group - with postpartum complications ($n = 100$), the comparison group — with physiological postpartum period ($n = 50$). The average age was 29.9 ± 0.64 and 30.3 ± 0.86 years. All patients underwent a comprehensive examination using anamnestic data and the Hamilton Scale to assess the severity of anxiety (HARS) and depression (HRDS). **Results.** According to etiology and pathogenesis, the studied pathology is multifactorial. Significant risk factors for the complicated course of puerperia are inflammatory diseases of the pelvic organs. Attention is drawn to the adverse effect on the health of women in the puerperal period, the high frequency of diseases of the upper respiratory tract and kidneys in the anamnesis. Diagnosed postpartum inflammatory complications may serve as a risk factor for the development of anxiety and depressive disorders in the postpartum period. The average indicators in women of the control group are within the normal range. A high level of clinical severity of symptomatic anxiety was observed in the main group ($48.0 \pm 5.00\%$ versus $8.0 \pm 3.84\%$ in the control group, $\chi^2 = 44.19$; $p < 0.0001$), that is, early postpartum complications are a predictor of severe anxiety. Depression of an average degree was more often recorded with a complicated course of puerperia. **Discussion.** The presence of a burdened obstetric and gynecological anamnesis and extragenital pathology increases the risk of puerperal complications and the development of severe affective disorders. Changes in the emotional status affecting the anxious and depressive component were more often revealed in postpartum women with complications than in women with a physiological course of the postpartum period. **Conclusions.** Most of the anxiety-depressive conditions in the main group corresponded to moderate severity in the clinical and psychopathological study. Disorders of mild degree were observed more often in a physiologically proceeding postpartum period. When complications are detected, timely diagnosis and correction of anxiety and depressive disorders are necessary for easily women's adaptation to the postpartum period.

Key words: postpartum period; complications; anxiety; depression.

For citation: Gadzhieva F.R. Clinical and psychopathological structure of depressive disorders in women against the background of postpartum inflammatory complications. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):193–199.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-193-199>

For correspondence: Fatma R. Gadzhieva — e-mail: mic_amu@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.03.2022

Инфекционно-воспалительные заболевания органов репродуктивной системы занимают значительный удельный вес среди гинекологических заболеваний, могут быть причиной частого бесплодия, невынашивания беременности, в связи с чем их профилактика и терапевтическая коррекция продолжают оставаться чрезвычайно актуальными для современной научной и практической медицины [1–4].

У беременных и родильниц разного возраста нередко диагностируется нарушение микробиоценоза в органах малого таза [5–7]. Первичная защита женской репродуктивной системы от патологического влияния патогенных микроорганизмов осуществляется за счет функциональной активности иммунной системы, в том числе количественных и качественных показателей лимфоцитов, цитокинов, секреторных иммуноглобулинов и т.д. [8]. В настоящее время отмечается рост пуэрперальных осложнений, которые продолжают занимать ведущее место в структуре акушерско-гинекологической патологии. У родильниц с послеродовыми осложнениями развитие дисбиотических процессов в микрофлоре родовых путей приводят к достоверному повышению провоспалительных цитокинов [9, 10].

Результаты некоторых научных исследований позволили выявить в качестве факторов риска возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний высокий уровень распространенности среди родильниц экстрагенитальных заболеваний [11, 12]. В этом плане можно отметить некоторые патогенетически значимые локальные факторы — это большая частота самопроизвольных аборт, осложненное течение беременности, характеризующееся наличием в этот период инфекционной генитальной патологии [13]. Что касается осложненного течения беременности и послеродового периода, а также ранней неонатальной смертности среди детей первородящих девочек-подростков, то эти факторы у них по частоте встречаемости вдвое выше, чем среди женщин старших возрастных групп [14]. Репродуктивное здоровье девочек-подростков, которое определяет развитие общества и формирует репродуктивный потенциал любой страны, характеризуется тем, что низкий уровень их соматического и репродуктивного здоровья, наличие вредных привычек и в целом низкий уровень адаптационных возможностей подросткового организма определяют высокий риск и уровень развития патологических процессов в органах малого таза в интранатальный и постнатальный периоды [15].

Послеродовая депрессия, распространенность которой среди родильниц, согласно результатам эпидемиоло-

гических и клинических исследований, варьирует в широких пределах, является также одним из частых послеродовых осложнений [16–18]. При этом у многих женщин депрессия сохраняется в течение длительного времени после родов. По определенным диагностическим критериям диагноз послеродовой депрессии устанавливается при развитии симптоматики в течение первых четырех недель после родов (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition, DSM-5) [19, 20]. Вероятность развития аффективных расстройств в послеродовом периоде существенно повышает акушерско-гинекологические факторы риска, среди которых необходимо отметить патологии текущей беременности, отсутствие предшествующих родов, наличие в анамнезе нарушений менструальной функции и аборт [21].

К немаловажным причинам развития послеродовой депрессии можно отнести некоторые психосоциальные факторы, представленные расстройством психологического статуса у женщин во время беременности, угрозой ее прерывания, нежеланной беременностью, тяжелым социально-экономическим положением, разрывом семейных отношений и так далее [22, 23]. Депрессия во время беременности и в послеродовом периоде на фоне негативного влияния на психоэмоциональное и физическое состояние родильниц может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья детей, являясь предпосылкой для развития у них психических отклонений и соматической патологии [24, 25].

Цель исследования. Изучение структуры тревожно-депрессивных расстройств у женщин на фоне осложненного течения раннего послеродового периода.

Материал и методы

Для проведения исследования был проведен отбор пациенток, проходивших стационарное лечение на базе Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, г. Баку. Давшие письменное информированное согласие на участие в клинко-лабораторных исследованиях 150 родильниц были разделены на две группы: основная — родильницы с развившимися послеродовыми осложнениями ($n = 100$), контрольная — родильницы с физиологическим течением послеродового периода ($n = 50$). Средний возраст родильниц по группам составил $29,9 \pm 0,64$ и $30,3 \pm 0,86$ года ($p = 0,679$). Исследования осуществлялись в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в Хельсинкской декларации «Этические принципы медицинских исследований с участием людей», разработанной Всемирной медицинской ассоциацией, «Всеобщей декларации о биоэтике и правах чело-

века (ЮНЕСКО)» [26]. Протокол данного исследования был одобрен Этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета (№11 от 29.12.2019 г.).

Критериями включения пациенток в настоящее исследование являлись наличие клинических и лабораторных признаков воспалительных осложнений (жалобы на боли внизу живота, слабость, повышение температуры тела, патологические изменения в гематологических показателях, в частности увеличение количества лейкоцитов в крови и СОЭ, ультразвуковые признаки изменений в органах малого таза — субинволюция матки, увеличение и расширение полости матки и др.). При составлении критериев исключения учитывалось влияние психических расстройств, развившихся до беременности, то есть в исследования не включались родильницы с шизофренией, вредными привычками и т.д. для исключения их влияния на вероятность развития тревоги и депрессии в послеродовой период. Сбор анамнестических данных проводился исследованием врачебных записей, историй болезней и амбулаторных карт пациентов, проведенным на базе отделений амбулаторной диагностики, патологии беременности и гинекологии НИИ акушерства и гинекологии Минздрава Азербайджанской Республики.

С целью выяснения особенностей тревожно-депрессивных расстройств в работе был использован клинко-психологический метод — шкала Гамильтона для оценки степени выраженности тревоги (HARS) и депрессии (HRDS). Одновременно применялся клинко-анамнестический метод, позволяющий изучить особенности акушерско-гинекологического и соматического статуса родильниц.

Количественные признаки были подвергнуты статистической обработке путем подсчета средней арифметической (M) и ее ошибки (SE). Статистическая значимость полученных различий между величинами определяли при помощи вычисления t -критерия Стьюдента. Для отбора наиболее информативных признаков был использован точный критерий Фишера. Достоверность разницы качественных (альтернативных) показателей оценивали по критерию Пирсона хи-квадрат (χ^2). В качестве минимально допустимого использовали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст женщин основной группы составил $29,9 \pm 0,64$ года, контрольной группы — $30,3 \pm 0,86$ года

($p = 0,679$). В раннем послеродовом периоде у родильниц основной группы чаще, чем в контрольной группе, регистрировались болезненность в нижних отделах брюшной полости — $89,0 \pm 3,13\%$ и повышение температуры тела свыше 38°C — $70,0 \pm 4,58\%$ ($p < 0,0001$) (табл. 1).

К числу гипотетических факторов риска развития послеродовых воспалительных осложнений были отнесены признаки, отражающие особенности гестационного периода. В ходе исследований определялся высокий уровень некоторых гинекологических заболеваний в анамнезе у родильниц в основной группе (табл. 2). При этом у них чаще диагностировались воспалительные заболевания половых органов, в частности хронический сальпингофорит ($30,0 \pm 4,58\%$) и кольпит ($21,0 \pm 4,07\%$).

Акушерский анамнез среди осложнений беременности в основной и контрольной группе выявил статистически значимые различия по частоте угрозы прерывания беременности ($p = 0,048$).

Как фактор риска развития воспалительного процесса отмечалось значимое преобладание у родильниц патологий шейки матки $16,0 \pm 3,67\%$ против значения $11,3 \pm 2,59\%$ в группе контроля ($p = 0,037$). По другим гинекологическим заболеваниям не выявлено статистически значимой разницы.

Низкий уровень частоты встречаемости среди гинекологической патологии у больных основной и контрольной группы приходится на заболеваемость вагинитом ($p = 0,510$). Статистически значимые различия по группам были выявлены при изучении частоты нарушений менструальной функции ($p = 0,009$).

Анализ индивидуальных карт показал достаточно высокий уровень экстрагенитальной патологии в основной группе. У женщин с послеродовыми осложнениями наиболее часто встречаемая в анамнезе экстрагенитальная патология — заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит), очаги хронической инфекции верхних дыхательных путей (хронический тонзиллит, хронический синусит). Обращает на себя внимание высокая частота респираторных инфекций верхних дыхательных путей, которые диагностировались в различные сроки у 20 ($20,0 \pm 4,00\%$) пациенток основной группы и у 2 ($4,0 \pm 2,77\%$) родильниц контрольной группы ($p = 0,007$).

Согласно поставленной цели, у родильниц обеих групп были исследованы степень тревожно-депрессивных расстройств в ранний послеродовой период.

Таблица 1

Основные клинические симптомы послеродовых осложнений

Показатель	Основная группа, $n = 100$		Контрольная группа, $n = 50$		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, годы ($M \pm m$)	$29,9 \pm 0,64$ (18–41)		$30,3 \pm 0,86$ (18–42)		0,679
Боль	89	$89,0 \pm 3,13$	3	$6,0 \pm 3,36$	$< 0,0001$
Лихорадка	70	$70,0 \pm 4,58$	1	$2,0 \pm 1,98$	$< 0,0001$
Серозно-гнойные выделения	41	$41,0 \pm 4,92$	2	$4,0 \pm 2,77$	$< 0,0001$

Примечание: * — достоверные различия между группами ($p < 0,001$) (по точному тесту Фишера).

Таблица 2

Показатели для факторов, повышающих риск развития послеродовых осложнений

Параметры	Основная группа, $n = 100$		Контрольная группа, $n = 50$		p
	абс.	%	абс.	%	
Акушерско-гинекологический анамнез					
Возраст менархе, годы	$13,5 \pm 0,12$ (11–16)		$13,4 \pm 0,16$ (12–16)		0,883
Нарушения менструальной функции	81	$81,0 \pm 3,92$	30	$60,0 \pm 6,93$	0,009*
Патология шейки матки	16	$16,0 \pm 3,67$	11	$7,3 \pm 2,13$	0,037*
Вагинит	5	$5,0 \pm 2,18$	5	$3,3 \pm 1,47$	0,510
Хронический сальпингоофорит	30	$30,0 \pm 4,58$	12	$8,0 \pm 2,22$	0,001*
Кольпит	21	$21,0 \pm 4,07$	14	$9,3 \pm 2,38$	0,009*
Угроза прерывания беременности	19	$19,0 \pm 3,92$	3	$6,0 \pm 3,36$	0,048*
Гестоз	52	$52,0 \pm 5,00$	9	$18,0 \pm 5,43$	0,001*
Экстрагенитальные заболевания:					
верхних дыхательных путей	20	$20,0 \pm 4,00$	2	$4,0 \pm 2,77$	0,007
сердечно-сосудистой системы	30	$30,0 \pm 4,58$	14	$28,0 \pm 6,35$	0,851
эндокринной системы	16	$16,0 \pm 3,67$	6	$12,0 \pm 4,60$	0,628
мочевыделительной системы	24	$24,0 \pm 4,27$	5	$10,0 \pm 4,24$	0,048*
органов пищеварения	6	$6,0 \pm 2,37$	5	$10,0 \pm 4,24$	0,507
Анемия	17	$17,0 \pm 3,76$	4	$8,0 \pm 3,84$	0,211

Примечание: * — достоверные различия между группами ($p < 0,05$) (по точному тесту Фишера).

Для выявления факторов риска развития послеродовой депрессии был проведен сравнительный анализ двух групп родильниц как с воспалительными осложнениями раннего пуэрперального периода, так и без данных патологических изменений. Были обнаружены статистически значимые различия между группами по госпитальной шкале тревоги и депрессии. При этом необходимо отметить более высокую степень выраженности тревоги и депрессии у родильниц основной группы, где показате-

тели по изучаемой шкале соответствовали субклинически выраженному уровню тревоги. Средние показатели у женщин контрольной группы находятся в пределах нормальных значений. Высокий уровень клинической выраженности симптоматической тревоги наблюдался в основной группе ($48,0 \pm 5,00\%$ против $8,0 \pm 3,84\%$ в контрольной группе, $\chi^2 = 44,19$; $p < 0,0001$). Наличие низкой тревожности выявляется у 40% женщин с нормально протекающим пуэрперальным периодом (табл. 3).

Таблица 3

Психозомоциональное состояние родильниц по шкале тревоги и депрессии Гамильтона

Показатель	Основная группа, $n = 100$	Контрольная группа, $n = 50$	p
Уровень тревоги (общий балл)	$21,6 \pm 0,51$ (10–32)	$15,3 \pm 0,79$ (5–27)	$< 0,0001$ ($t = 6,99$)
Отсутствие тревоги, %	—	$14,0 \pm 4,91$	
Низкая тревожность, %	$7,0 \pm 2,55$	$26,0 \pm 6,20$	
Тревога, %	$37,0 \pm 4,83$	$52,0 \pm 7,07$	$\chi^2 = 44,19$
Симптоматическая тревога, %	$48,0 \pm 5,00$	$8,0 \pm 3,84$	$< 0,0001$
Выраженное тревожное состояние, %	$8,0 \pm 2,71$	—	
Уровень депрессии (общий балл)	$15,9 \pm 0,35$ (9–22)	$12,6 \pm 0,55$ (5–20)	$< 0,0001$ ($t = 5,20$)
Нормальное состояние, %	—	$12,0 \pm 4,60$	
Легкая депрессия, %	$24,0 \pm 4,27$	$46,0 \pm 7,05$	$\chi^2 = 26,98$
Средняя степень тяжести, %	$45,0 \pm 4,97$	$36,0 \pm 6,79$	$< 0,0001$
Тяжелая депрессия, %	$31,0 \pm 4,62$	$6,0 \pm 3,36$	
Крайне тяжелая степень депрессии, %	—	—	

Примечание: различия в баллах оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$; различия в распределении оценивали по критерию χ^2 .

При оценке показателей послеродовой депрессии были зафиксированы следующие показатели: отсутствие признаков депрессивного синдрома было установлено среди обследуемых родильниц как основной, так и контрольной групп. Результаты анализа полученных данных исследования показали, что частота встречаемости легкой депрессии среди женщин с послеродовыми осложнениями составила $24,0 \pm 4,27\%$, тогда как на фоне физиологического течения пуэрперии показатели по данной шкале были выше и составили $46,0 \pm 7,05\%$ ($\chi^2 = 5,43$; $p < 0,0001$). При клинко-психопатологическом обследовании родильниц контрольной группы синдром выраженного тревожного расстройства выявлен не был. В группе практически здоровых женщин без патологических изменений в органах малого таза существенно низкие баллы получены для симптомов депрессии ($p < 0,0001$; $t = 5,20$), здесь средний балл по шкале Гамильтона составил $12,6 \pm 0,55$. Депрессия средней степени градации и тяжелая депрессия чаще регистрировались в основной группе родильниц.

Результаты исследования позволяют говорить о статистически значимой частоте выявления расстройств психоэмоционального спектра у пациенток с послеродовыми воспалительными заболеваниями, представленных преимущественно депрессией средней и тяжелой степени и выраженным тревожным состоянием, что свидетельствует о значительном психоэмоциональном напряжении родильниц этой группы, которое может негативно влиять на состояние и психического здоровья, и жизненной активности [27].

Обсуждение

В современной акушерской и гинекологической практике ведущая роль в материнской заболеваемости после оперативного и традиционного родоразрешения принадлежит инфекционно-воспалительным осложнениям, частота встречаемости которых в зависимости от степени инфекционного риска может колебаться в широких пределах. Сравнительный анализ структуры экстрагенитальной патологии и акушерско-гинекологического анамнеза у обследуемых женщин позволил выявить потенциальные факторы риска развития послеродовых осложнений. Полученные нами данные совпадают с результатами исследований большинства ученых по выявлению некоторых значимых причин осложненного течения послеродового периода [28, 29].

Частые и нередко тяжело протекающие респираторные заболевания верхних дыхательных путей наряду с физиологическим иммунодефицитом, сопутствующим беременности, способствуют срыву компенсаторно-адаптационных механизмов с формированием острых и хронических воспалительных процессов в органах малого таза в послеродовой период. Таким образом, в группу риска по развитию послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений и нарушению инволюции матки следует отнести пациенток с инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы. Похожие данные были опубликова-

ны ранее после получения результатов изучения соматического фона у беременных и у родильниц с хроническими заболеваниями органов малого таза [30, 31].

Физиологическая перестройка в различных органах и системах организма, в частности в нервной системе, при беременности приводит к определенному беспокойству, переутомлению, истощению физического состояния, а состояние тревожности различного уровня нередко выявляется у женщин репродуктивного возраста и с нормально протекающей беременностью. Беременность — особое состояние женщины, когда она сталкивается с некоторыми психологическими проблемами — является фактором риска развития напряжения и снижения адаптационных возможностей организма, и выявление депрессии в этот период всегда было крайне важной задачей медицины. В ходе проведенных нами исследований получены данные о частоте встречаемости и выраженности тревожно-депрессивного синдрома в раннем пуэрперии у женщин с послеродовыми воспалительными осложнениями.

При оценке по шкале тревоги Гамильтона в группе сравнения средний балл соответствует умеренной степени тревожных расстройств, а в контрольной группе — уровню легкой тревоги. Таким образом, важно отметить, что по наиболее важным компонентам используемых шкал показатели в контрольной группе были статистически значимо ниже, чем в группе с послеродовыми осложнениями. Аналогичные результаты были получены в ходе исследований, проведенных зарубежными авторами [32, 33]. Между обследуемыми группами родильниц были обнаружены достоверные различия в частоте встречаемости послеродовых психоэмоциональных нарушений и наблюдалась тенденция к увеличению их тяжелых форм на фоне диагностирования пуэрперальных осложнений. Полученные данные свидетельствуют о наличии достоверно более высоких показателей депрессии и тревожности, также о более частой встречаемости депрессии средней степени выраженности и высокого уровня тревожности в основной группе, что говорит о негативном влиянии исследуемой патологии органов малого таза на уровень психологического комфорта и адаптационные возможности организма. При этом важно отметить, что большая часть выявленных послеродовых депрессий были легкими, то есть клинко-психопатологическое состояние родильниц контрольной группы характеризовалась преобладанием сравнительно более слабой тревожно-депрессивной симптоматики, характеризующейся преимущественно жалобами на подавленность, чувство тревоги, нарушения сна, усталость, что согласуется с данными ранее проведенных работ [34, 35].

Наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии повышает риск возникновения пуэрперальных осложнений и развития на этом фоне тяжелых аффективных расстройств [36, 37]. Таким образом, по полученным нами результатам и мнению многих ученых, послеродовой период является уязвимым временем, в течение которого

родильницы подвержены повышенному риску психических расстройств [38–40].

Выводы

При клинико-психопатологическом исследовании большая часть тревожно-депрессивных состояний в основной группе соответствовала умеренной или средней степени тяжести. Легкая степень расстройств чаще наблюдалась у родильниц с физиологически протекающим послеродовым периодом.

При выявлении осложнений необходима своевременная диагностика и коррекция тревожно-депрессивных расстройств для адаптации женщин в ранний послеродовой период.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов и несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Батракова Т.В., Зазерская И.Е., Вавилова Т.В., Кустаров В.Н., Хаджиева Э.Д., Соколова А.А. Раннее прогнозирование послеродового эндометрита. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):17–20. [Batrakova T.V., Zazerskaya I.E., Vavilova T.V., Kustarov V.N., Khadzhieva E.D., Sokolova A.A. Ranneye prognozirovaniye poslerodovogo endometrita. *Doktor.Ru*. 2021;20(1):17–20. (In Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-17-20
2. Alkema L., Chou D., Hogan D., Zhang S., Moller A.B., Gemmill A. et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 2016;387(10017):462–74.
3. Segal T.R., Giudice L.C. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. *Fertility and Sterility*. 2019;112(4):613–21.
4. Shang-Rong F., Ping L., Shao-Mei Y., Lei H., Xiao-Ping L. New Concept and Management for Sepsis in Pregnancy and the Puerperium. *Maternal-Fetal Medicine*. 2020;2(4):231–239. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000058
5. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Некоторые микробиологические характеристики женщин с хроническим эндометритом и его отсутствием. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(4):14–22. [Kobaidze Ye.G., Padrul' M.M. Nekotoryye mikrobiologicheskiye kharakteristiki zhenshchin s khronicheskim endometritom i yego otsutstviyem. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2017;11(4):14–22. (In Russian)]. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.014-022
6. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(1):27–34. [Radzinskij V.E., Petrov Ju.A., Kalinina E.A. i dr. Patogeneticheskie osobennosti makrotipov hronicheskogo jendometrita. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017;98(1):27–34. (In Russian)]. DOI: 10.17750/KMJ2017-27
7. Mtshali A., San J.E., Osman F., Garrett N., Balle C., Giandhari J. et al. Temporal Changes in Vaginal Microbiota and Genital Tract Cytokines Among South African Women Treated for Bacterial Vaginosis. *Front. Immunol.* 2021;12:730986. DOI: 10.3389/fimmu.2021.730986
8. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Иммуноопосредованные механизмы воспалительного ответа при сочетанных инфекциях нижнего отдела полового тракта у женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;15(3):245–257. [Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromenskiy V.V. Immunooposredovannyye mekhanizmy vospalitel'nogo otveta pri sochetannykh infektsiyakh nizhnego otveta polovogo trakta u zhenshchin. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktiya*. 2020;15(3):245–257. (In Russian)]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.209
9. Azizieh F., Dingle K., Raghupathy R., Johnson K., VanderPlas J., Ansari A. Multivariate Analysis of Cytokine Profiles in Pregnancy Complications. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018;79:e12818. DOI: 10.1111/aji.12818
10. Musilova I., Andrys C., Drahosova M., Soucek O., Pliskova L., Jacobsson B. et al. Cervical fluid interleukin 6 and intra-amniotic complications of preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2017;31:827–36.
11. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Современная профилактика и терапия. *Эффективная фармако-терапия. Акушерство и гинекология*. 2016;1–2:34–41. [Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Anemiya beremennykh. Sovremennaya profilaktika i terapiya *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;1–2:34–41. (In Russian)]
12. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy, *European Heart Journal*. 2018;39(34):3165–3241, DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340
13. Белова А.В., Асатурова О.Р., Александров Л.С., Никонов А.П., Иванова Т.А., Гушин А.Е. Значение генитальных микоплазм (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) в развитии инфекционных осложнений беременности, родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;2:85–91. [Belova A.V., Astaturova O.R., Aleksandrov L.S., Nikonov A.P., Ivanova T.A., Gushchin A.Ye. Znachenie genitalnykh mikoplazm (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) v razvitiy infektsionnykh oslozhneniy beremennosti, rodov. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2015;2:85–91. (In Russian)]
14. Mezmur H., Assefa N., Alemayehu T. An Increased Adverse Fetal Outcome Has Been Observed among Teen Pregnant Women in Rural Eastern Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *Global Pediatric Health*. 2021;8:1–13. DOI: 10.1177/2333794X21999154
15. Di Tucci C., Di Mascio D., Schiavi M.C., Perniola G., Muzii L., Benedetti Panici P. Pelvic Inflammatory Disease: Possible Catches and Correct Management in Young Women. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2018;2018:5831029.
16. Abdulqader Alrehaili R., Albelawi R. The Prevalence of Postpartum Depression and the Related Risk Factors in Primary Health Care, Al-Madinah, Saudi Arabia. *Cureus*. 2022;14(2):e22681. DOI: 10.7759/cureus.22681
17. Bo H.-X., Yang Y., Zhang D.-Y., Zhang M., Wang P.-H., Liu X.-H., Ge L.-N., Lin W.-X., Xu Y., Zhang Y.-L., Li F.-J., Xu X.-J., Wu H.-H., Jackson T., Ungvari G.S., Cheung T. and Xiang Y.-T. The Prevalence of Depression and Its Association With Quality of Life Among Pregnant and Postnatal Women in China: A Multi-center Study. *Front. Psychiatry*. 2021;12:656560. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.656560
18. Di Florio A., Putnam K., Altemus M. et al. The impact of education, country, race and ethnicity on the self-report of postpartum depression using the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Psychol. Med.* 2017;47(5):787–99. DOI: 10.1017/S0033291716002087
19. Kittel-Schneider S., Davidova P., Kalok M. et al. A pilot study of multilevel analysis of BDNF in paternal and maternal perinatal depression. *Arch. Womens Ment. Health*. 2022;25:237–249. DOI: 10.1007/s00737-021-01197-2
20. Rasmussen M.H., Strom M., Wohlfahrt J. et al. Risk, treatment duration, and recurrence risk of postpartum affective disorder in women with no prior psychiatric history: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2017;14(9):e1002392. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002392
21. Meltzer-Brody S., Howard L., Bergink V. et al. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis. Primers*. 2018;4:18022. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22
22. Gauthreaux C., Negron J., Castellanos D. et al. The association between pregnancy intendedness and experiencing symptoms of postpartum depression among new mothers in the United States, 2009 to 2011: A secondary analysis of PRAMS data. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e5851. DOI: 10.1097/md.0000000000005851
23. Grundström H., Malmquist A., Ivarsson A. et al. Fear of childbirth postpartum and its correlation with post-traumatic stress symptoms and quality of life among women with birth complications — a cross-sectional study. *Arch. Womens Ment. Health*. 2022;25:485–491. DOI: 10.1007/s00737-022-01219-7
24. Филоненко А.В. Последствия влияния послеродовой депрессии родильницы на психосоматические показатели здоровья младенца. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;4(1):37–43. [Filonenko A.V. Posledstviya vliyaniya poslerodovoy depressii roditel'nitsy na psichosomaticheskiye pokazateli

- zdorov'ya mladentsa. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;4(1):37–43. (In Russian)]
25. Raphael J.L., Patel M. Extending public insurance postpartum coverage: implications for maternal and child health. *Pediatr. Res.* 2022. DOI: 10.1038/s41390-022-01949-5
26. Guide 4: Bioethics Committees and Public Policy. Paris: UNESCO. UNESCO. (2019). [Electronic resource]. URL: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000233230>
27. Tola Y., Ayele G., Boti N., Yihune M., Gethahun F., Gebre Z. Health-Related Quality-of-Life and Associated Factors Among Post-Partum Women in Arba Minch Town. *Int. J. Womens Health*. 2021;13:601–611. DOI: 10.2147/IJWH.S295325
28. Шатунова Е.П., Линева О.И., Тарасова А.В., Неганова О.Б. Послеродовые воспалительные заболевания матки: клинические и диагностические грани проблемы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(1):79–83. [Shatunova Ye.P., Lineva O.I., Tarasova A.V., Neganova O.B. Poslerodovyye vospalitel'nyye zabolevaniya матки: klinicheskiye i diagnosticheskiye grani problemy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(1):79–83. (In Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20212101179
29. Schrey-Petersen S., Tauscher A., Dathan-Stumpf A., Stepan H. Diseases and complications of the puerperium. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2021;118:436–46. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0168
30. Alterman N., Kurinczuk J.J., Quigley M.A. Caesarean section and severe upper and lower respiratory tract infections during infancy: Evidence from two UK cohorts. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246832. DOI: 10.1371/journal.pone.0246832
31. Pan Y., Ni L., Fang S., Zhang J., Fan W., & Shen F. (). Effect of comprehensive care on the negative emotions and life quality in parituriants with postpartum depression and gestational hypertension. *American journal of translational research*. 2021;13(6):7228–7234
32. Макарова М.А., Тихонова Ю.Г., Авдеева Т.И. и др. Послеродовая депрессия — факторы риска развития, клинические и терапевтические аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):75–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-75-80. [Makarova M.A., Tikhonova YU.G., Avdeyeva T.I. et al. Poslerodovaya depressiya — faktory riska razvitiya, klinicheskiye i terapevticheskiye aspekty. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2021;13(4):75–80. (In Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-75-80
33. Moya E., Phiri N., Choko A.T. et al. Effect of postpartum anaemia on maternal health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2022;22, 364. DOI: 10.1186/s12889-022-12710-2
34. Cook N. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. N. Cook, S. Ayers, A. Horsch *Journal of Affective Disorders*. 2018;1(225):18–31.
35. Norhayati M.N., Hazlina N.H., Asrenee A.R., Emilin W.M. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. *J. Affect. Disord.* 2015;175:34–52. DOI: 10.1016/j.jad.2014.12.041
36. Московенко Н.В., Кравченко Е.Н. Психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин, страдающих сочетанными заболеваниями органов малого таза. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2011;2:58–61. [Moskovenko N.V., Kravchenko Ye.N. Psikhoemotsional'noye sostoyaniye i kachestvo zhizni zhenshchin, stradayushchikh sochetannymi zabolevaniyami organov malogo taza. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2011;2:58–61. (In Russian)]
37. Ellsworth-Bowers E., Corwin E. Nutrition and the psychoneuroimmunology of postpartum depression. *Nutr. Res. Rev.* 2012;25(1):180–192. DOI:10.1017/S0954422412000091
38. Trends in maternal mortality: 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2019.
39. Mousavi F., Shojaei P. Postpartum Depression and Quality of Life: A Path Analysis. *Yale J. Biol. Med.* 2021;94(1):85–94.
40. Valla L., Helseth S., Småstuen M.C. et al. Factors associated with maternal overall quality of life six months postpartum: a cross sectional study from The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22:4. DOI: 10.1186/s12884-021-04303-5

Поступила 06.03.2022

Информация об авторе/Information about the author

Фатма Расим гызы Гаджиева (Fatma Rasim Hadzhieva) — канд. мед. наук, доцент, врач-гинеколог, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Минздрава Азербайджанской Республики, докторант кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0003-2323-8356>

Шилкина Н.П.¹, Дряженкова И.В.², Юнонин И.Е.¹

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО ТРОМБАНГИИТА

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Ярославль, Россия

² Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославль», 150030, Ярославль, Россия

Цель исследования. Представить некоторые дискуссионные вопросы патогенеза, диагностики и лечения облитерирующего тромбангиита (ОТА) в соответствии с современными взглядами на номенклатуру, классификацию, патогенез и лечение иммуновоспалительных заболеваний. **Материал и методы.** Обследовано 115 больных ОТА, наблюдаемых в межобластном консультативном центре для больных системными ревматическими заболеваниями. Комплексный анализ состояния периферического звена кровообращения проводили методом дуплексно-триплексного ангиосканирования. Для определения толщины комплекса интима–медиа общей сонной артерии использовали ультразвуковое триплексное ангиосканирование с цветовым картированием потока крови. Проводилось исследование биоптата кожно-мышечного лоскута, послеоперационного и аутопсийного материала с применением морфологических методов. Иммунофлуоресцентный метод использован для обнаружения иммунных комплексов. Микроциркуляторное русло изучалось методом конъюнктивальной биомикроскопии. У 224 больных системными васкулитами (СВ) были определены серологические маркеры, включая широкий спектр аутоантител, комплемент, факторы поражения соудистой стенки. **Результаты.** Наиболее диагностически значимыми критериями ОТА оказались возраст моложе 45 лет, мужской пол, курение, поражение дистальных отделов конечностей и результаты биопсии кожно-мышечного лоскута. Для ОТА типично вовлечение артерий мелкого и среднего калибра, а также тромбоз и флеботромбоз. Достоверным диагнозом ОТА считался при наличии данных доплерографии, свидетельствующих о сужении или окклюзии дистальных артерий конечностей, и биопсии кожно-мышечного лоскута или операционного материала. Морфологическим субстратом при ОТА были деструктивно-продуктивные или продуктивные тромбоваскулиты средних и мелких артерий и вен. Наряду с продуктивными обнаруживались некротические деструктивно-инфильтративные и деструктивно-пролиферативные артерииты, сопровождающиеся фибриноидным некрозом стенки артерий и инфильтрацией ее нейтрофилами. При этих артериитах чаще выявлялись тромбозы, а в стенке таких артерий иммунофлуоресцентным методом обнаруживались иммунные комплексы. Ишемические проявления при ОТА были связаны не только со стенозированием артерий, но и с микроангиосклерозом. Представлены дифференциально-диагностические признаки ОТА и атеросклероза. Вовлечение средних и мелких артерий и вен типично для ОТА, а крупных и средних артерий — для атеросклероза. Более выраженные микроциркуляторные изменения также имели место при ОТА. Следует отметить отсутствие при ОТА специфических диагностических тестов и позитивных серологических маркеров, характерных для определенных нозологических форм СВ. Обсуждаются некоторые вопросы нозологической принадлежности, патогенеза и принципов терапии ОТА. Отмечено, что спектр трактовок ОТА облитерирующего тромбангиита изменился с начала XXI века. Заболевание требует как мультидисциплинарного подхода в плане диагностики, так и уточнения нозологической принадлежности, патогенеза и назначения патогенетической терапии.

Ключевые слова: облитерирующий тромбангиит; критерии диагностики; серологические маркеры; ультразвуковая доплерография сосудов.

Для цитирования: Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Юнонин И.Е. Современные аспекты проблемы облитерирующего тромбангиита. *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):200–208. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-200-208>

Для корреспонденции: Шилкина Наталья Петровна — e-mail: shilkin39@mail.ru

Shilkina N.P.¹, Dryazhenkova I.V.², Yunonin I.E.¹

MODERN ASPECTS OF THE PROBLEM OF OBLITERATING THROMBANGIITIS

¹Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russia

²Clinical Hospital «RZD-Medicine», 150030, Yaroslavl, Russia

Purpose. To present some pathogenesis, diagnostics and treatment of thromboangiitis obliterans (TAO) discussion items in accordance with the contemporary views on the nomenclature, classification, pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. **Materials and methods.** 115 patients with thromboangiitis obliterans under observation in Interregional Consultative Center for the patients with systemic rheumatic diseases were examined. The complex analysis of peripheral circulation was carried out by ultrasonic scintiangiography. The methods of study included: morphological analysis of biopsy, autopsic and operating material by histochemical methods; immunofluorescent method was used for detecting the immune complexes. In 224 patients with systemic vasculitides (SV) serological markers, including the wide spectrum of autoantibodies, C-reactive protein, complement, von Willebrand factor antigen as a marker of defeat of vascular wall were detected. **Results.** Most diagnostically significant criteria were: age younger than 45 years, male sex, smoking, distal vascular lesions of the extremities and confirmation of thromboangiitis obliterans by musculoscutaneous biopsy. The involvement of small- and medium-sized arteries and also thrombophlebitis and phlebemphraxis were typical. Reliable diagnosis could have been considered when scintiangiography data that testified about the contraction or occlusion of distal arteries of extremities, and the results of biopsy were presented. Morphological substratum was a destructive-productive or productive thrombovasculitis of middle- and small-sized arteries and veins. Necrotic destructive-infiltrative and destructive-proliferative arteriitis, accompanied by fibrinoid necrosis of the arterial wall and by its infiltration with neutrophils were revealed with the productive. The thromboses were revealed with these arteriitis more frequently, and in the wall of such arteries immune complexes were observed. Ischemic manifestations were connected not only with arterial stenosis, but also with microangiosclerosis. Differential diagnostic

signs of atherosclerosis were represented. Involving of small- and middle-sized arteries was typical for thromboangiitis obliterans and large- and middle- sized arteries — for atherosclerosis. The thrombophlebitis and phlebothrombosis were characteristic for TAO. No specific laboratory tests were available to confirm TAO diagnosis. It should be noted the specific diagnostic tests and positive serological markers, characteristic for other SV nosologic forms were absent. Some questions of nosologic specification, pathogenesis and principles of therapy were discussed. It should also be noted that the spectrum of TAO interpretation changed since the beginning of the XXI century. The disease requires multidisciplinary approach both in diagnostics and refinement of nosologic belonging, pathogenesis and designation of pathogenetic therapy.

Key words: *thromboangiitis obliterans; diagnostic criterions; serological markers; ultrasonic scintiangiography.*

For citation: Shilkina N.P., Dryazhenkova I.V., Yunonin I.E. Modern aspects of the problem of obliterating thromboangiitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):200–208. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-200-208>

For correspondence: Nataliya P. Shilkina — e-mail: shilkin39@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03.03.2022

В отечественной ревматологии облитерирующий тромбангиит (ОТА) традиционно рассматривается в группе системных васкулитов (СВ) и определяется как системное неатеросклеротическое сосудистое заболевание, в основе которого лежит генерализованный панваскулит с тромбозом сосудов среднего и мелкого калибра, как артерий, так и вен [1, 2]. Заболевание характеризуется преимущественным вовлечением дистальных отделов сосудов в основном нижних, реже верхних конечностей, а также церебральных и висцеральных, с последующим распространением патологического процесса на проксимальные зоны сосудистого русла.

По мнению академика А.В. Покровского и соавт. [3], «природа окклюзирующего поражения артерий у молодых курильщиков является непрерывным объектом споров, начиная с 1879 года, когда V. Winiwarter впервые описал сосудистый синдром, который назвал “облитерирующим эндартериитом”» [4]. Позднее американский врач Leo Buerger (1908, 1924), суммируя материалы клинических и морфологических исследований, выделил это заболевание как самостоятельную форму поражения периферических сосудов, при которой в патологический процесс вовлекается не только артериальная, но и венозная системы в виде мигрирующего тромбофлебита. Leo Buerger считал, что в основе процесса может иметь место и первичный тромбоз артерий, а воспалительная реакция в сосудистой стенке с последующей облитерацией просвета сосудов возникает вторично, в ответ на наличие тромба, что нашло отражение и в названии болезни — *Tromboangiitis obliterans* [5, 6].

В настоящее время принято считать, что отзвучали споры по поводу «классовой» принадлежности СВ. По классификации ВОЗ X пересмотра (Женева, 1995) СВ отнесены к XIII классу — «Болезни костно-мышечной системы (БКМС)», подклассу «Системные поражения соединительной ткани» и занимают рубрику М30–М36, хотя их принадлежность к БКМС в плане терминологии также не совсем корректна, но была оправдана общими звеньями патогенеза, системностью процесса и подходами к лекарственной терапии. В то же время облитерирующий тромбангиит в этой рубрикации отсутствует.

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) по МКБ-10 включен в рубрику «Болезни системы кро-

вообращения (класс IX I73.1), подразделение «Болезни артерий, артериол и капилляров» (I70–I79), что также требует обсуждения о возможности его принадлежности к группе СВ.

Цель исследования: представить некоторые дискуссионные вопросы патогенеза, диагностики и лечения облитерирующего тромбангиита в соответствии с современными взглядами на номенклатуру, классификацию и лечение иммуновоспалительных заболеваний.

Материал и методы

В межобластном консультативном центре для больных ревматическими заболеваниями и в межобластном сосудистом хирургическом центре с 1973 по 2018 г. обследована группа из 115 мужчин с облитерирующим тромбангиитом. Средний возраст которых равнялся $34,52 \pm 3,65$ года, средняя продолжительность заболевания $6,38 \pm 1,93$ года, средний возраст начала заболевания $25,3 \pm 2,47$ года. Активность ОТА в 57% случаев соответствовала I степени, у 24% — II степени, у 19% — неактивная фаза заболевания.

Для диагностики использовали критерии ОТА S. Shionoya [7]. Проводилось морфологическое исследование материала с окраской гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, окраской по Нохту–Максимову, Ван-Гизону, Харту, использовали ШИК-реакцию и выявление иммунных комплексов в стенке артерий иммунофлуоресцентным методом.

В 78 случаях выполнено исследование аутопсийного материала, в 43 — биопсийного материала. Заключение даны профессором Н.Е. Ярыгиным, профессором К.И. Панченко. Периферическое звено кровообращения изучали методом ультразвуковой доплерографии сосудов. Эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии изучали методом D. Celermajer (1991).

Комплекс показателей, отражающих иммунный статус, включал определение комплемента колориметрическим методом по 50% гемолизу и широкого спектра аутоантител у 224 больных системными васкулитами методом твердофазного иммуноферментного анализа: антиэндотелиальных антител (АЭА), антинуклеарных антител (АНА), антител к ДНК (аДНК), антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), антинейтрофильных цитоплазм

матических антител (АНЦА), антикардиолипидных антител изотипов IgG и IgM (аКЛ IgG и аКЛ IgM), а также криоглобулинов, антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:АГ) и С-реактивного белка (СРБ). Исследование содержания IgE проведено радиоиммунным методом.

Результаты

Наиболее диагностически значимыми при оценке по Кульбаку оказались мужской пол, возраст моложе 45 лет, курение, поражение дистальных отделов конечностей по типу атеротромбоза, выявление венозного тромбоза, а также подтверждение наличия васкулита при биопсии кожно-мышечного лоскута. По нашим данным, среди факторов риска отмечены переохлаждение (87%), повышенная нагрузка на нижние конечности, в основном статического характера (58%). В дебюте заболевания 98% больных курили и имели средний стаж курильщика 7,5 года. Начало заболевания у 60% пациентов характеризовалось симптоматикой расстройств артериального кровотока в конечностях. У остальной группы больных развились мигрирующие флебиты и тромбофлебиты, в основном поверхностных вен нижних конечностей. Все больные имели хроническое течение заболевания. У большинства больных (82%) отмечались немотивированное снижение массы тела, общее недомогание, слабость, быстрая утомляемость. У всех больных наблюдались проявления ишемического синдрома со стороны нижних конечностей — от неприятных ощущений и чувства тяжести до классических приступов перемежающейся хромоты. Больные предъявляли жалобы на зябкость конечностей даже в теплое время года, парестезии, ночные судороги, а при высокой степени ишемии — на боли в стопах и икроножных мышцах в покое. Были поражены сосуды двух, а в 64% были вовлечены артерии трех-четырех конечностей. Редко встречались тромбозы крупных или средних магистральных артерий конечностей. В 90% случаев отмечалось резкое снижение или отсутствие пульсации на дистальных артериях конечностей. У 67% больных выявлялись сухость кожи и шелушение, асимметричный акроцианоз — у 48% лиц, гипотрофия мышц конечностей — у 57%. У 52% пациентов имелись язвы на пальцах кистей, у 96% больных — на пальцах ног. Синдром Рейно выявлен у 75% больных. В большинстве случаев образование язв и некрозов мягких тканей приводило к ампутации пораженного участка (84%). У 70% больных имелось разной степени выраженности расширение подкожных вен нижних конечностей, у 45% — с признаками текущего тромбофлебита.

Все больные предъявляли жалобы на неприятные ощущения в области сердца или боли, возникающие независимо от физической нагрузки. Имели место различные нарушения ритма, чаще желудочковая экстрасистолия (43%), у 20% больных диагностирована мерцательная аритмия. У 45% больных зарегистрированы нарушения проводимости. Двое больных перенесли инфаркт миокарда без зубца Q на электрокардиограмме. Артериальная гипертензия отмечалась в 43% случаев. Вовлечение

системы органов дыхания встречалось у 33% больных, признаки пневмосклероза при рентгенографии выявлены у 18% больных. Со стороны желудочно-кишечного тракта определялись язвы желудка, двенадцатиперстной кишки или эрозивный гастрит (30%). Различные диспептические явления выявлены у 38% лиц. В 20% случаев диагностированы инфаркты почек, протеинурия имела место у 6 больных. Признаков ХПН не отмечено.

Морфологическим субстратом ОТА были деструктивно-продуктивные или продуктивные тромбоваскулиты средних и мелких артерий и вен.

У больных ОТА в артериях среднего и мелкого калибра обнаружены мукоидное набухание интимы и адвентиции, дистрофия и деструкция эндотелия с образованием тромбов. Наиболее часто воспалительные инфильтраты выявлялись во внутренней оболочке, реже в наружной и еще реже — в средней по ходу *vasa vasorum*.

Клеточная воспалительная инфильтрация распространялась широко на интиму, наружную оболочку артерии и встречалась в артериолах, венулах, капиллярах и вновь образованных сосудах. Инфильтраты состояли из лимфоцитов и макрофагов, в репаративной фазе воспаления появлялись клетки фибропластического ряда, что приводило к разрастанию в интиме соединительной ткани и стенозированию просвета сосуда. Присутствие в инфильтратах лимфоцитов и макрофагов свидетельствовало о рецидивирующем иммунноклеточном механизме повреждения сосудистой стенки. Во многих артериях соединительная ткань становилась рубцовой, подвергалась гиалинозу.

Наряду с продуктивными обнаруживались некротические (деструктивно-инфильтративные и деструктивно-пролиферативные) артерииты, сопровождающиеся фибриноидным некрозом стенки артерий и инфильтрацией ее нейтрофилами, выявлялись тромбозы. В дальнейшем очаги фибриноидного некроза замещались грануляциями полиморфноклеточного состава, иногда с гигантоклеточной реакцией. Репарация в этих случаях также завершалась резким утолщением интимы, что приводило к сужению или полной облитерации сосуда (рис. 1–3). В стенках таких артерий иммунофлуоресцентным методом обнаруживались иммунные комплексы и чаще выявлялись тромбозы.

Как правило, при ОТА в процесс вовлекались вены — клинически у 87% больных, гистологически — практически во всех случаях. Кроме продуктивного флебита, у ряда больных имел место и тромбофлебит. В исходе флебита развивался флебосклероз с сужением просвета соответствующей вены.

Во всех случаях ОТА обнаруживались микроваскулиты: артериолиты, капилляриты, венулиты. Исходом микроваскулитов был микроангиосклероз с запустеванием соответствующих сосудов, так что ишемические проявления при ОТА связаны не только со стенозированием артерий, но и с микроангиосклерозом.

Поражение сосудов нижних конечностей с последующим склерозированием, стенозированием просвета и нарушением функциональной полноценности регионарно-

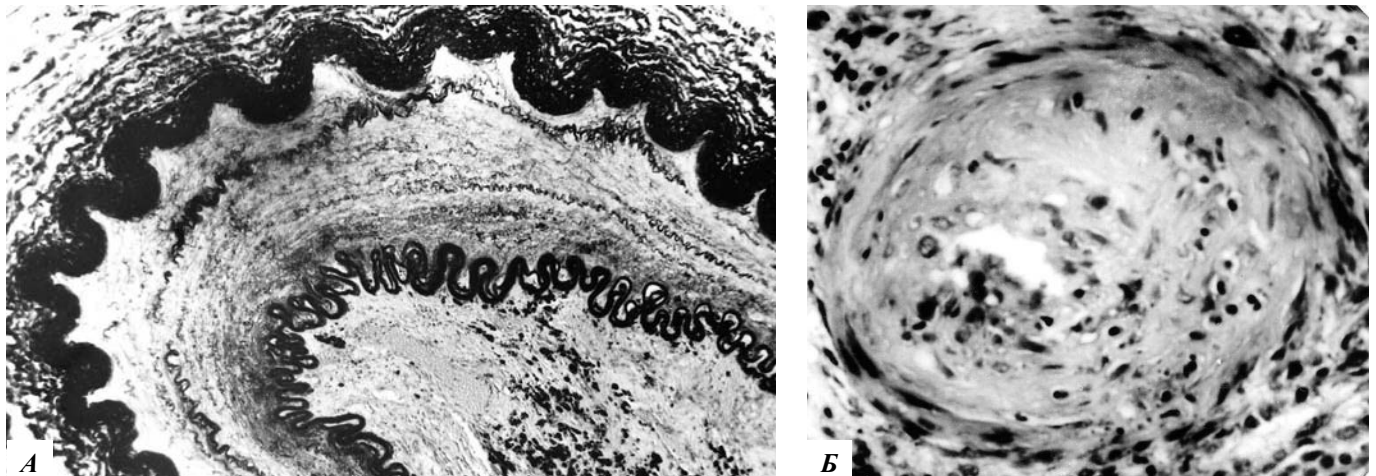


Рис. 1. Облитерирующий тромбангиит:

А — тромбоваскулит артерии нижней конечности с организованным и канализованным тромбом. Окраска фуксином по Харту, $\times 100$; Б — продуктивный эндартериит с облитерацией просвета артериолы стромы почки. Окраска толуидиновым синим, $\times 320$ (архив профессора Н.Е. Ярыгина)

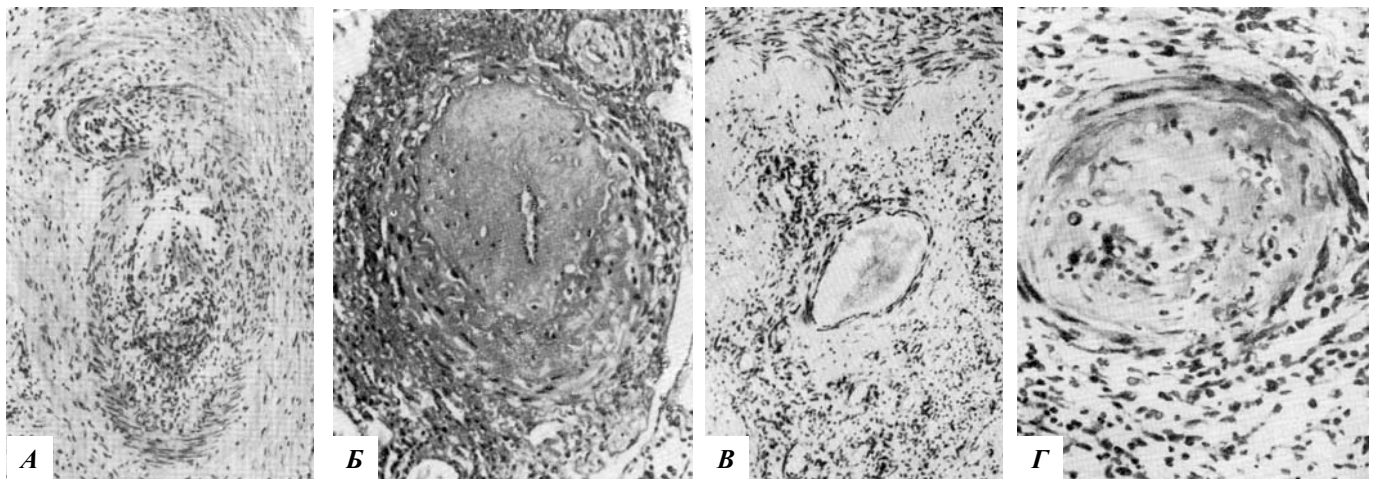


Рис. 2. Облитерирующий тромбангиит:

А — межмышечная соединительная ткань. Продуктивный эндоваскулит с рубцовым утолщением интимы артерии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б — подкожная жировая клетчатка. Утолщение, склероз и гиалиноз артерии с резким стенозом просвета. Окраска по Ван-Гизону, $\times 100$; В — артерия нижней конечности. Продуктивный васкулит сосудистых каналов организованного тромба с превращением одного из них в артерию мышечного типа. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Г — почка. Деструктивно-продуктивный панартериит. Окраска толуидиновым синим, $\times 320$ (архив профессора Н.Е. Ярыгина)

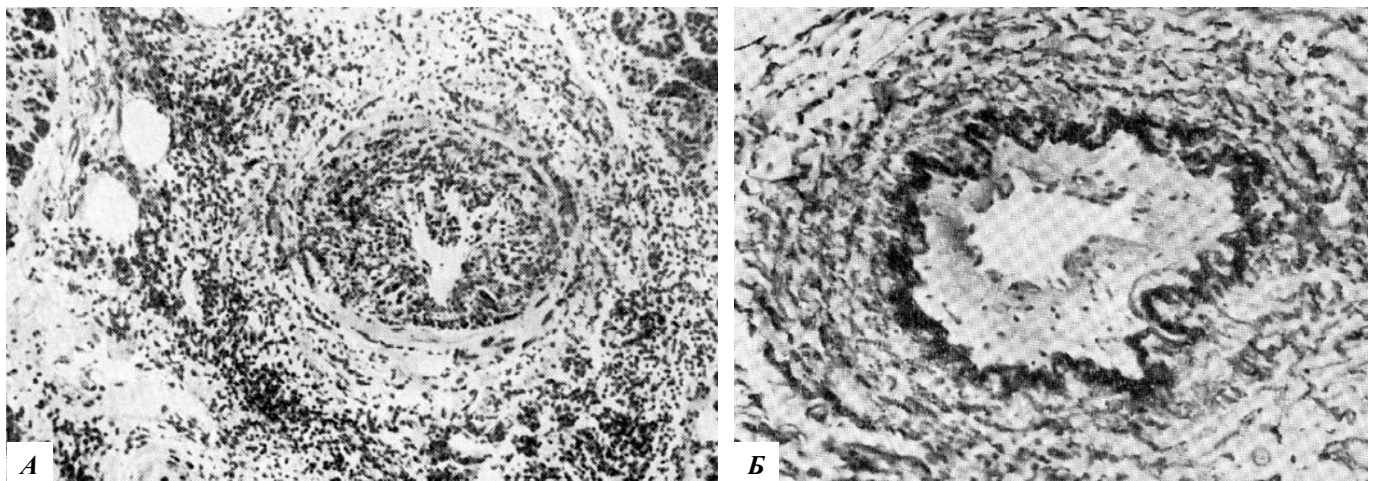


Рис. 3. Облитерирующий тромбангиит:

А — поджелудочная железа. Продуктивный панартериит с разрастанием грануляционной ткани. Реакция Браше, $\times 100$; Б — межмышечная соединительная ткань. Рубцовое утолщение интимы артерии с резким сужением ее просвета. Окраска фуксином по Харту, $\times 100$ (архив профессора Н.Е. Ярыгина)

го кровотока характерно как для ОТА, так и для атеросклероза. Клинические признаки сосудистых поражений в виде перемежающейся хромоты, дигитальных язв, некрозов, периферической гангрены, ишемической полинейропатии встречаются при обоих процессах. В связи с этим дифференциальная диагностика окклюзирующих поражений нижних конечностей представляет определенные трудности [8].

Полученные нами данные позволяют представить дифференциально-диагностические признаки ОТА и атеросклероза. Среди сопутствующих факторов атеросклероза следует отметить прежде всего гиперлипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет и подагру. ОТА и атеросклероз чаще поражают мужчин, но при ОТА начало заболевания относится к более молодому возрасту. Курение является фактором риска обоих заболеваний, но при ОТА входит в критерии диагностики.

Нижние конечности поражаются при обоих заболеваниях, но для ОТА возможно также и вовлечение в процесс сосудов верхних конечностей с дистальным типом поражения (лучевых и локтевых артерий, артерий кисти). Атеросклероз поражает преимущественно подвздошные и бедренные артерии, брюшную аорту. Вовлечение артерий мелкого и среднего калибра типично для ОТА, крупных и средних артерий — для атеросклероза. Тромбофлебит и флеботромбоз характерен для ОТА. Образование резко болезненных некрозов дистальных отделов пальцев стоп, особенно возле ногтевого ложа и под ногтями, является типичным признаком ОТА. Развитию язвенных дефектов предшествует появление стойкого цианоза дистальных фаланг одного или нескольких пальцев стопы. Характерной особенностью ОТА являются мучительные боли в пораженных отделах конечностей, усиливающиеся в покое и особенно ночью. Биопсия подтверждает наличие васкулита при ОТА, в стенке артерий выявляются иммунные комплексы. Атеросклеротические бляшки имеют место при атеросклерозе, хотя в настоящее время отмечается и более раннее развитие атеросклероза у больных ревматическими заболеваниями.

При ультразвуковой доплерографии сосудов у больных ОТА основные изменения касались дистального русла нижних конечностей. Наблюдалось сужение дистальных артерий, чаще средней трети голени, вплоть до полной облитерации сосуда и наличие внутрисосудистых эхопозитивных образований (тромбов). Возможна локация пристеночных тромбов в области бифуркации общей бедренной артерии с вовлечением глубокой мышечной ветви. Поражение венозной системы, которое в разной степени выраженности отмечено практически у 100% больных, включало активно текущий флебит, варикозное изменение вен нижних конечностей, посттромбофлебитический синдром, клапанную недостаточность глубоких вен или тромбоз глубоких вен голени.

При атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей диагностировано вовлечение как проксимального, так и дистального русла. В то же время отмечено более проксимальное начало субокклюзирующих и окклюзирующих процессов по сравнению с ОТА.

При атеросклерозе обнаруживались атероматозные наложения с эксцентричным расположением по отношению к периметру сосуда, в основном по задней стенке артерии. Зонами «повышенного интереса» являлись терминальный отдел брюшной аорты, подвздошно-бедренный сегмент, подколенные артерии.

Полученные данные позволяют дифференцировать воспалительные и атеросклеротические поражения сосудистой стенки, что определяет подходы к корригирующей терапии.

У 5 (10%) человек из 50 больных с ОТА выявлены изменения общей сонной артерии (ОСА), выражавшиеся в утолщении комплекса интима-медиа (КИМ) и односторонних атероматозных изменениях без гемодинамически значимого стенозирования (менее 20%). Спектральные характеристики кровотока и показатель величины КИМ у пациентов данной группы не изменены. Асимметрия кровотока не превышала 10%. У больных ОТА без артериальной гипертензии толщина КИМ составила $0,49 \pm 0,09$ мм и с АГ — $0,64 \pm 0,15$ мм при $p = 0,012$. Таким образом, толщина КИМ ОСА в данной группе обследуемых в основном определялась наличием артериальной гипертензии.

При исследовании эндотелий-зависимой вазодилатации у 20 больных ОТА получены выраженные изменения в виде ее снижения, что свидетельствовало о вазомоторной форме эндотелиальной дисфункции у обследованных больных.

Особый интерес вызывает вопрос о роли иммунных механизмов в патогенезе ОТА. Собственный опыт изучения серологических маркеров СВ касается наблюдения 224 больных: узелковым полиартериитом (УП) — 53, ОТА — 55, артериитом Такаюсу (АТ) — 31, геморрагическим васкулитом (ГВ) — 40, гранулематозом Вегенера (ГрВ) — 24, другими формами — 21.

СВ характеризовались синтезом широкого спектра антител. Согласно рекомендациям ACR и EULAR, «золотым стандартом» и первичным скрининговым методом является определение антинуклеарных антител (АНА) — гетерогенной группы аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра и цитоплазмы, которые считаются основным серологическим маркером системных аутоиммунных ревматических заболеваний [9]. Практически у больных всех групп имелась гипокомплементемия со снижением C3 и C4 компонента. При УП АНА отмечены у 53% больных, при ОТА — у 33%, при АТ — у 24%, при ГВ — у 28%, при ГрВ — у 48% больных. Таким образом, показатель АНА у больных ОТА был повышен у трети пациентов. В то же время все другие маркеры аутоиммунного воспаления определялись у больных ОТА редко и в низком титре.

АЭА наиболее часто встречались при УП — 47%, при АТ — в 38%, при ГрВ — 22%, реже при ГВ — 15% и ОТА — 6%. В представленных нами данных имело место практически отсутствие АЭА при ОТА, что отмечают и другие авторы [9]. Эти данные не совпадают с результатами исследования J. Eihorn и соавт., которые отметили их наличие при ОТА [10].

Антитела к кардиолипинам (АКЛ) ассоциируются с антифосфолипидным синдромом (АФС), который характеризуется наличием тромбозов и специфическими серологическими маркерами: аКЛ IgG и аКЛ IgM. Антитела к кардиолипинам аКЛ IgG и аКЛ IgM отмечены соответственно у 39% и 47% больных УП, 17% и 11% больных АТ, 25% и у 20% больных ГрВ, 10% и 28% больных ГВ и 5% и 6% больных ОТА. Полученные данные свидетельствуют о том, что заболевания, основным признаком которых является тромбообразование, имеют разный патогенез.

Криоглобулины были обнаружены у всех 7 больных криоглобулинемическим васкулитом, при ОТА криоглобулины отсутствовали. По нашим данным, АНЦА определялись у 68% больных ГрВ, особенно при поражении почек и у 14% больных ГВ. При других формах васкулитов типа УП (у 6% больных) и АТ (у 4% больных) АНЦА обнаруживались в низком титре, давали перинуклеарный тип свечения. При ОТА АНЦА практически не выявлялись.

Среди лабораторных тестов воспалительной активности процесса наиболее значимыми следует считать определение СОЭ, СРБ и ФВ:Аг, который рассматривается как маркер поражения сосудистой стенки. Высокие показатели ФВ:Аг были отмечены при всех вышеуказанных нозологических формах, особенно при ГрВ и ГВ (у 61% и 46% больных соответственно). Эти показатели у наблюдаемых больных ОТА были повышены умеренно в активную фазу, так же как и СРБ, в основном при развитии периферической гангрены пальцев стоп и кистей. Выраженного ускорения СОЭ у больных ОТА, как правило, не было.

Практические врачи и прежде всего аллергологи хорошо осведомлены о диагностической ценности определения IgE при различных аллергических состояниях. В то же время встречаются случаи, когда повышение содержания IgE не связано с аллергией и остается необъяснимым. Следует обратить внимание и на повышение содержания IgE у ряда исследуемых нами больных с отрицательными пробами на наличие широкого спектра аллергенов. Обычно таких больных направляют на консультацию к ревматологам с диагнозами: «Системное заболевание», «Аутоиммунное заболевание» или «Ревматическое заболевание» неясной этиологии. При этом больные достаточно полно обследованы, но диагноз остается неясным, так как сохраняются лихорадка, поражения кожи и слизистых оболочек, суставов, ЦНС и других органов, при этом серологические маркеры не реагируют, а содержание IgE повышается.

В МКБ-10 в классе III: «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм», указан синдром гипериммуноглобулина Е (IgE), код: D 82.4., но, по данным литературы, этот синдром чаще всего сопровождается гиперэозинофилией. Безусловно, требуются дальнейшие серологические и генетические исследования данного феномена. У наблюдаемых нами больных эозинофилия отсутствовала.

Были ретроспективно проанализированы собственные данные о содержании IgE у 130 ревматических больных: у 67 — системными васкулитами, 24 — системной красной волчанкой (СКВ) и 39 — ревматоидным артритом (РА) с системными проявлениями [12]. У 36% больных концентрация IgE превышала верхнюю границу нормы (100 кЕД/л). Гиперпродукция IgE одинаково часто встречалась при СКВ, РА и лейкоцитокластическом васкулите: соответственно в 33%, 33% и 24% случаев, реже при узелковом полиартериите — у 18% и неспецифическом аортоартериите (артериит Такаюсу) — у 8% больных. В то же время при ОТА повышение содержания IgE выявлено у 46% больных. Полученные данные привлекают внимание и требуют дальнейшего изучения и трактовки.

В плане лечения принципы терапии ОТА изменялись. В нашем исследовании ранее использовали глюкокортикостероиды, включая пульс-терапию, иммуносупрессанты, вазодилататоры. Затем стали шире назначать антикоагулянты и антиагреганты. В последние годы иммуносупрессанты признаны неэффективными, что подтверждают и наши наблюдения. Продолжается назначение глюкокортикостероидов, антикоагулянтов и антиагрегантов.

У 8 больных ОТА с постоянными ишемическими болями, наличием язв на пальцах стоп и кистей был использован вазопростан с положительным эффектом. Препарат назначали в дозе 40 мг внутривенно в сутки в течение 3 нед. При наличии у больных ОТА коронарного синдрома, артериальной гипертензии или сердечной недостаточности добавляли коринфар в дозе 40 мг/сут в течение 30 дней. Отмечено благоприятное воздействие препарата на центральную и периферическую гемодинамику. При явлениях вазоспазма в терапию включали антагонист серотонина — перитол. Для местной терапии использовали аргосульфат. У 72% больных применяли хирургические методы лечения. Диагностику показаний для ампутаций, их уровня и площади определяли сосудистые хирурги.

Обсуждение

Как было сказано выше, до настоящего времени дискутируется вопрос о принадлежности ОТА к системным васкулитам. Ни Американская коллегия ревматологов, работавшая в 1990 г. классификационные критерии 7 форм васкулитов [11], ни Согласительная конференция по васкулитам 1992 г. в Chapel Hill (США) по номенклатуре СВ [12] не включили в разработку ОТА (синоним: болезнь Винивартера–Бюргера), вероятно, отнеся его к облитерирующему эндартерииту. В 2012 г. вторая Международная согласительная конференция в Chapel Hill (CHCC2012, США) заменила классификацию 1994 г., сохранив анатомический принцип с учетом иммунных механизмов развития СВ, но ОТА в ней также не присутствует [13].

Создалась несколько парадоксальная ситуация: в названии заболевания «Облитерирующий тромбангит» зашифрован воспалительный процесс в стенке сосуда, то есть васкулит с тромбообразованием (или тромбоз

с вторичным васкулитом?), так что ОТА традиционно рассматривается в группе системных васкулитов, лечение проводят сосудистые хирурги и ревматологи, а четкие серологические маркеры аутоиммунного процесса отсутствуют, и ОТА, как правило, не включен в современные классификации и критерии диагностики СВ и не шифруется в XIII классе болезней по МКБ-10.

В последние два десятилетия диагноз ОТА стал встречаться значительно реже. Может быть, какую-то роль сыграло раннее назначение и длительное применение антикоагулянтов и антиагрегантов больным с другими заболеваниями? В этой ситуации вновь вспоминается никем не подтвержденное, но и не отвергнутое предположение L. Buerger, который считал, что первичным является тромбоз артерий, а воспалительная реакция сосудистой стенки вторична [5, 6]. В то же время четкие сведения о наличии тромбофилии и гиперкоагуляционных синдромов отсутствуют. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют об отсутствии АФС у больных ОТА.

Не нашла распространения и теория «аллергии» к компонентам табака, так же как и теория аутоиммунного ответа, когда никотин является триггерным фактором [9]. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в сосудистой стенке при ОТА, хотя и более локального, чем при других формах СВ, что подтверждается результатами морфологического исследования, наличием депозитов иммунных комплексов в сосудистой стенке, а также повышением у некоторых больных маркера иммунного воспаления — АНА.

В то же время привлекает внимание отсутствие специфических диагностических тестов и других позитивных серологических маркеров, характерных для определенных нозологических форм СВ. В представленных нами данных, как было сказано выше, также отмечено их отсутствие, включая антиэндотелиальные и антикардиолипидные антитела, что отмечают и другие авторы [9].

N. Shima и соавт. [14] опубликовали клиническое наблюдение развития ОТА у некурящей женщины, 48 лет. Сначала был диагностирован узелковый полиартериит с наличием антифосфолипидных антител. Лечение включало пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфаном, антикоагулянты и антиагреганты, вазодилаторы типа блокатора рецептора эндотелина бозентана и силденафила. Прогрессировала ишемия правой стопы и пальцев с развитием гангрены. Проведена ампутация правой ноги ниже колена. По морфологическим данным был диагностирован ОТА.

Ранее было сообщено о 2 женщинах из Турции, 64 и 34 лет, некурящих с диагнозом ОТА и наличием антикардиолипидных антител, хотя клинических проявлений АФС в виде тромбоцитопении, рецидивирующих выкидышей или нарушений мозгового кровообращения не было отмечено [15].

Представлены и другие звенья патогенеза ОТА. Доказана роль эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) — клеток-предшественников в поддержании эндотелиальной целостности и постнатальной неоваскуляризации тканей взрослого организма. Эти клетки

не только увеличивают неоваскуляризацию тканей после травмы/повреждения, но и являются потенциальными кандидатами для терапевтического ангиогенеза [16]. При ОТА имеет место резкое снижение ЭПК, которые обладают репаративными свойствами. Этот низкий уровень ЭПК может быть ответственен за эндотелиальную дисфункцию с нарушением эндотелиальных репаративных механизмов и повредить процесс неоваскуляризации при ОТА [17]. Как было сказано выше, наши данные также подтверждают наличие вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции у обследованных больных.

В плане патофизиологических механизмов развития ОТА представлены данные о высоком уровне оксидативного стресса и снижении защитных антиоксидантных свойств, что определяет развитие выраженной вазоконстрикции [18].

Привлекает внимание статья S. Soudet и соавт. [19] под названием: «Изменился ли клинический спектр облитерирующего тромбангиита за последние 40 лет?». ОТА определяется как сегментарное воспалительное заболевание, вовлекающее сосуды мелкого и среднего калибра и связанное с табакокурением, этиология которого неизвестна. Характерен иммунопатогенез. Предыдущие исследования показали, что спектр ОТА во Франции изменился в начале XXI века. Проанализировали особенности ОТА за последние 40 лет у 141 больного до и после 2002 г.: снизилось соотношение мужчин и женщин, заболевание стали диагностировать у лиц более старшего возраста, наблюдалось более частое изолированное вовлечение в процесс верхних конечностей и более редкое изолированное поражение нижних конечностей. В литературе высказывается мнение, что у женщин увеличение случаев ОТА объясняется тем, что они стали больше курить.

Получены данные [20] о поражении висцеральных органов при ОТА. Наиболее часто вовлекается желудочно-кишечный тракт, а также сердце, центральная нервная система, глаза, почки, урогенитальная система, слизисточные зоны, суставы, лимфогематопозитическая система и уши (сохранена терминология авторов).

В ряде случаев поражения внутренних органов возникали до постановки диагноза ОТА, а вовлечение конечностей присоединялось позднее. Данное исследование доказывает, что ОТА является системным заболеванием. В связи с тем, что ОТА обычно рассматривается как заболевание периферических артерий, отличное от васкулита, больные часто направляются к ангиологу или сосудистому хирургу, а не к ревматологу. Возможны и полиорганные поражения, что часто подтверждается при аутопсии таких больных и согласуется и с результатами проведенного нами исследования.

В связи с тем, что ведущую роль в возникновении и прогрессировании ОТА, по данным многих авторов, играет табакокурение как активное, так и пассивное, а в последнее время добавляется и употребление каннабиса, основным первым шагом в лечении является их прекращение. Практически с этого постулата начинаются все рекомендации по лечению ОТА. Отмену табакоку-

рения и использования каннабиса называют даже «краеугольным камнем» в терапевтической стратегии больных ОТА. Несмотря на роль воспаления в патогенезе ОТА, противовоспалительные препараты, такие как стероиды, не зарекомендовали себя как реально действующие. С этим заключением согласны не все исследователи, и назначение глюкокортикостероидов остается, что подтверждают и наши исследования. Не показала эффективности и иммуносупрессивная терапия [21–24]. По нашему мнению, больные ОТА, как правило, не отвечают на иммуносупрессивную терапию.

По данным F. Fakour, B. Fazeli [20], у 65% больных положительный эффект отмечен при назначении комбинации вазодилаторов и антикоагулянтов. Антикоагулянты и антиагреганты без вазодилаторов эффективны у 50% пациентов. При поражении кожи и суставов предлагается назначать кортикостероиды и иммуносупрессанты.

Продолжают использоваться вазодилаторы, антитромботические препараты, эффективная аналгезия, хирургическая реваскуляризация или симпатэктомия для предотвращения ампутации или снятия боли, хотя эффективность этих методов требует дальнейшего уточнения [25, 26]. Появились новые данные о применении стабильного аналога простагличина — илопроста — при ОТА. Введение препарата позволило сохранить единственную конечность у больного с тремя ампутированными (на фоне сосудистой терапии) конечностями [25].

Для лечения критической ишемии нижних конечностей при ОТА назначают простагличин Е (вазапростан), который активно воздействует на микроциркуляторное русло пораженной конечности, оказывает ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов и нейтрофильную агрессию против эндотелиальных клеток. По данным А.В. Покровского и соавт. [26], использование вазапранстана у 264 больных ОТА купировало явления критической ишемии в 57,9% случаев у пациентов с поражением берцово-стопного сегмента и в 48,1% случаев у пациентов с проксимальным уровнем окклюзии в бедренно-подколенном сегменте, тогда как изолированная стандартная консервативная терапия — в 38,2 и 9,3% случаев соответственно. Наши данные, как было сказано выше, также показали эффективность вазапранстана при лечении ОТА.

Обсуждаются возможности имплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга у больных тяжелым ОТА [27,28]. Имеются данные об использовании бозентана — блокатора рецептора эндотелина [29]. Рекомендуются назначение альфа-адреноблокатора ницерголина (сермион). Показано, что ницерголин и его метаболиты могут распределяться в клетках крови. Препарат снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге [30]. Апробировано комплексное лечение ОТА с применением генно-инженерных конструкций VEGF-165 [31].

Таким образом, намечаются определенные перспективы в изучении ОТА. Если ОТА имеет только аутоиммунный механизм развития, то, вероятно, будет выявлен серологический маркер заболевания. Учитывая, что воспалительные изменения сосудистой стенки более локальные, чем при других формах СВ, и более выражены в области расположения тромба, желательно продолжить исследования о роли тромбообразования при ОТА (триггерный фактор?). Выделение аутовоспалительных заболеваний привлекает внимание к исследованию генетических факторов при ОТА [19]. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) отнесен к болезням системы кровообращения (классу IX I73.1), что также требует обсуждения о возможности включения его в группу системных васкулитов, хотя ОТА и имеет четкие отличия по патогенезу.

Заключение

Отмечено, что спектр трактовок облитерирующего тромбангиита изменился с начала XXI века. Заболевание требует мультидисциплинарного подхода как в плане диагностики, так и трактовок патогенеза и назначения патогенетической терапии. Использование новых методов лечения открывает перспективы прежде всего в плане предотвращения ампутаций конечностей при этом прогностически неблагоприятном заболевании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. Москва, Медицина, 1980:326. [Yarygin N.E., Nasonova V.A., Potekhina R.N. Systemic allergic vasculitides. Moscow, Medicine, 1980:326. (In Russian)]
2. Семенова Е.Н. Системные васкулиты. Москва, Медицина, 1988:239. [Semenkova E.N. Systemic vasculitides. Moscow, Medicine, 1988:239. (In Russian)]
3. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В. Новые аспекты в диагностике и лечении облитерирующего тромбангиита (болезни Бюргера). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010;16(4):175–183. [Pokrovskiy A.V., Dan V.N., Chupin A.V. New aspects in diagnostics and treatment of obliterating trombangiita (disease of Burger). *Angiology and vascular surgery*. 2010;16(4):175–183. (In Russian)]
4. Von Winiwarter F. Ueber eine eigenthumliche form von endoarteritis und endophlebitis mit gangran des fusses. *Arch. Klin. Chir.* 1878;23:202–226.
5. Buerger L. Tromboangiitis obliterans. A study of the vascular lesions leading to presentile gangrene. *Am. J. Med. Sci.* 1908;136:567–580.
6. Berger L. The circulatory disturbance of the extremities: including gangrene, vasomotor and trophic disorders. *Philadelphia, Sanders*. 1924.
7. Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int. J. Cardiol.* 1998;66:243–245.
8. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е.А., Диттерль В.Е., Семенова Е.Н., Кузнецова Е.И. Факторы риска атеросклероза и клинко-морфологические сопоставления при системных васкулитах. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(4):18–23 [Strizhakov L.A., Moiseyev S.V., Kogan E.A., Ditterle V.E., Semenkova E.N., Kuznetsova E.I. Risk factors of atherosclerosis and clinical and morphological comparisons in systemic vasculitides. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(4):18–23. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1106
9. Lazarides M.K., Georgiadis G.S., Papas T.T., Nikolopoulos E.S. Diagnostic criteria and treatment of Buerger's disease: a

- review. *Int. J. Low Extern. Wounds* 2006;5(2):89–95. DOI: 10.1177/1534734606288817
10. Eihorn J., Sims D., Lindschau C. et al. Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am. J. Med. Sci.* 1998;315:17–23.
 11. Bloch D.A., Michel B.A., Huner G.G. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthr. Rheum.* 1990;33:1068–1073.
 12. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthr. Rheum.* 1994;37(2):187–192.
 13. Jennette J., Falk R., Bacon P. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthr. Rheum.* 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
 14. Shima N., Akiyama Y., Yamamoto S. et al. A non-smoking woman with anti-phospholipid antibodies proved to have thromboangiitis obliterans. *Intern. Med.* 2020;59:439–443. DOI:10.2169/internalmedicine.3372-19.
 15. Heper G., Kose S., Akkoc O. et al. Two female nonsmoker Buerger's disease cases with anticardiolipin autoantibodies and a poor prognosis. *Int. Heart J.* 2005;46:563–569.
 16. Повешенко О.В., Повешенко А.Ф., Коненков В.И. Эндотелиальные прогениторные клетки и неоваскулогенез. *Успехи современной биологии.* 2012;132(1):69–76. [Poveshchenko O.V., Poveshchenko A.F., Konenkov V.I. Endothelial progenitor cells and neovaskulogenez. *Successes of contemporary biology.* 2012;132(1):69–76. (In Russian)]
 17. Park H.S., Cho K.H., Kim K.L. et al. Reduced circulating endothelial progenitor cells in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vase Med.* 2013;18:331–339.
 18. Sharebiani H., Fazeli B., Maniscalco R. et al. The imbalance among biomarkers and antioxidant defense systems in thromboangiitis obliterans (Winiwarter-Buerger's disease). *J. Clin. Med.* 2020;9:1036. DOI: 10.3390/cm9041036. Doi10.3390/jcm904103
 19. Soudet S., Le Joncour A., Quemener Th. et al. Did the clinical spectrum of thromboangiitis obliterans change in the past 40 years? *Angiology.* 2020;3319720920163. DOI: 10.1177/0003319720920163
 20. Fakour F., Fazeli B. Visceral bed involvement in thromboangiitis obliterans: a systematic review. *Vascular health and risk management.* 2019;15:317–353.
 21. Fiessinger J.-N., Frank M. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Rev. Prat.* 2015;65(8):1079–1083.
 22. Зербино Д.Д., Зимба Е.А., Багрий Н.Н. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера): современное состояние проблемы. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(4):185–192. [Zerbino D.D., Zimba E.A., Bagriy N.N. Obliterating trombangiit (disease Burger): the contemporary state of problem. *Angiology and vascular surgery.* 2016;22(4):185–192. (In Russian)]
 23. Сапелкин С.В., Дружинина Н.А. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера). *Consilium medicum.* 2018;24(8):91–95. [Sapelkin S.V., Druzhinina N.A. Obliterating it trombangiit (disease of Burger). *Consilium medicum.* 2018;24(8):91–95. (In Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753.2018.8.91-95
 24. Klein-Weigel P., Volz Th. S., Zange L., Richter J. Buerger's disease: providing intergrated care. *J. Multidiscip. Health.* 2016Oct.12;9:511–518. DOI: 10.2147/JMDH.S109985. Collection 2016
 25. Гайсин И.Р., Багаутдинова З.Р., Бурлаева Н.А. и соавт. Внутривенный аналог простаглицлина илопрост (Иломедин) в лечении пациента с болезнью Бюргера. Современная ревматология. 2013;7(1):54–58. [Gaysin I.R., Bagautdinova Z.R., Burlaeva N.A. et al. Intravenous analog of prostacyclin is iloprost (Ilomedin) in the treatment of patient with the disease of Byurgera. *Contemporary of revmatologiya.* 2013;7(1):54–58. (In Russian)]
 26. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Елагина Л.В. Новые подходы в консервативном лечении критической ишемии нижних конечностей у больных облитерирующим тромбангиитом. Сб. научных работ «Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии». Вып.2: Челябинск «Иероглиф». 2004:13–17. [Pokrovskiy A.V., Dana V.N., Chupin A.V., Elagina L.V. New approaches in the conservative treatment of critical ischemia of lower extremities in the patients with thy obliterating trombangiite. Sb. scientific works “The traditional and new directions of vascular surgery and angiology”. V.2: Chelyabinsk “Hieroglyph”. 2004:13–17. (In Russian)]
 27. Yusoff F.M., Kajikawa M., Takaeko Y. et al. Long-term clinical outcomes of autologous bone marrow mononuclear cell implantation in patients with severe thromboangiitis obliterans. *Circulation J.* 2020;84:650–655. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-1041
 28. Shibata R. Therapeutic angiogenesis using bone marrow mononuclear cell transplantation — a new standard treatment for thromboangiitis obliterans? *Circulation J.* 2020;84:549–550. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0137
 29. Klein-Weigel P., Richter J.G. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vasa.* 2014; 43(5):337–46. DOI: 10.1024/0301-1526/a000371
 30. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское общество хирургов, Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация эндокринологов. Москва, 2019. [National recommendations regarding diagnostics and treatment of the diseases of the arteries of lower extremities. Association of the cardiovascular surgeons of Russia, the Russian society angioloairs and vascular surgeons, the Russian society of surgeons, Russian cardiological society, the Russian association of endocrinologists. Moscow, 2019. (In Russian)]
 31. Гавриленко А.В., Олейник Е.М. Комплексное лечение пациента с болезнью Бюргера с применением генно-инженерных конструкций VEGF-165. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(1):177–180. [Gavrilenko A.V., Oleynik E.M. Complex treatment of patient with disease of Burger with the application of the genetic-engineering constructions VEGF-165. *Angiology and vascular surgery.* 2019;25(1):177–180. (In Russian)]. DOI: 10.33529/angio2019124

Поступила 03.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Шилкина Наталья Петровна (Shilkina Nataliya P.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-3982-7588>

Дряженкова Ирина Валентиновна (Dryazhenkova Irina V.) — д-р мед. наук, зам. главного врача по мед. части ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина» г. Ярославль», <http://orcid.org/0000-0001-6263-7435>

Юнонин Игорь Евгеньевич (Yunonin Igor E.) — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0515-4362>

Гришин И.С., Максимов Н.И.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426000, Ижевск, Россия

Частота инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) в структуре всех инфарктов миокарда составляет от 5 до 11,1%. Индекс глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ) — единственный эхокардиографический независимый предиктор неблагоприятного прогноза у лиц, перенесших острый коронарный синдром. **Цель:** изучить факторы риска ишемической болезни сердца, лабораторные и эхокардиографические показатели с расчетом ИГФ ЛЖ у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда. **Материал и методы.** В исследование включено 72 пациента с установленным диагнозом «инфаркт миокарда». 40 больных имели однососудистое поражение коронарных артерий, 32 больных не имели стенозов > 50% по данным коронарографии. Всем больным проведено клиническое обследование, электрокардиография, выполнены общий, биохимический анализы крови. Эхокардиография выполнена в первые сутки заболевания. **Результаты.** Статистически значимым различием среди факторов риска является наследственная отягощенность; у пациентов с ИМБОКА уровень липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Скорость клубочковой фильтрации по СКД-Epi ниже на 17,6 мл/мин ($p = 0,0007$). Фракция выброса ЛЖ, ИГФ выше у пациентов с ИМБОКА ($p = 0,001$), у 3 пациентов (7,5%), перенесших чрескожное коронарное вмешательство, ИГФ ЛЖ был 22,6%. **Выводы.** 1. По клиническим признакам больные ИМБОКА имели более тяжелое течение острого периода. 2. Показатели внутрисердечной гемодинамики лучше в группе больных ИМБОКА, в том числе индекс глобальной функции ЛЖ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий; индекс глобальной функции левого желудочка; факторы риска; эхокардиография.

Для цитирования: Гришин И.С., Максимов Н.И. Клинические и инструментальные показатели острого периода инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий. *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):209–213.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-209-213>

Для корреспонденции: Гришин Иван Сергеевич — e-mail: vanya.grishin.91@bk.ru

Grishin I.S., Maksimov N.I.

CLINICAL AND INSTRUMENTAL INDICATORS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT CORONARY ARTERY OBSTRUCTION

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, 426000, Izhevsk, Russia

The frequency of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) ranges from 5 to 11.1% in the structure of all myocardial infarctions. Left ventricular myocardial performance index (LV MPI) is the only echocardiographic independent predictor of unfavourable prognosis in patients with acute coronary syndrome. **Purpose:** to study risk factors for coronary heart disease, laboratory and echocardiographic indicators with the calculation of LV MPI in patients within the acute period of myocardial infarction. **Material and methods.** The study included 72 patients diagnosed with myocardial infarction. 40 patients had single-vessel coronary artery disease, 32 patients did not have stenosis > 50% according to coronary angiography. All patients underwent clinical examination, electrocardiography, clinical blood analysis and body chemistries. Echocardiography was performed on the first day of the disease. **Results.** A statistically significant difference among risk factors is hereditary load; in patients with MINOCA, it is the level of low-density lipoproteins and triglycerides. The glomerular filtration rate by CKD-Epi is lower by 17.6 ml/min ($p = 0.0007$). The LV ejection fraction, MPI is higher in patients with MINOCA ($p = 0.001$), in 3 patients (7.5%) who underwent percutaneous coronary intervention, LV MPI was 22.6%. **Findings.** 1. According to clinical signs, patients with MINOCA had a more severe course of the acute period. 2. Indicators of intracardiac hemodynamics are better in the group of patients with myocardial infarction, including the left ventricular myocardial performance index.

Key words: myocardial infarction; myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; left ventricular myocardial performance index; risk factors; echocardiography.

For citation: Grishin I.S., Maksimov N.I. Clinical and instrumental indicators of acute myocardial infarction without coronary artery obstruction. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):209–213. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-209-213>

For correspondence: Ivan S. Grishin — e-mail: vanya.grishin.91@bk.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.03.2022

Клинические ситуации, когда признаки, указывающие на критерии инфаркта миокарда (ИМ), сочетаются с отсутствием гемодинамически значимого поражения коронарного русла по данным коронарографии, встречаются, по различным данным, от 5 до 11,1% случаев всех инфарктов миокарда [1–3] и носят название «инфаркт мио-

карда без обструкции коронарных артерий» (ИМБОКА). В Российской Федерации встречаемость ИМБОКА отмечена в 4,6% случаев по данным регистра РЕКОРД [4], в 4,1% по данным регистра КРОКС [5].

ИМБОКА по своему патогенетическому варианту может быть инфарктом как 1-го, так и 2-го типа [6], причем

достаточно четко доказана большая смертность больных с инфарктом миокарда 2-го типа как в «дорубцовом» периоде, так и в постинфарктном временном интервале [7]. Однако в случае обнаружения очевидной причины миокардиального повреждения (например, сепсиса, миокардита, анемии, кардиомиопатии такоцубо и др.), отнесение их к ИМБОКА неверно [8], а экстраполяция вышеуказанных данных на прогноз больных с ИМБОКА нелогична. Для постановки окончательного диагноза может потребоваться применение высокотехнологичных, часто недоступных методов диагностики (например, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, магнитно-резонансная томография с контрастированием), поэтому диагноз ИМБОКА может остаться в качестве окончательного [9].

Для оценки прогноза больных с необструктивным поражением коронарных артерий могут применяться те же показатели (в том числе эхокардиографические), что и для пациентов с атеротромбозом. Обратная пропорциональная связь фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с величиной годичной летальности после ИМ не вызывает сомнений [10]. Еще в 1987 г. было показано, что конечный систолический объем (КСО) обладает большей прогностической ценностью в отношении выживаемости, чем конечный диастолический объем (КДО) [11]. Мощным предиктором внезапной сердечной смерти является диастолическая дисфункция левого желудочка, особенно ее рестриктивный тип [12]. На сегодняшний день перспективным методом обнаружения кардиофиброза является speckle-tracking. К сожалению, преимуществ более раннего диагностирования сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ по сравнению со стандартной эхокардиографией (ЭхоКГ) выявлено не было [13].

В 2021 г. были опубликованы результаты наблюдательных исследований ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II, в которых впервые показано определение нового эхокардиографического показателя — индекса глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ). Было достоверно показано, что ИГФ ЛЖ — единственный показатель ЭхоКГ, являющийся независимым предиктором неблагоприятных событий в течение первого года после острого коронарного синдрома наряду с традиционными факторами риска (возрастом, инфарктом миокарда в анамнезе, периферическим атеросклерозом, сахарным диабетом и др.) [14].

Цель: изучить факторы риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС), лабораторные и эхокардиографические показатели с расчетом индекса глобальной функции левого желудочка у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий.

Материал и методы

В исследование включено 72 пациента с установленным диагнозом «инфаркт миокарда» (диагноз выставлен в соответствии четвертым универсальным определением инфаркта миокарда 2018 г.). 40 больных (1-я группа) имели однососудистое поражение коронарных артерий, которым было проведено чрескожное коронарное вмеша-

тельство (ЧКВ), составившие группу ИМОКА (инфаркт миокарда с обструкцией коронарных артерий). 32 больных не имели стенозов > 50% по данным коронароангиографии и составили 2-ю группу — ИМБОКА. Всем больным проведено общеклиническое обследование с оценкой традиционных ФР ИБС, электрокардиография в динамике, выполнены общий, биохимический (с определением АсТ, АлТ, глюкозы, мочевины, креатинина, калия, натрия, фибриногена, протромбинового индекса) анализы крови. Оценка липидного спектра выполнена в первые сутки. С целью оценки выраженности миокардиального повреждения определены уровень тропонина I и МВ-КФК при поступлении и через 6 ч. ЭхоКГ с оценкой основных показателей геометрии левого желудочка выполнена в первые сутки заболевания. Коронароангиография и ЧКВ (при наличии показаний) проведены у всех больных до 12 часов от момента госпитализации. Для анализа использовались данные, полученные в первые сутки заболевания, которые сравнивались между группами.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных в 1-й группе составил 57,2 года [37; 72], среди которых 10 (25%) женщин и 30 (75%) мужчин. Средний возраст больных во 2-й группе составил 59,4 года [45; 74], из них 12 (37,5%) женщин, 20 (62,5%) мужчин. У пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСспST) встречался у 34 (85%) больных, патологический зубец Q сформировался у 32 (80%). У 70% (28 человек) исследуемых больных инфаркт-связанной артерией являлась передняя нисходящая артерия (ПНА), 25% (10 человек) — правая коронарная артерия (ПКА), 5% (2 больных) — огибающая артерия (ОА). В свою очередь, в группе ИМБОКА ОКСспST отмечен у 28 (87,5%) человек, у всех — с формированием патологического зубца Q. Распределение ИМ на передний и нижний — 56,25% (18 человек) и 43,75% (14 человек). На догоспитальном этапе 6 (18,75%) пациентам проведена тромболитическая терапия препаратом тенектеплаза, по данным коронарографии — в 4 случаях визуализировался «мышечный мостик», у 2 — признаки эмболического поражения без явных симптомов нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ).

Как видно из табл. 1, традиционные ФР ИБС встречаются реже у больных ИМБОКА, за исключением курения — 43,75% против 40%. Сахарный диабет чаще встречается в группе ИМОКА (однако различия незначительны, $p = 0,069$).

Единственным статистически значимым различием среди ФР является наследственная отягощенность (мы расценивали таковую при наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у кровных родственников первой линии), которая достоверно чаще наблюдается у пациентов с обструктивным атеросклеротическим поражением коронарного русла.

Уровень общего холестерина, а также липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) был приблизительно одинаково-

Таблица 1

Факторы риска ишемической болезни сердца

Показатель	Группа 1 (ИМОКА)	Группа 2 (ИМБОКА)	<i>p</i>
Мужской пол, <i>n</i> (%)	30 (75)	20 (63)	0,296
Средний возраст, годы	57,2 [37; 72]	59,4 [45; 74]	0,255
Артериальная гипертония, <i>n</i> (%)	36 (90)	26 (81,25)	0,299
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	12 (30)	4 (12,5)	0,069
Курение, <i>n</i> (%)	16 (40)	14 (43,75)	0,740
Отягощенная наследственность, <i>n</i> (%)	16 (40)	2 (6, 25)	0,0003

Таблица 2

Лабораторные показатели острого периода инфаркта миокарда

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Глюкоза крови, ммоль/л	7,75 [3,8; 15,55]	7,18 [4,3; 11,93]	0,383
Общий холестерин, ммоль/л	4,85 [2,1; 7,0]	4,76 [2,9; 7,0]	0,757
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,73 [1,7; 3,7]	2,52 [1,6; 3,8]	0,226
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,15 [0,82; 1,63]	1,35 [0,87; 2,33]	0,046
Триглицериды, ммоль/л	1,72 [0,9; 3,1]	1,31 [0,7; 2,6]	< 0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	126,6 [106; 152]	123,8 [100; 160]	0,424
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	78,8 [70; 90]	77,3 [70; 100]	0,370
ЧСС, уд/мин	73 [70; 80]	83 [66; 144]	0,015
МВ-КФК при поступлении, ЕД/л	98,70 [13; 492]	89,75 [11; 212]	0,671
МВ-КФК через 6 ч, ЕД/л	129,7 [15; 457]	96,63 [9; 241]	0,157
Тропонин I, при поступлении, нг/мл	3,74 [0,06; 27,5]	8,51 [0, 099; 50]	0,046
Креатинин, мкмоль/л	88,13 [55; 133]	111 [69; 328]	0,055
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,05 [49; 105,2]	64,45 [17,2; 91]	0,0007
Шкала GRACE, баллы	138,2 [111; 164]	146,2 [111; 191]	0,099

Примечание: ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

вым (различия недостоверны). У пациентов с неизменными коронарными артериями уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также уровень триглицеридов были значительно статистически лучше. Показатели не утратили свою важность в отношении профилактики атеросклероза венечных артерий, и необходим их постоянный контроль, а также контроль поведенческих ФР (особенно физической активности и злоупотребления алкоголем и простыми углеводами) в процессе терапии больных после инфаркта миокарда и пациентов группы очень высокого риска.

Выделительная функция почек хуже в группе пациентов с ИМБОКА. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по наиболее точной формуле (СКД-Ері), в среднем ниже на 17,6 мл/мин ($p = 0,0007$). При этом стоит отметить, что лишь у 2 (6%) пациентов СКФ была сохраненной (более 90 мл/мин/1,73 м²). В свою очередь, у больных с обструктивным поражением нормальная СКФ отмечена у 12 (30%). Уровень креатинина выше в группе пациентов с ИМБОКА, однако различия недостоверны. Для исключения искажения цифр креатинина и СКФ вследствие контраст-индуцированного острого почечного повреждения после коронарографии были

взяты данные при поступлении пациентов (до выполнения исследования).

Несмотря на более высокую встречаемость сахарного диабета в 1-й группе, уровень гликемии был приблизительно одинаков в обеих группах. Нормальный уровень глюкозы (< 6,1 ммоль/л) во 2-й группе встречался лишь у 4 (12,5%) человек, тогда как в 1-й группе у 10 (25%). Очевидно, это может являться отражением «стрессовой» гипергликемии, которая согласно данному критерию выше у пациентов во 2-й группе, и степень эндогенного стресса у них была выше. О более выраженной активации симпатoadренальной системы в остром периоде у пациентов 2-й группы также свидетельствует более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении (83 против 73 уд/мин, различия достоверны). Высокая ЧСС, с одной стороны, является независимым фактором сердечно-сосудистого риска, с другой, неблагоприятно влияет на прогноз больных с инфарктом миокарда за счет укорочения диастолы и усугубления ишемии миокарда вне зависимости от причины, ее вызвавшей.

Риск как госпитальной, так и внегоспитальной (в течение 6 мес.) летальности выше у пациентов 2-й группы,

Таблица 3

Эхокардиографические показатели левого желудочка

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
КДР, мм	53,25 [43; 62]	53,13 [47; 65]	0,913
КСР, мм	38,1 [29; 42]	36,8 [29; 50]	0,332
Толщина задней стенки, мм	10,3 [8; 12]	10,6 [9; 19]	0,551
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	10,27 [7; 14]	10,6 [8; 19]	0,552
КДО, мл	140,0 [109; 157]	125,3 [101; 152]	0,007
КСО, мл	65,4 [48; 76]	46,8 [31; 69]	< 0,001
ФВ по Симпсону, %	53,8 [36; 64]	57,5 [45; 69]	0,062
УО, мл	78,38 [61; 90]	78,5 [70; 97]	0,962
ММЛЖ, г/м ²	215,2 [155,5; 280,1]	201,9 [122,9; 248,5]	0,198
ИГФ, %	25,6 [22,6; 28,9]	28,9 [23,9; 38]	0,001

Примечание: КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ФВ — фракция выброса; УО — ударный объем; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИГФ — индекс глобальной функции левого желудочка.

который оценен в соответствии с количеством баллов по шкале GRACE ($p = 0,099$).

Статистически значимо различие уровней тропонина I как при поступлении, так и в динамике через 6 ч, что может свидетельствовать о более глубоком миокардиальном повреждении. Существенный разброс значений показателя связан, вероятно, с различным временем от момента появления симптомов до взятия пробы крови (в том числе задержкой по вине пациента).

Признаков тяжелой острой сердечной недостаточности, таких как отек легких и/или кардиогенный шок, не было в обеих группах. Летальных случаев не было.

Основные эхокардиографические показатели левого желудочка представлены в табл. 3. В целом основные показатели геометрии левого желудка, влияющие на риск неблагоприятных событий, лучше у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий. КДО и КСО выше в среднем на 14,7 и 16,8 мл ($p = 0,007$ и $p < 0,001$). Показатели ударного объема, массы миокарда левого желудочка достоверно не различались.

Основным традиционным показателем сократимости ЛЖ служит ФВ ЛЖ, определенная по Симпсону. Данный показатель выше у пациентов 2-й группы. Следует также отметить, что у 3 пациентов 1-й группы ФВ была менее 40%, тогда как у больных 2-й группы пациентов с низкой ФВ не было (минимальное значение ФВ — 45%). Анализ данных исследования ОРАКУЛ не выявил достоверных статистических различий ФВ у умерших и выживших пациентов с острым коронарным синдромом.

Как видно из табл. 3, ИГФ ЛЖ также выше у пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарного русла (различия достоверны, $p = 0,001$). Как известно, с риском неблагоприятных событий (повторные коронарные катастрофы, смертность от любой причины) ассоциирован показатель 22,6% и ниже. Минимальное значение во 2-й группе — 23,9%. Однако у 3 (7,5%) пациентов, перенесших ЧКВ, ИГФ ЛЖ был 22,6%. Таким образом, риск неблагоприятных событий у них выше по сравнению с пациентами с ИМБКА.

Выводы

1. У больных ИМОКА среди традиционных факторов риска ИБС достоверным отличием является отягощенная наследственная предрасположенность, более низкий уровень холестерина ЛПВП, более высокий уровень триглицеридов.

2. По клиническим признакам больные без обструкции коронарных артерий имели более тяжелое течение острого периода ИМ.

3. Показатели внутрисердечной гемодинамики достоверно хуже в группе больных ИМОКА, в том числе индекс глобальной функции ЛЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P. et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
2. Planer D., Mehran R., Ohman M.E., White H.D., Newman J.D., Xu K., Stone G.W. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014;7(3):285–93. PMID: 24847016. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606
3. Abdu F.A., Liu L., Mohammed A.Q., Luo Y., Xu S., Auckle R., Xu Y., Che W. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up. *Int. J. Cardiol.* 2019;287:27–31.
4. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;4(56):16–24. [Erlikh A.D., Gratsianskiy N.A. Russian Register of acute coronary Syndrome RECORD-3. Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. *Kardiologiya*. 2016;4(56):16–24. (In Russian)]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
5. Кручинова С.В., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(4):69–75. [Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D., Porkhanov

- V.A. Comparative analysis of demographic, anamnestic, clinical, laboratory and instrumental data in patients with myocardial infarction with obstructive lesion and without obstructive coronary artery disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018;33(4):69–75. (In Russian)]
6. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2018;138(20):e618–e651.
7. Stein G.Y., Herscovici G., Korenfeld R. et al. Type-II myocardial infarction-patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One*. 2014;9(1):e84285. DOI: 10.1371/journal.pone.0084285
8. Collet J., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4418. [Collet J., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4418. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4418
9. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2-го типа (согласованная позиция). *Российский кардиологический журнал*. 2019;6:7–21. [Averkov O.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. i dr. Differentiated approach in diagnosis, formulation of diagnosis, management of patients and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (agreed position). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;6:7–21. (In Russian)]
10. Brezinov O.P., Klempfner R., Zekry S.B., Sagit B., Goldenberg I., Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. *Medicine*. 2017;96(9):e6226.
11. White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al. Left ventricular end systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76:44–51.
12. Moller J.E., Pellikka P.A., Hillis G.S. et al. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;114:438–44.
13. Осокина А.В., Каретникова В.Н., Рыженкова С.Н., Поликутина О.М., Иванова А.В., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Биохимические маркеры фиброза и глобальная деформация миокарда в диагностике и прогнозировании диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4255. [Osokina A.V., Karetnikova V.N., Ryzenkova S.N., Polikutina O.M., Ivanova A.V., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Biochemical markers of fibrosis and global myocardial deformity in the diagnosis and prognosis of diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4255. (In Russian)]
14. Kapustina A.Yu., Minushkina L.O., Alekhin M.N., Selezneva N.D., Safaryan V.I., Brazhnik V.A. et al. Left Ventricular Global Function Index as a Predictor of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiia*. 2021;61(8):23–31.

Поступила 23.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Гришин Иван Сергеевич (Grishin Ivan S.) — очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП Ижевской государственной медицинской академии, <https://orcid.org/0000-0001-9941-6783>

Максимов Николай Иванович (Maximov Nikolai I.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП Ижевской государственной медицинской академии, <https://orcid.org/0000-0001-6819-2633>

Смирнова М.С.¹, Смирнов А.В.², Смирнова О.А.², Медведев К.А.¹

АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПО ДАННЫМ КОВИД-ГОСПИТАЛЯ

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия²ГБУЗ НО «Борская центральная районная больница», 606440, Бор, Россия

Уровень госпитальной летальности при новой коронавирусной инфекции высок, но показатели отличаются по всему миру. **Цель работы:** проанализировать летальность в ковид-госпитале с учетом возраста за период с января по декабрь 2021 г., а также причины летальных исходов и коморбидность пациентов, умерших в январе–феврале 2021 г. **Материал и методы.** Проведена оценка летальности по данным реестров в 2021 г. Ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов, умерших в январе–феврале 2021 г. **Результаты.** Из пролеченных в 2021 г. 9384 пациентов умерло 984 (летальность 10,49%). Летальность лиц старше 60 лет (14,38%) была выше по сравнению с более молодыми больными (3,98%) и росла с возрастом. Наиболее частыми осложнениями у скончавшихся в январе–феврале 2021 г. 84 пациентов были острый респираторный дистресс-синдром, инфекционно-токсический шок, острое нарушение мозгового кровообращения. У 78 (92,85%) умерших было 2 и более сопутствующих заболеваний — по частоте лидировали кардиальная патология, хроническая болезнь почек и болезни эндокринной системы. Вакцинированы в предшествующие 6 мес. были 3 (3,57%) пациента. **Заключение.** Летальность в ковид-госпитале в 2021 г. составила 10,49% и была выше у пациентов старше 60 лет. Дальнейшее увеличение возраста ассоциировалось с ростом летальности. У 92,85% умерших в январе–феврале пациентов имела место полиморбидность.

Ключевые слова: COVID-19; госпитальная летальность; возраст; коморбидность.

Для цитирования: Смирнова М.С., Смирнов А.В., Смирнова О.А., Медведев К.А. Анализ летальных исходов по данным ковид-госпиталя. *Клиническая медицина*. 2022;100(4-5):214–220. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-214-220>

Для корреспонденции: Смирнова Марина Сергеевна — e-mail: picassosm@bk.ru

Smirnova M.S.¹, Smirnov A.V.², Smirnova O.A.², Medvedev K.A.¹

ANALYSIS OF FATAL CASES ACCORDING TO COVID-HOSPITAL DATA

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia²Bor Central Regional Hospital, 606440, Bor, Russia

New coronavirus infection (COVID-19) hospital mortality rate is high but vary in different countries. **The aim of the study:** to analyze the mortality in the COVID-hospital for the period from January to December 2021 taking into account the age as well as the causes of deaths and comorbidity of patients who died in January–February 2021. **Material and methods.** Hospital mortality was evaluated according to the registers in 2021. The case histories of patients who died in January–February 2021 were analyzed retrospectively. **Results.** 984 patients of the treated 9384 (mortality rate 10.49%) died. The mortality rate of patients over 60 years old (14.38%) was higher compared to younger people (3.98%), and increased with age. The most frequent complications in 84 patients who died in January–February were acute respiratory distress syndrome, infectious-toxic shock, acute cerebrovascular accident. 78 (92.85%) of the deceased had 2 or more concomitant diseases. Cardiac pathology, chronic kidney disease and diseases of the endocrine system were the leaders in frequency. Vaccination for the previous 6 months was carried out in 3 (3.57%) patients. **Conclusion.** Mortality rate in the COVID-hospital in 2021 was 10.49% and was significantly higher among patients over 60 years old. A further increase in age was associated with an increase in mortality. The majority of the patients, 78 out of 84 (92.85%) who died in January–February, had multimorbidity.

Key words: COVID-19; hospital mortality; age; comorbidity.

For citation: Smirnova M.S., Smirnov A.V., Smirnova O.A., Medvedev K.A. Analysis of fatal cases according to COVID-hospital data. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4-5):214–220. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-214-220>

For correspondence: Marina S. Smirnova — e-mail: picassosm@bk.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.04.2022

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (COro-naVirus Disease 2019) явилась одной из глобальных чрезвычайных ситуаций, вставших перед человечеством. С начала 2020 г. она привела к миллионам случаев заболевания и смерти во всем мире. В международных регистрах и когортных исследованиях сообщается о высоком уровне госпитальной летальности, но показатели резко отличаются по всему миру, диапазон значений широк — от 7,6 до 26% [1–7]. Эти колебания могут быть связаны с множеством факторов, в том числе со сроками и длительностью исследований, различиями в порогах

госпитализации, демографическими отличиями популяции [2, 7, 8]. Пандемия продолжается, смена волн и появление новых штаммов коронавируса также влияют на смертность [2, 4].

Литературные источники свидетельствуют, что при COVID-19 одним из основных факторов, влияющих на тяжесть течения и исходы, является возраст [9–11]. Кроме того, в ряде клинических исследований и регистров показано, что предикторами госпитализации и внутрибольничной смертности являются хронические заболевания органов кровообращения, эндокринной системы,

легких и другие [12–15]. Однако встречаемость сопутствующих заболеваний и варианты полиморбидности у больных COVID-19 варьируют в разных странах [7, 16].

Данные о внутрибольничной летальности, ее связи с возрастом, частоте осложнений COVID-19 и коморбидности у умерших пациентов в Российской Федерации ограничены. Информация, полученная за рубежом, не соответствует таковой в нашей стране в связи с отличиями клинико-демографической характеристики населения и особенностями организации медицинской помощи.

Цель исследования. Проанализировать структуру госпитализированных и умерших пациентов в ковид-госпитале, развернутом на базе ГБУЗ НО «Борская центральная районная больница», с учетом возраста за период с января по декабрь 2021 г., а также причины летальных исходов и сопутствующие заболевания у пациентов, умерших в январе–феврале 2021 г.

Материал и методы

Проведена оценка внутрибольничной летальности по данным реестров за период с января по декабрь 2021 г. (пролечено 9384 пациента, из них умерло 984). Кроме того, ретроспективно проанализированы 84 истории болезни пациентов, умерших в январе–феврале 2021 г. Во всех случаях производилось патолого-анатомическое вскрытие.

В мае 2020 г. ряд отделений многопрофильного стационара ГБУЗ Нижегородской области «Борская центральная районная больница» был перепрофилирован для оказания медицинской помощи больным с COVID-19. Количество занятых коек составляло от 160 до 416 в зависимости от эпидемиологической ситуации в области. Стационар оказывал помощь пациентам Борского района с начала июня 2020 г., Семеновского и Воскресенского районов — с сентября 2020 г. по настоящее время, а также Краснобаковского, Шахунского, Варнавинского, Тоншаевского, Шарангского, Уренского, Балахнинского районов Нижегородской области. При необходимости

госпитализировались пациенты из г. Нижний Новгород. Больные доставлялись скорой медицинской помощью и службой медицины катастроф Нижегородской области.

Всего с мая по декабрь 2020 г. по данным реестров было пролечено 4973 пациента (в мае — 253, июне — 496, июле — 389, августе — 294, сентябре — 484, октябре — 973, ноябре — 1024, декабре — 1059 больных), с января по декабрь 2021 г. — 9384 пациента.

Оснащенность коечного фонда кислородом составляла 100%: были развернуты 318 коек с централизованным обеспечением кислородом, имелось 106 концентраторов кислорода, 28 аппаратов инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 18 — для неинвазивной вентиляции легких (НВЛ). Лечение проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Использовались все генно-инженерные биологические препараты за исключением канакинумаба, противовирусные моноклональные антитела, плазмаферез.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6,0. Рассчитывались средние значения, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум значений. Для определения достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. При значении $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

С января по декабрь 2021 г. по данным реестров пролечено 9384 пациента. Распределение выписанных и умерших больных по месяцам представлено в табл. 1. Наименьшее количество пациентов было пролечено в мае и апреле 2021 г. (408 и 509 соответственно); наибольшее — в октябре (1447). Количество умерших в 2021 г. пациентов составило 984. Летальность за год равнялась 10,49% и была ниже в первые 3 мес. 2021 г.: январь, февраль, март — 5,48, 6,36, 6,25% соответственно;

Таблица 1

Распределение выписанных и умерших больных по месяцам 2021 г.

Месяцы	Включено в реестр	Из них умерло	Летальность (%)
Январь	858	47	5,48
Февраль	582	37	6,36
Март	576	36	6,25
Апрель	509	49	9,63
Май	408	47	11,52
Июнь	1020	116	11,37
Июль	1070	109	10,19
Август	670	85	12,69
Сентябрь	817	101	12,36
Октябрь	1447	143	9,88
Ноябрь	896	132	14,73
Декабрь	531	82	15,44
Всего	9384	984	10,49

с мая повысилась до 11,52% и достигла своего пика в ноябре и декабре 2021 г. (14,73 и 15,44%). Район обслуживания населения в течение года оставался одним и тем же. Колебания количества пролеченных больных и уровень летальности, возможно, зависели от преобладающего в регионе штамма коронавируса и сезонной миграции населения.

Проанализирована структура выписанных и умерших пациентов с учетом возраста (табл. 2).

Различия летальности оказались статистически незначимы между возрастными группами 31–40 и 41–50 лет (коэффициент Стьюдента $t = 1,50$; $p > 0,05$); между группами 31–40 и 51–60 лет ($t = 1,50$; $p > 0,05$); значимы между группами 31–40 и 61–70 лет ($t = 7,494$; $p < 0,05$); 31–40 и 71–80 лет ($t = 10,796$; $p < 0,05$); 31–40 и 81–90 лет ($t = 14,991$; $p < 0,05$); 31–40 и старше 90 лет ($t = 6,641$; $p < 0,05$); незначимы между группами 41–50 и 51–60 лет ($t = 0,03$; $p > 0,05$); значимы между группами 41–50 и 61–70 лет ($t = 6,155$; $p < 0,05$); 41–50 и 71–80 лет ($t = 9,726$; $p < 0,05$); 41–50 и 81–90 лет ($t = 14,339$; $p < 0,05$); 41–50 и старше 90 лет ($t = 6,366$; $p < 0,05$); 51–60 и 61–70 лет ($t = 7,4$; $p < 0,05$); 51–60 и 71–80 лет ($t = 10,9$; $p < 0,05$); 51–60 и 81–90 лет ($t = 14,945$; $p < 0,05$); 51–60 и старше 90 лет ($t = 6,396$; $p < 0,05$); 61–70 и 71–80 лет ($t = 5,6$; $p < 0,05$); 61–70 и 81–90 лет ($t = 11,494$; $p < 0,05$); 61–70 и старше 90 лет ($t = 5,386$; $p < 0,05$); 71–80 и 81–90 лет ($t = 7,04$; $p < 0,05$); 71–80 и старше 90 лет ($t = 4,268$; $p < 0,05$); группой 60 лет и меньше и группой старше 60 лет ($t = 18,2$; $p < 0,05$).

Младшие возрастные группы в структуре пролеченных пациентов и структуре летальности составляли незначительную часть: лица 20 лет и меньше — 0,2% от общего числа выписанных (23 больных, летальность 0,0); пациенты 21–30 лет — 1,4% выписанных (из 131 больных умер 1, летальность 0,76%); 31–40 лет — 5,5% (520 больных, умерло 15, летальность 2,88%).

Доля больных 41–50 лет в структуре пролеченных была выше — 10,2%, но летальность оставалась низкой: из 959 больных умерло 4, летальность 4,38%. На лиц 51–60 лет среди пролеченных приходилось 20,1% (1883 боль-

ных, умерло 82), летальность не отличалась от предыдущих возрастных групп — 4,35%.

Самую большую когорту среди выписанных и среди умерших составили пациенты 61–70 лет — 3236 (34,5%) и 309 (31,4%) соответственно, летальность (9,55%) была значимо выше по сравнению с пациентами младших возрастных групп. 17,3% из пролеченных и 25,4% из умерших приходилось на пациентов 71–80 лет (1627 больных), из них умерло 250, летальность (15,37%) достоверно возросла по сравнению с предшествующими группами. Пациентов 81–90 лет в структуре выписанных по реестрам было меньше — 917 (9,8%) больных, но они составили 25,6% (252) из числа умерших, летальность (27,48%) оказалась значимо выше предыдущих возрастов. Число пациентов старше 90 лет было небольшим — 88 (0,9%) выписанных и 33 (3,4%) умерших, но летальность в этой группе была самой высокой — 37,50%.

Лица старше 60 лет преобладали в структуре пролеченных (5868; 62,53%) и в структуре умерших (844; 85,77%), летальность (14,38%) была значимо выше, чем у более молодых пациентов (3,98%, из 3516 больных умерло 140).

Изучить все истории болезни умерших в 2021 г. (984 пациента) на момент проведения исследования не представлялось возможным в связи со сложной эпидемиологической ситуацией и большой нагрузкой на сотрудников ковид-госпиталя, кроме того многие истории болезни находились на проверке в Территориальном фонде обязательного медицинского страхования и страховых компаниях. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, умерших в январе–феврале 2021 г. ($n = 84$).

Средний возраст умерших составил $72,6 \pm 12,0$ года (от 34 до 93 лет). Среди них 45 (53,6%) мужчин, средний возраст $69,1 \pm 13,3$ года (от 34 до 85) и 39 (46,4%) женщин, средний возраст $76,6 \pm 9,1$ года (от 59 до 93). Женщины были старше, чем мужчины ($p = 0,004$).

Распределение умерших в январе–феврале 2021 г. пациентов по степени поражения легких по данным ком-

Таблица 2

Количество выписанных, умерших пациентов, структура летальности за 2021 г.

Возраст, годы	Включено в реестр	Из них умерло	Летальность (%)	Структура пациентов (%)	Структура умерших (%)
20 и менее	23	0	0,00	0,2	0,0
21–30	131	1	0,76	1,4	0,1
31–40	520	15	2,88	5,5	1,5
41–50	959	42	4,38	10,2	4,3
51–60	1883	82	4,35	20,1	8,3
61–70	3236	309	9,55	34,5	31,4
71–80	1627	250	15,37	17,3	25,4
81–90	917	252	27,48	9,8	25,6
Старше 90 лет	88	33	37,50	0,9	3,4
60 лет и менее	3516	140	3,98	37,47	14,23
Старше 60 лет	5868	844	14,38	62,53	85,77
Всего	9384	984	10,49	100,0	100,0

пьютерной томографии высокого разрешения при поступлении было следующим: КТ2 — 14 больных (16,7%), КТ3 — 25 пациентов (29,8%), КТ4 — 45 (53,6%). 70 (83,33%) больных проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) от нескольких часов до 35 дней. Инвазивная ИВЛ длительностью от нескольких часов до 20 дней проводилась 64 (76,20%) пациентам, НВЛ от нескольких часов до 19 дней — 49 (58,33%) больным, среди них 37 (44,05%) пациентов получали оба вида респираторной поддержки.

Наиболее частыми тяжелыми осложнениями COVID-19 у пациентов, умерших в январе–феврале 2021 г., были острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — у 72 из 84 (85,71%) больных, инфекционно-токсический шок (ИТШ) — у 13 (15,48%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу — у 11 (13,10%) пациентов (табл. 3). Реже наблюдались гидроторакс — в 8 (9,52%) случаях — и такие состояния, как полиорганная недостаточность (ПОН), острое повреждение почек (ОПП) и бактериальная пневмония, каждое соответственно в 7 (8,33%) случаях. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (острый ИМспST) развился у 5 (5,95%) пациентов, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) — у 4 (4,76%), пневмоторакс — у 5 (5,95%), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ) — у 1 (1,19%). У ряда пациентов имелись сразу несколько тяжелых осложнений.

Все умершие пациенты имели сопутствующие заболевания (СЗ) (табл. 4).

Все 11 больных 30 лет и моложе выписаны живыми. Из 73 пациентов 31–40 лет умер один мужчина, 34 года, с хроническим вирусным гепатитом С, ВИЧ-инфекцией 3-й стадии, панцитопенией, не получавший антиретровирус-

ной терапии, у которого развились ОРДС, ИТШ, печеночная недостаточность, находился в ОРИТ 2 дня.

Из 173 пролеченных пациентов 41–50 лет умерло трое. У всех COVID-19 осложнился ОРДС: у пациента 41 года (в ОРИТ 3 дня) с ВИЧ-инфекцией, хроническим вирусным гепатитом С, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, у больного 41 года с алкогольным циррозом печени (ЦП) класса С по Чайлду–Пью, хронической болезнью почек (ХБП) С3б, анемией хронических заболеваний тяжелой степени (в госпитале 18 дней, из них — 2 в ОРИТ). У третьего пациента 48 лет с ВИЧ-инфекцией и гипертонической болезнью (ГБ) кроме ОРДС развилось ОНМК по ишемическому типу (в ОРИТ 14 дней).

Из 311 выписанных пациентов 51–60 лет погибло 5, у всех развился ОРДС, все страдали полиморбидностью. У пациента 56 лет с ГБ, ХБП С3б кроме ОРДС COVID-19 осложнился ОНМК по ишемическому типу, гидротораксом (в госпитале 16 дней, из них 11 в ОРИТ). ОРДС, острый ИМспST, тромбоз артерий нижней конечности с гангреной голени привели к летальному исходу пациента 60 лет (в ОРИТ 8 дней) с декомпенсированным СД 2-го типа, ГБ III стадии, ИБС, стенокардией напряжения 2 ФК, фибрилляцией предсердий (ФП), ХБП С3б. ОРДС, ИТШ явились причиной смерти больного 58 лет с алкогольным ЦП класса С по Чайлду–Пью, ожирением 2-й степени, ГБ, стенокардией напряжения 3 ФК, ХБП С5 (в стационаре 7 дней, в ОРИТ — 4) и пациентки 59 лет с ожирением 2-й степени, ГБ, ХБП 3б (в стационаре 12 дней, в ОРИТ — 10). ОРДС имел место также у пациента 59 лет с СД 2-го типа и ожирением (в ОРИТ 10 дней).

Самой большой группой среди пролеченных в январе–феврале 2021 г. явились пациенты 61–70 лет ($n = 529$), из них умерло 23 человека: в январе скончались 13 из 322 выписанных (летальность 4,04%), в феврале — 10 из 207 (летальность 4,83%). У 20 из 23 умерших

Таблица 3

Осложнения COVID-19, развившиеся у пациентов, умерших в январе–феврале 2021 г. (количество пациентов $n = 84$)

Параметр	Возраст, годы							Всего n (%)
	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–90	91 и более	
Количество пациентов	1	3	5	23	24	27	1	84
ОРДС	1	3	4	20	23	21		72 (85,71)
Шок	1		2	2	5	3		13 (15,48)
ОНМК		1	1	2	4	2	1	11 (13,10)
Острый ИМспST			1	1	1	2		5 (5,95)
ПОН	1			3	2	1		7 (8,33)
ОПП				3	2	1		6 (7,14)
Бактериальная пневмония				2	3	2		7 (8,33)
Гидроторакс			1	1	2	3	1	8 (9,52)
Пневмоторакс					3	2		5 (5,95)
ДВС					2	2		4 (4,76)
ТЭЛА				1				1 (1,19)
ТГВ			1					1 (1,19)

Примечание: ОРДС — острый респираторный дистресс синдром; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИМспST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы; ПОН — полиорганная недостаточность; ОПП — острое повреждение почек; ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 4

Характеристика пациентов, умерших в январе–феврале 2021 г., коморбидность и возраст (количество пациентов $n = 84$)

Параметр	Возраст, годы							Всего n (%)
	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–90	91 и более	
Количество пациентов	1	3	5	23	24	27	1	84
ВИЧ	1	2						3 (3,57)
Хронический вирусный гепатит С	1	1		1				3 (3,57)
ЦП		1	1	1	1	1		5 (5,95)
ГБ		1	4	18	21	22	1	69 (82,14)
ИБС			2	15	20	22	1	60 (71,43)
ХСН				9	10	13	1	33 (39,29)
ХСН I–II ФК				5	6	7	1	19 (22,62)
ХСН III–IV ФК				4	4	6		14 (16,67)
ФП			1	8	8	9		26 (30,95)
ХБП		1	4	10	18	21	1	55 (65,48)
ХБП 3а–б		1	4	7	7	10		29 (34,52)
ХБП 4–5				3	11	11	1	26 (30,95)
Ожирение			3	12	13	7	1	36 (42,86)
СД 2-го типа		1	1	10	13	13	1	39 (46,43)
Анемия		1		6	7	2		16 (19,05)
Онкопатология				3	1	2		6 (7,14)
ХОБЛ				1	2	1		4 (4,76)
Нет СЗ								0

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; СЗ — сопутствующие заболевания; ФП — фибрилляция предсердий; ФК — функциональный класс; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

пациентов (86,96%) развился ОРДС. В возрастной категории 71–80 лет смертность была выше (пролеченных 225): в январе из 136 скончалось 12, летальность 8,82%; в феврале из 89 умерли 12, летальность 13,48%. У всех умерших, за исключением одного, развился ОРДС.

Среди пациентов 81–90 лет летальность была самой высокой. В январе 2021 г. из 66 пациентов умерло 18 (смертность 27,27%), в феврале из 46 больных скончались 9 (смертность 19,57%). Из 6 пациентов старше 90 лет умерла одна больная в возрасте 93 лет.

Чаще всего из коморбидной патологии у умерших в январе–феврале 2021 г. больных встречались сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): ГБ — у 69 (82,14%) из 84 больных, ИБС — у 60 (71,43%), ХСН — у 33 (39,28%), в том числе ХСН I–II функционального класса (ФК) — у 19 (22,61%), ХСН III–IV ФК — у 14 (16,67%), ФП — 26 (30,95%). У 55 (65,48%) пациентов присутствовала ХБП, из них у 29 (34,52%) нарушение функции почек было умеренным (клиренс креатинина 30–59 мл/мин), тяжелой степени с клиренсом креатинина ≤ 29 мл/мин — у 26 (30,95%). Ожирение имело место у 36 (42,86%) пациентов, СД 2-го типа — у 39 (46,43%). Достаточно часто встречалась анемия тяжелой степени (при хронических заболеваниях различного генеза, постгеморрагическая, железодефицитная) — у 16 (19,05%) больных. Реже присутствовали активное онкологическое заболевание — 6 (7,14%), ЦП — 5 (5,95%), ВИЧ — 3 (3,57%), хро-

нический вирусный гепатит С — 3 (3,57%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — 4 (4,76%).

Большая часть имели несколько хронических заболеваний: 2–3 СЗ — 25 (29,76%) больных, 4 и более СЗ — 53 (63,10%) пациентов. Варианты полиморбидности, встречающиеся в 3 и более случаях, представлены в табл. 5. Чаще ГБ или нескольких ССЗ сочетались с ХБП, эти варианты дополняли СД, ожирение и анемия.

Из 84 умерших в январе–феврале 2021 г. пациентов были привиты двумя компонентами вакцины «Гам-КОВИД-Вак» за предшествующие 6 мес. 3 (3,57%) пациента.

Обсуждение

В январе–декабре 2021 г. в ковид-госпитале было пролечено 9384 пациента, из них умерло 984 больных. Госпитальная летальность составила 10,49%, что было ниже показателей других стран (от 15,8 до 26%) [1–6], но выше данных регистра АКТИВ (7,6%), включавшего 4751 госпитализированного, 361 умершего больного из Российской Федерации и еще 6 стран евразийского региона [7]. Разброс результатов может быть связан с различиями в порогах госпитализации, демографической характеристики населения [2, 7, 8]. В исследовании из Испании, включавшем 1292 пациента из 8 стационаров, смертность составила 17,2% [1]. В Торонто (1027 госпитализаций) летальность равнялась 19,9% [2],

Таблица 5

Характеристика пациентов, умерших в январе – феврале 2021 г., вариант полиморбидности и возраст ($n = 84$)

Параметр	Возраст, годы							Всего n (%)
	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–90	91 и больше	
Количество пациентов	1	3	5	23	24	27	1	84
1 СЗ				2	1	3		6 (7,14)
2–3 СЗ	1	3	3	9	3	6		25 (29,76)
≥ 4 СЗ			2	12	20	18	1	53 (63,10)
сочетания СЗ, встречающиеся в 3 и более случаях								
ГБ + ХБП			1	1	1			3
СД 2-го типа + ожирение			1	1		1		3
ГБ + ИБС + ХБП				1		3		4
ГБ + ИБС + СД 2-го типа + ХБП					1	2		3
3 ССЗ + СД 2-го типа + ХБП			1	1	1	1		4
3 ССЗ + СД 2-го типа + ожирение				2		1		3
3 ССЗ + ХБП + ожирение					2	1		3
3 ССЗ + ХБП + анемия					2	1		3
3 ССЗ + ХБП + ожирение + СД 2-го типа					2	1		3
≥ 4 ССЗ + ХБП + СД 2-го типа				1	1	4		6
≥ 4 ССЗ + ХБП + СД 2-го типа + ожирение				2		1		3

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; СЗ — сопутствующие заболевания; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек.

во Франции (89 530 госпитализированных) — 16,9% [14]. Среди 5700 пациентов, находящихся в госпиталях Нью-Йорка во время вспышки на подъеме 1-й волны пандемии, летальность равнялась 21% [3], но 53,8% пациентов все еще находилось в стационарах в конце исследования. В 208 больницах неотложной помощи Великобритании в период с 6 февраля по 19 апреля 2020 г. из 20 133 пациентов с COVID-19 скончались 26%, 41% были выписаны живыми, а 34% продолжали получать помощь на отчетную дату [4]. Авторы сообщают об ограничениях краткосрочных исследований, связанных с тем, что данные о клинических исходах были доступны только для части больных [2–4].

В данном исследовании в структуре выписанных пациентов самыми большими когортами оказались лица 61–70 лет (3236 пациентов, 34,5%), 51–60 лет (1883, 20,1%) и 71–80 лет (1627, 17,3%). Лица старше 60 лет преобладали (5868 человек, 62,53%). Но и доля больных 51–60 лет (1883; 20,1%) среди пролеченных была значительной, что свидетельствует о частоте среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, потребовавшего госпитализации. Пациенты 50 лет и моложе нуждались в стационарном лечении реже (пролечено 1633, что составило 17,40%).

Летальность среди пациентов старше 60 лет (14,38%, из 5868 умерло 844) была значимо выше, чем у более молодых пациентов (3,98%, из 3516 больных умерло 140). В структуре умерших преобладали лица 61–70 лет (31,4%), 71–80 лет (25,4%) и 81–90 лет (25,61%). В этих группах показатель смертности достоверно увеличивался с возрастом — из 3236 пролеченных пациентов 61–70 лет умерло 309 (летальность 9,55%), из 1627 лиц 71–80 лет скончались 309 (летальность 15,37%), из 917 больных 81–

90 лет умерло 252 (летальность 27,48%), и максимальных значений показатель (37,50%) достигал в возрасте старше 90 лет (среди 88 пролеченных было 33 неблагоприятных исхода). Полученные данные согласуются с результатами ряда эпидемиологических исследований, в которых прослеживалась связь между пожилым возрастом и риском тяжелого течения, в том числе риском госпитализации и внутрибольничной летальности [9–11].

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, умерших в январе–феврале 2021 г. ($n = 84$), показал преобладание среди тяжелых осложнений COVID-19 ОРДС — 72 (85,71%) больных, что было выше, чем в регистре АКТИВ (55,59% из 361 умерших госпитализированных) [7]. За ОРДС по частоте следовали ИТШ — 13 (15,48%) пациентов, ОНМК по ишемическому типу — 11 (13,10%). Более редкими осложнениями были ПОН, ОПП, бактериальная пневмония, каждое из которых наблюдалось в 7 (8,33%) случаях, гидроторакс — в 8 (9,52%). Острый ИМспST имел место у 5 (5,95%) пациентов, ДВС-синдром — у 4 (4,76%) больных, пневмоторакс — у 5 (5,95%), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз артерий нижних конечностей, гангрена голени — у 1 (1,19%).

Все умершие в январе–феврале 2021 г. пациенты имели хронические заболевания, среди которых преобладала кардиоваскулярная патология, что согласуется с данными других исследований [3, 7, 12, 16], и заболевания эндокринной системы [12, 14, 16]. Частота ГБ (82,14%) соответствовала таковой среди умерших в регистре АКТИВ (82,33%). ИБС (71,43% против 57,00% больных) и ФП (30,95% против 23,03%) встречались чаще, ХСН несколько реже (39,28% против 44,00%). Обращала на себя вни-

мание распространенность ХБП (65,48% против 20,19%). Чаще, чем в регистре АКТИВ, присутствовали СД 2-го типа (46,43% против 37,54%) и ожирение (42,86% против 39,44% больных). Доля анемии (хронических заболеваний, постгеморрагическая, железодефицитная) в коморбидной патологии оказалась ниже (19,05% против 35,04%). У нескольких пациентов моложе 50 лет был выявлен ВИЧ. Сопоставление частоты СЗ с другими исследованиями является неполным ввиду ограниченного количества изученных нами историй болезни и должно быть продолжено.

В большинстве случаев наблюдалась полиморбидность — сочетание 2–3 хронических заболеваний у 25 (29,76%) пациентов, 4 и более СЗ — у 53 (63,10%) пациентов.

Большинство из умерших в январе–феврале 2021 г. пациентов не прошли вакцинацию в положенные сроки. Два компонента вакцины «Гам-КОВИД-Вак» за предшествующие 6 мес. получили лишь 3 (3,57%) пациента.

Заключение

Летальность в ковид-госпитале в 2021 г. составляла 10,49% и зависела от возраста. Уровень смертности пациентов старше 60 лет был значительно выше. Дальнейшее увеличение возраста ассоциировалось с ростом внутрибольничной летальности.

Ретроспективный анализ историй болезни 84 умерших в январе–феврале пациентов показал, что наиболее частыми осложнениями COVID-19 были ОРДС, ИТШ, ОНМК по ишемическому типу. У большинства — 78 (92,85%) пациентов — имела место полиморбидность. Лидировали по частоте заболевания системы кровообращения, хроническая болезнь почек и эндокринная патология (ожирение, сахарный диабет). Большинство умерших не были привиты. Два компонента вакцины «Гам-КОВИД-Вак» за предшествующие 6 мес. введены лишь 3 (3,57%) пациентам.

Полученные данные дают дополнительную информацию, которая может помочь в принятии клинических решений, организации медицинской помощи и профилактики COVID-19 у пациентов старших возрастных групп с сопутствующей патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Peralta I.M.G., De Llano L.P., Romay-Lema E., Villar A.B., Diaz C.A., Durán M.T. et al. COVID-19 pneumonia in Galicia (Spain): impact of prognostic factors and therapies on mortality and need for mechanical ventilation. *ERJ*. 2021;58:3808. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3808
- Verma A.A., Hora T., Jung H.Y., Fralick M., Malecki S.L., Lapointe-Shaw L. et al. Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area. *CMAJ*. 2021;193(12):E410–E418. DOI: 10.1503/cmaj.202795
- Richardson S., Hirsch J.S., Davidson K.W. Presenting, Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775

- Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
- Ghribi W., Fehri S.M., Euch D.E., Abdelmouleh K., Gnounou A., Ghorbel H., Kwass H. Predictors of COVID-19-related mortality: experience of the isolation unit at the Gabes regional hospital. *ERJ*. 2021;58:PA3821. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA382
- Frent S.M., Bikov A., Bobu E., Pleava R., Serban C., Marinicu I., Marc M., Mihaicuta S., Oancea C. Mortality risk in a Romanian cohort of patients hospitalised for COVID-19. *ERJ*. 2021;58:PA3815. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3815
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и соавт. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):116–131. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International Register "Dynamics Analysis Comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2" (ACTIVE SARS-CoV-2): analysis of predictors of adverse outcomes of the acute stage of a new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):116–131. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
- Niforatos J.D., Melnick E.R., Faust J.S. Covid-19 fatality is likely overestimated. *BMJ*. 2020;368:m1113. DOI: 10.1136/bmj.m1113
- Liu Y., Mao B., Liang S., Yang J.W., Lu H.W., Chai Y.H. et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *ERJ*. 2020;55:2001112. DOI: 10.1183/13993003.01112-2020
- Tessitore E., Carballo D., Poncet A., Perrin N., Follonier C., Assouline B. et al. Mortality and high risk of major adverse events in patients with COVID-19 and history of cardiovascular disease. *Open Heart*. 2021;8:e001526. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001526
- Du R.H., Liang L.-R., Yang C.Q., Wang W., Cao T.Z. et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *ERJ*. 2020;55:2000524. DOI: 10.1183/13993003.50524-2020
- Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *ERJ*. 2020;55:2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020
- Beltramo G., Cottenet J., Mariet A.-S., Georges M., Piroth L., Tubert-Bitter P., Bonniaud P., Quantin C. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *ERJ*. 2021;58:2004474. DOI: 10.1183/13993003.04474-2020
- Piroth L., Cottenet J., Mariet A.-S., Bonniaud P., Blot M., Tubert-Bitter M. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis*. 2020;20:e238–e244. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0
- Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S.R., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
- Ahrenfeldt L.J., Nielsen C.R., Möller S.K. Burden and prevalence of risk factors for severe COVID-19 disease in the ageing European population — a SHARE-based analysis. *J. Public Health*. 2021; in press. DOI: 10.1007/s10389-021-01537-7

Поступила 06.04.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Смирнова Марина Сергеевна (Smirnova Marina S.) — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-2331-4830>

Смирнов Александр Владимирович (Smirnov Alexander V.) — д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ НО «Борская центральная районная больница»

Смирнова Ольга Александровна (Smirnova Olga A.) — зам. главного врача ГБУЗ НО «Борская центральная районная больница»

Медведев Кирилл Александрович (Medvedev Kirill A.) — студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Борисов А.Г.^{1,2}, Щукина А.А.¹, Потехин Н.П.^{1,2}

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ IGG4-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105094, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

В статье представлены общие данные об IgG4-ассоциированной болезни, приведены ее классификационные и универсальные диагностические критерии. Акцентируется внимание на возможность мультиорганного поражения, затрудняющего диагностику и лечение. Описан клинический случай IgG4-ассоциированного заболевания с поражением забрюшинного пространства (ретроперитонеальный фиброз), легких (двусторонняя интерстициальная пневмония, диффузный и очаговый пневмофиброз), кишечника (хронический колит) у мужчины средних лет. Последовательное назначение глюкокортикоидов, моноклональных антител позволило достичь ремиссии, однако развитие рецидива заболевания потребовало возобновления терапии гормонами в редуцированной дозе с положительным эффектом.

Ключевые слова: IgG4; IgG4-ассоциированная болезнь; ретроперитонеальный фиброз; интерстициальная пневмония.

Для цитирования: Борисов А.Г., Щукина А.А., Потехин Н.П. Системные проявления IgG4-ассоциированной болезни. *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):221–225.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-221-225>

Для корреспонденции: Борисов Алексей Геннадьевич — e-mail: gvkg-nephro@rambler.ru

Borisov A.G.^{1,2}, Shchukina A.A.¹, Potekhin N.P.^{1,2}

SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF IGG4-ASSOCIATED DISEASE

¹Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, 105094, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia

The article presents general data on IgG4-associated disease, as well as its classification and universal diagnostic criteria. Attention is focused on the possibility of multi-organ lesions, which complicates diagnosis and treatment. A clinical case of an IgG4-associated disease involving the retroperitoneal space (retroperitoneal fibrosis), lungs (bilateral interstitial pneumonia, diffuse and focal fibroid lung), intestines (chronic colitis) in a middle-aged man is described. Sequential administration of glucocorticoids and monoclonal antibodies made it possible to bring a patient into remission, however, the recurrence of the disease required the resumption of hormone therapy at a reduced dose with a positive effect.

Key words: IgG4; IgG4-associated disease; retroperitoneal fibrosis; interstitial pneumonia.

For citation: Borisov A.G., Shchukina A.A., Potekhin N.P. Systemic manifestations of IgG4-associated disease. *Klinicheskaya medicina*. 2022;100(4–5):221–225. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-221-225>

For correspondence: Alexey G. Borisov — e-mail: gvkg-nephro@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28.03.2022

В последние годы появляется все больше публикаций об IgG4-ассоциированной болезни (IgG4-АБ), которая проявляется поражением практически любых органов и систем. При данной патологии в тканях выявляются муароподобный фиброз, облитерирующий флебит, лимфоплазмочитарная инфильтрация с преобладанием IgG4-позитивных клеток, в сыворотке крови часто выявляется повышение IgG, IgG4 [1]. Без своевременного адекватного лечения происходит развитие прогрессирующего фиброза тканей с выраженными органными нарушениями.

IgG4-АБ была выделена в самостоятельную нозологическую единицу в 2003 г. Т. Kamisawa и соавт., кото-

рые, проанализировав клиническую картину пациентов с аутоиммунным панкреатитом, у части из них выявили признаки системной патологии со схожими гистопатологическими изменениями в различных органах [2].

Диагностика IgG4-АБ в клинической практике представляет определенные трудности, которые обусловлены малой информированностью врачей о данной патологии, неспецифической картиной заболевания и в большинстве случаев поражением нескольких органов и систем, что требует проведения дифференциального диагноза с синдромосходными заболеваниями. Ниже приводим описание клинического случая IgG4-

АБ и диагностических трудностей, возникающих при ее верификации.

Пациент Л., 51 год, в конце февраля 2019 г. на фоне полного благополучия отметил появление болей в нижних отделах живота с распространением на весь живот, через 2 дня боли самостоятельно прошли, но присоединилась лихорадка в вечернее время до 38,0–39,0 °С. В лечебном учреждении по месту жительства при колоноскопии выявлен гиперплазированный циркулярный участок толстой кишки, морфологически картина слабоактивного колита. По данным компьютерной томографии (КТ) — циркулярное утолщение стенки сигмовидной кишки до 13,0 мм на протяжении 11,0 см с активным накоплением контрастного вещества. Кроме того, было обнаружено уплотнение забрюшинной клетчатки слева; наличие фиброзных тяжей в базальных отделах легких, в верхушке правого легкого участок фиброза. Несмотря на проводимую терапию, включающую противовоспалительные и антибактериальные препараты, лихорадка сохранялась, в периферической крови выявлялся умеренный лейкоцитоз, нормохромная анемия. Дифференциальный диагноз проводился между болезнью Крона и опухолью сигмовидной кишки. Для дальнейшего обследования 13.05.2019 переведен в гастроэнтерологическое отделение ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

При поступлении состояние средней тяжести, субфебрилитет с эпизодами повышения температуры тела до 38–38,5 °С, анемия (гемоглобин в пределах 73–120 г/л). При пересмотре гистологических препаратов данных за опухоль сигмовидной кишки и болезнь Крона не получено (морфология неизменной слизистой толстой кишки соответствовала картине хронического активного колита: в строме слабо выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов). 20.05.2019 при КТ выявлен уретерогидронефроз слева на фоне фиброзных изменений забрюшинной клетчатки с вовлечением мочеточника и сигмовидной кишки; в легких по сравнению с предыдущим исследованием отмечено появление утолщения междолькового интерстиция с вуалевидными участками уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», преимущественно в периферических отделах; в S₂ и S₆ справа более плотные очаговые уплотнения до 4 и 6 мм, в S₅ с обеих сторон фиброзные изменения, в S₁₀ слева дисковидный ателектаз. 27.05.2019 по поводу гидронефроза слева установлен внутренний мочеточниковый катетер-стент, 11.06.2019 выполнена пункционная нефростомия левой почки.

В целях исключения новообразования 6.06.2019 выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с 18F-ФДГ: преимущественно в верхних долях легких множественные очаговые уплотнения размером 5–7 мм с низким накоплением (2,1 suv), в корне правого легкого фокус гиперметаболизма (4,1 suv), в селезенке — очаг гиперметаболизма (5,9 suv). Для морфологической верификации очагов гиперметаболизма 29.07.2019 выполнена краевая резекция правого легкого, биопсия лимфоузлов корня правого легкого. При гистологическом исследова-

нии ткани легкого картина интерстициального воспаления, инфильтрация представлена лимфоцитами, плазмочитами и нейтрофилами, имеются очаги фиброза.

К середине июля 2019 г. у пациента было отмечено нарастание явлений ретроперитонеального фиброза (РПФ) с вовлечением правого мочеточника и формированием правостороннего гидронефроза, что потребовало установки внутреннего мочеточникового катетера-стента и справа. К тому времени в сыворотке крови регистрировалось повышение IgG — 15,7–16,3 г/л, значимое повышение IgE — 722 МЕ/мл и СРБ — 68–210 мг/л. Прогрессирование РПФ, динамика изменений в легких, отсутствие данных за онкологический процесс и системные заболевания позволили заподозрить IgG4-АБ. Было выполнено исследование в крови IgG4 — 2,55 г/л (норма — 0,1–1,35). Препараты удаленной части легкого консультированы в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России заведующим патологоанатомическим отделением канд. мед. наук С.В. Лищуком. В готовых гистологических препаратах №7285/19 (1 стеклопрепарат) подплевральный фрагмент ткани легкого с очаговым нарушением структуры за счет фиброза без признаков муарового (сториформного), с деформацией альвеол, пролиферацией альвеолярного эпителия без признаков атипии, диффузной умеренной инфильтрацией лимфоцитами с примесью плазматических клеток, эозинофилов и значительной примесью сегментоядерных лейкоцитов, местами со скоплениями их в просвете деформированных альвеол. Признаков васкулита, флебита не обнаружено. При иммуногистохимическом исследовании материала с парафинового блока №7285/19 окрашивание с антителами к IgG (polyclone); IgG4 (MRQ-44); CD138/syndecan-1 (B-A38) подтверждает значительную примесь в инфильтрате CD138+ плазматических клеток, около 80 % из которых IgG+ и только единичные IgG4+ плазматические клетки с соотношением CD138+/IgG4 менее 10%. Заключение: в пределах исследованного биоптата морфологических данных для подтверждения IgG4-связанного заболевания недостаточно, однако описанные изменения не позволяют полностью исключить это заболевание. Признаков гранулематозного воспаления, васкулита, а также злокачественного опухолевого роста в пределах исследованного материала не обнаружено.

На основании вышеизложенного предположение о наличии у пациента IgG4-АБ подтвердилось. Сформулирован окончательный диагноз: «IgG4-ассоциированное заболевание с поражением забрюшинного пространства (ретроперитонеальный фиброз), легких (двусторонняя интерстициальная пневмония, диффузный и очаговый пневмофиброз), кишечника (хронический колит)». Осложнения заболевания: «Стриктуры обоих мочеточников, двусторонний гидронефроз. Вторичный пиелонефрит».

С августа 2019 г. начата терапия преднизолоном 30 мг/сут внутрь, 28.08.2019 выполнено удаление обоих мочеточниковых катетеров, полное восстановление естественного пассажа мочи после закрытия нефростомы слева 19.11.2019. На фоне терапии кортикостероидами с февраля 2020 г. стойкое отсутствие лихорадки, умень-

шение размеров очагов в легких по данным КТ. Однако повышение уровня СРБ, IgE, гамма-фракции белка в крови свидетельствовали о сохранении «лабораторной» активности заболевания. Одновременно проявились осложнения стероидной терапии (синдром Иценко–Кушинга, стероидный сахарный диабет), что обусловило необходимость снижения дозы преднизолона. Было решено добавить к терапии введение моноклональных антител CD20 (ритуксимаб). 19.02.2020 и 04.03.2020 с интервалом в 2 нед. суммарно введено 2000 мг ритуксимаба. В июле 2020 г. отмечена положительная динамика процесса в легких по данным КТ: «свежих» очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено; в верхушках обоих легких сохраняются участки пневмосклероза, выявляемые ранее очаги в S_{1,2,3,9} левого легкого и S_{3,5} правого уменьшились на 2–5 мм. При контрольной колоноскопии выявлявшееся ранее циркулярное утолщение слизистой толстой кишки не определялось. В крови нормализовался уровень IgG4 — 0,53 г/л. В рамках консолидирующей терапии 04.08.2020 и 25.08.2020 суммарно введено 2000 мг ритуксимаба.

В начале декабря 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию с поражением легких до 10% по данным КТ. Проходил лечение с последующим выздоровлением. Основываясь на лабораторных маркерах, данных КТ органов грудной клетки и забрюшинного пространства от 26.12.2020, установлена ремиссия IgG4-АБ, преднизолон был полностью отменен.

В начале февраля 2021 г. перенес острый правосторонний эпидидимит, проявлявшийся подъемом температуры тела до 39,0 °С, болями в правой половине мошонки, ее отеком и увеличением в размерах придатка правого яичка. На фоне антибактериальной терапии (цефтриаксон, лефлоракт, метрогил) наступило выздоровление, однако через 2 нед. вновь появилась лихорадка с ознобом до 39,5 °С. По данным КТ вновь выявлено циркулярное утолщение стенки сигмовидной кишки с регионарной лимфоаденопатией. Проведен короткий курс лечения дексаметазоном (16,0 мг/сут в течение 8 дней), на фоне чего самочувствие больного улучшилось, эпизодически отмечался субфебрилитет в вечернее время до 37,6 °С.

При контрольном КТ от 14.04.2021 вновь выявлена отрицательная динамика по сравнению с исследованием от декабря 2020 г. и марта 2021 г. в виде появления новых инфильтративных очагов в S_{1,2} левого легкого диаметром 8 мм, в S₂ правого легкого диаметром 3 мм, увеличения старых очагов в S₆ справа с 4 до 9 мм и в S₁₀ слева с 10 × 5 мм до 14 × 8 мм. При анализе данных КТ легких от 2019 г. «свежие» очаги возникли на месте ранее имевшихся и разрешившихся на фоне терапии ритуксимабом, а также регистрируется появление новых очагов. Для исключения специфического процесса в легких (туберкулеза) больному выполнен квантифероновый тест, результат отрицательный от 23.04.2021.

На основании изложенного диагностирован рецидив IgG4-АБ, что потребовало возобновления глюкокортикоидной терапии в редуцированной дозе 20 мг/сут с отчетливым положительным клинико-рентгенологическим

эффектом. Наблюдение за пациентом продолжается. От момента появления первых симптомов заболевания до окончательной постановки диагноза и начала патогенетической терапии в общей сложности прошло 5 мес., за время которых в процесс последовательно вовлекались толстая кишка, забрюшинная клетчатка, легкие. Развитие инфекции мочевых путей на фоне двустороннего гидронефроза и необходимость дренирования почечных лоханок затрудняло процесс диагностики. Не вносило окончательной ясности и ПЭТ/КТ-исследование, так как при нем выявлялись очаги патологической фиксации РФП в легких. Диагноз был окончательно сформулирован на основании морфологического (иммуногистохимического) исследования препарата легкого и лимфоузла, повышения сывороточного IgG, системности патологических проявлений, исключения синдромосходных заболеваний и эффекта от иммуносупрессивной терапии, включая биологическую терапию (ритуксимаб).

Обсуждение

После описания в 2003 г. Т. Kamisawa и соавт. IgG4-АБ интерес к данной проблеме со стороны клиницистов не ослабевает. К сегодняшнему дню отмечается значительный рост числа исследований по данной проблематике в мире, в РФ публикуются лишь единичные клинические наблюдения. Например, в нашей клинике за последние 3 года диагностированы 4 случая IgG4-АБ с вовлечением органов мочевыводящей системы. В 2011 г. была создана первая международная номенклатура заболевания, приняты ее универсальные диагностические критерии (табл. 1).

При невозможности применения указанных диагностических критериев рекомендовалось установление диагноза IgG4-АБ с использованием диагностических критериев, разработанных для конкретной органной локализации. Отдельно оговаривалась необходимость исключать злокачественные новообразования, солидные опухоли, синдром Шегрена, первичный склерозирующий холангит, болезнь Кастлемана, вторичный ретроперитонеальный фиброз, гранулематоз с полиангиитом, саркоидоз, эозинофильный гранулематоз.

Таблица 1

Универсальные диагностические критерии IgG4-АБ [3]

1. Клинические данные	Очаговая или диффузная опухолеподобная инфильтрация одного или нескольких органов
2. Гематологические данные	Сывороточная концентрация IgG4 $\geq$ 135 мг/дл
3. Гистопатологические данные	1. Преимущественно лимфоплазматитарная инфильтрация и фиброз. 2. Инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками: отношение IgG4+/IgG > 40%, более 10 IgG4+ плазматических клеток в поле зрения при большом увеличении
Диагноз	1 + 2 + 3 — достоверный; 1 + 3 — вероятный; 1 + 2 — предполагаемый

По мере накопления данных в 2019 г. были выпущены совместные обновленные классификационные критерии Европейской антиревматической лиги (EULAR)

и Американской коллегии ревматологов (ACR) (табл. 2), разработанные на основе массива более чем 1000 пациентов с IgG4-АБ.

Таблица 2

Классификационные критерии IgG4-АБ EULAR/ACR 2019 г. [4]

Шаг 1	Критерии включения: характерные клинические или рентгенологические признаки поражения слюнных, слезных желез, легких, почек, ретроперитонеального пространства, щитовидной железы, твердой мозговой оболочки или лимфоцитарный инфильтрат неясной этиологии, выявленный в указанных органах	
Шаг 2	Критерии исключения: Клинические: лихорадка, отсутствие эффекта от приема глюкокортикоидов. Лабораторные: лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, ANCA, анти-Ro/La, анти-Sm, антитела к двуспиральной ДНК, RNP и др. специфические антитела, криоглобулины. Рентгенологические: признаки инфекционного или онкологического процесса, включающие формирование полостей, некроза, признаков экзофитного роста и т.д., спленомегалия. Морфологические: малигнизация, воспалительные миофибропластические опухоли, некротизирующий васкулит, гранулематозное воспаление, макрофагально-гистиоцитарная инфильтрация. Наличие доказанной патологии: множественная болезнь Кастлемана, воспалительные заболевания кишечника (при доказанном вовлечении панкреатобилиарного тракта), тиреоидит Хашимото (в том случае, если является единственным проявлением)	
Шаг 3	Световая микроскопия	
	Неинформативная биопсия	0
	Плотный лимфоцитарный инфильтрат	+ 4
	Плотный лимфоцитарный инфильтрат и облитерирующий флебит	+ 6
	Плотный лимфоцитарный инфильтрат и сториформный фиброз +/- облитерирующий флебит	+ 13
	Иммуногистохимия	
	IgG4+/IgG 0–40 % и 0–9 IgG4+ клеток в п./зр. при большом увеличении	0
	IgG4+/IgG ≥ 41 % и 0–9 IgG4+ клеток в п./зр. или IgG4+/IgG 0–40 % и ≥ 10 IgG4+ клеток в п./зр.	+ 7
	IgG4+/IgG 41–70 % и ≥ 10 IgG4+ клеток в п./зр. или IgG4+/IgG ≥ 1 % и 10–50 IgG4+ клеток в п./зр.	+ 14
	IgG4+/IgG ≥ 71 % и > 51 IgG4+ клеток в п./зр.	+ 16
	Концентрация IgG4 в сыворотке крови	
	Исследование не выполнялось или концентрация в норме	0
	Более нормы, но менее 2 норм	+ 4
	2–5 нормы	+ 6
	Более 5 норм	+ 11
	Двустороннее поражение слезных, околоушных, подъязычных, поднижнечелюстных желез	
	Железы не вовлечены	0
	Поражение одной пары желез	+ 6
	Поражение 2 и более пар желез	+ 14
	Грудная клетка	
	Не выполнялось или отсутствуют нижеперечисленные изменения	0
	Перибронховаскулярные и септальные утолщения	+ 4
	Паравертебральные линейные мягкотканые образования в грудной клетке	+ 10
	Поджелудочная железа и желчные пути	
	Не выполнялось или отсутствуют нижеперечисленные изменения	0
	Диффузное увеличение поджелудочной железы	+ 8
	Диффузное увеличение поджелудочной железы и купулообразное утолщение (ободок) со снижением экзогенности	+ 11
	Описанные выше изменения железы с вовлечением билиарного тракта	+ 19
	Почки	
	Не выполнялось или отсутствуют нижеперечисленные изменения	0
	Снижение комплемента в сыворотке крови	+ 6
	Утолщение почечной лоханки или наличие мягкотканного образования	+ 8
	Гипоэхогенные очаги в корковом слое обеих почек	+ 10
	Ретроперитонеальное пространство	
	Не выполнялось или отсутствуют нижеперечисленные изменения	0
	Диффузное утолщение стенки абдоминальной аорты	+ 4
	Периферические или переднебоковые мягкотканые образования вокруг инфраренального отдела аорты или подвздошных артерий	+ 8
Шаг 4	Диагноз соответствует классификационным критериям IgG4-АБ при наличии критериев включения, критериев исключения и общей суммы баллов ≥ 20	

Примечание: п./зр. — поле зрения.

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает необходимость тщательного и всестороннего обследования пациентов с предполагаемой IgG4-АБ, так как этот диагноз является диагнозом «исключения». Вместе с тем практические врачи должны быть информированы о данной патологии, об особенностях ее течения, диагностических критериях и подходах к лечению, что позволит своевременно заподозрить заболевание у конкретного больного и провести необходимый диагностический поиск. Сопоставление клинических проявлений заболевания, имевших место в вышеописанном наблюдении, и классификационных критериев IgG4-АБ, приведенных в табл. 2, заставляет с осторожностью относиться к некоторым из этих критериев, в частности к лихорадке, так как последняя может быть проявлением инфекционных осложнений в структурно-измененных при IgG4-АБ органах. Это в полной мере относится и к показателям периферической крови.

Важнейшим аспектом постановки диагноза IgG4-АБ является выполнение иммуногистохимического исследования биоптата патологически измененных тканей с использованием специфических антител (IgG, IgG4), что может быть осуществлено в специализированных лабораториях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* 2012;25(9):1181–1192.
2. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related disease. *J. Gastroenterol* 2003;38(10):982–4.
3. Umebara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012;22(1):21–30.
4. Wallace Z.S., Naden R.P., Chari S. et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism. Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):7–19.

Поступила 28.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Борисов Алексей Геннадьевич (Borisov Alexey G.) — канд. мед. наук, заведующий нефрологическим отделением ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии РМАНПО

Щукина Анна Александровна (Shchukina Anna A.) — врач нефрологического отделения ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Потехин Николай Павлович (Potekhin Nikolay P.) — д-р мед. наук, профессор, заместитель начальника ГВКГ им. Н.Н. Бурденко по клинико-экспертной работе, профессор кафедры медицинской экспертизы РМАНПО

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.

ВКЛАД В.Х. ВАСИЛЕНКО В РАЗВИТИЕ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

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

В представленной статье обсуждается вклад В.Х. Василенко в развитие пропедевтики внутренних болезней, который заключается в определении понятий «симптом» и «синдром», описании IV тона сердца, создании классификации недостаточности кровообращения и выделения ее форм и стадий, уточнении особенностей приступов стенокардии, совершенствовании пальпации живота, разработке клинических аспектов заболеваний пищевода, язвенной болезни, желчнокаменной болезни.

Ключевые слова: пропедевтика внутренних болезней; симптоматология; диагностика.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Вклад В.Х. Василенко в развитие пропедевтики внутренних болезней (к 125-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*. 2022;100(4-5):226–230.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-226-230>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A.

THE CONTRIBUTION OF V.KH. VASILENKO TO THE DEVELOPMENT OF INTERNAL DISEASES PROPEDEUTICS (TO THE 125th ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

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

The article presents the contribution of V.Kh. Vasilenko to the development of internal diseases propedeutics, which consists in defining the concepts of “symptom” and “syndrome”, describing the IV tone of the heart, creating a classification of circulatory insufficiency and highlighting its forms and stages, clarifying the features of angina pectoris attacks, improving abdominal palpation, developing clinical aspects of esophageal diseases, peptic ulcer, cholelithiasis.

Key words: internal diseases propedeutics; symptomatology; diagnostics.

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. The contribution of V.Kh. Vasilenko to the development of internal diseases propedeutics (to the 125th anniversary of his birth). *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4-5):226–230.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-226-230>

For correspondence: Arkady A. Sheptulin — e-mail: arkalshep@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24.02.2022

25 мая (7 июня) исполняется 125 лет со дня рождения выдающегося отечественного терапевта, академика РАМН, многолетнего главного редактора журнала «Клиническая медицина» Владимира Харитоновича Василенко. В опубликованных работах неоднократно отмечались заслуги В.Х. Василенко в разработке методологии диагноза и прогноза, развитии гастроэнтерологии (в частности, учения о язвенной болезни) [1–3]. В то же время трудно переоценить тот вклад, который он внес в развитие пропедевтики внутренних болезней, возглавляя соответствующую кафедру 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова на протяжении почти 40 лет (с 1948 по 1987 г.).

В первую очередь следует отметить разработку В.Х. Василенко общих вопросов диагностики и соотношения понятий «симптом», «синдром» и «нозологиче-

ская форма». «Отсутствие точной терминологии, — писал он, — недостойно науки». В.Х. Василенко рассматривал *симптомы* как «фактическую основу диагностики» и определял их как «статистически значимые отклонения того или иного показателя жизнедеятельности организма от его нормальных значений» [4].

Большое внимание он уделял тщательной детализации каждого симптома и подробному сбору анамнеза, что, по его мнению, уже на этом этапе делает возможным постановку правильного диагноза почти в половине случаев. «Плохо, — отмечал В.Х. Василенко, — когда фтизиатр начинает изучение болезни с рассмотрения рентгенограммы, а кардиолог — с описания ЭКГ». «Поверхностный расспрос, отсутствие целенаправленного плана, — писал он, — создают опасные пропуски иногда очень важных данных». Так, при оценке боли он подчер-



Академик РАМН Владимир Харитонович Василенко

кивал большое значение ее детализации и указания таких признаков, как локализация, иррадиация, характер, продолжительность, факторы, способствующие возникновению боли, влияние на нее лекарственных препаратов [4].

Что касается *синдрома*, то В.Х. Василенко рассматривал его как совокупность симптомов, патогенетически связанных между собой, и расценивал синдром как промежуточную ступень диагноза. Он выделял анатомические и функциональные, простые и сложные синдромы и подчеркивал возможность обнаружения одного и того же синдрома при разных заболеваниях, что определяет необходимость дальнейшей диагностики для выявления причины его развития и установления конкретного заболевания (*нозологической формы*), имеющего свою этиологию и патоморфологические особенности. И дальше В.Х. Василенко приводил пример, когда из группы симптомов (лихорадка, петехиальная сыпь, разлитой

верхушечный толчок, пульсация сонных артерий, увеличение селезенки) формируются синдромы (септический синдром, органическое поражение клапанного аппарата сердца и др.), а затем и нозологическая единица (подострый инфекционный эндокардит, сочетанный митрально-аортальный порок сердца, застойная сердечная недостаточность) [4].

Существенный вклад внес В.Х. Василенко в развитие *аускультации сердца*. Он описал добавочный тон, возникающий во время диастолы, и назвал его IV предсердным тоном. Большое внимание уделялось им диагностическому значению «ритма галопа», и он справедливо критиковал выходявшие монографии по инфаркту миокарда, в которых «ритм галопа», названный В.П. Образцовым «криком сердца о помощи», даже не упоминался, и расценивал этот факт как пренебрежение аускультацией сердца [5]. Сам В.Х. Василенко при осмотре тяжелых кардиологических больных тщательно искал этот симптом и пользовался при этом методом непосредственной аускультации.

Вообще нужно сказать, что сам Владимир Харитонович владел методами непосредственного обследования больного просто виртуозно. Он был одним из немногих, кто перкутировал по методу Образцова. При этом его пальцы двигались исключительно быстро, и создавалось впечатление необычайной легкости, с которой Владимир Харитонович проводил перкуссию. Звук при этом получался очень отчетливым и достаточно громким, так что он был хорошо слышен в аудитории даже сидящим на верхних рядах.

Трудно переоценить значение работ В.Х. Василенко, посвященных *недостаточности кровообращения*. В 1935 г. на XII Всесоюзном съезде терапевтов была принята классификация недостаточности кровообращения, предложенная В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско.



Владимир Харитонович Василенко с сотрудниками клиники пропедевтики внутренних болезней 1-го ММИ им. И.М. Сеченова на обходе

Эта классификация предполагает выделение острой недостаточности кровообращения и ее возможных синдромов (острой сердечной недостаточности, острой сосудистой недостаточности, острой левожелудочковой недостаточности, острой правожелудочковой недостаточности и др.), а также хронической недостаточности кровообращения с выделением синдромов хронической сердечной недостаточности, хронической сосудистой недостаточности, хронической левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности.

Данная классификация предусматривает также выделение стадий хронической недостаточности: первой (начальной), второй (выраженной) с периодами А (со слабо выраженными нарушениями гемодинамики) и Б (с глубокими нарушениями гемодинамики и застоем по малому и большому кругам кровообращения) и третьей (конечной, дистрофической) [6]. Справедливость и удобство использования этой классификации подтверждаются тем, что она широко применяется в клинической практике вот уже более 85 (!) лет.

Предметом интереса В.Х. Василенко было также изучение *ишемической болезни сердца*. Он обратил внимание на неправильное использование в литературе термина «безболевая стенокардия». Он писал: «Основной симптом грудной жабы — боль, поэтому отсутствие боли формально не позволяет ставить диагноз стенокардии, хотя при этом не исключается возможность безболевых форм ишемической болезни сердца». Он подчеркивал, что ишемия миокарда различной степени тяжести вплоть до инфаркта миокарда может протекать без болей, а проявляться другими симптомами: чувством дискомфорта, острой недостаточностью кровообращения, нарушениями сердечного ритма [7].

В.Х. Василенко описал различные рефлекторные симптомы, которые могут сопровождать приступ стенокардии: спазм скелетных мышц пищевода и гортани (кардиомоторный рефлекс), повышение артериального давления, побледнение кожи, появление пота (кардиовазомоторный рефлекс), угнетенное состояние и страх смерти (кардиocereбральный рефлекс) и др. [4].

С именем В.Х. Василенко связано и совершенствование метода *глубокой пальпации живота*, предложенного В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско. Для прощупывания восходящей и нисходящей частей ободочной кишки он предложил бимануальную пальпацию, когда кисть левой руки подкладывается под левую, а затем правую половину поясницы, а пальцами правой руки, погруженными в брюшную полость, скользят кнаружи перпендикулярно оси соответствующего участка ободочной кишки. Что касается пальпации живота, то в технике ее выполнения Владимиру Харитоновичу просто не было равных. Кисть у Владимира Харитоновича была очень крупной, так что пальпацию живота он проводил лишь двумя согнутыми пальцами (указательным и средним). При этом присутствующим передавалось почти физическое ощущение того, какую консистенцию имеет тот или иной отрезок толстой кишки, какой плотности у больного край печени.

В.Х. Василенко описал два симптома, названных его именем. Первый *симптом Василенко* представляет собой возникновение «шума плеска» в эпигастриальной области справа от срединной линии, свидетельствующего о наличии стеноза привратника. Вторым *симптомом Василенко* заключается в появлении боли на высоте вдоха при поколачивании в области проекции желчного пузыря и указывает на наличие холецистита [8].

Под руководством В.Х. Василенко и его ученика А.Л. Гребенева в 1970-е годы были описаны клинические симптомы малоизвестных тогда заболеваний пищевода: ахалазии кардии, грыж пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагита, нарушений двигательной функции пищевода [9].

В.Х. Василенко и его учениками были изучены клинические особенности язвенной болезни в зависимости от пола и возраста больных, локализации язвенного дефекта (в субкардиальном отделе, пилорическом канале, постбульбарном отделе), наличия сопутствующих заболеваний (гипертонической болезни, сахарного диабета и др.), показано сходство клинической картины при доброкачественных язвах желудка и первично-язвенной форме рака [10].

В.Х. Василенко принадлежит первое описание возможности возникновения диспепсических явлений, эрозий и язв желудка, а также желудочных кровотечений при инфаркте миокарда, что нашло свое отражение в термине «*гастроинтестинальный синдром Василенко*» [8]. В настоящее время такие поражения рассматриваются как проявление «стрессовых» язв.

В.Х. Василенко подчеркивал значение *анорексии* как ведущего клинического симптома рака поджелудочной железы, приводящего к истощению больного, и назвал эту форму анорексии *anorexia pancreatica* [11].

Важное место в своих исследованиях отводил Владимир Харитонович изучению клинической картины и особенностей течения желчнокаменной болезни. Так, в письме известному таджикскому гастроэнтерологу Х.Х. Мансурову он выделял несколько стадий течения данного заболевания. «Начальный период, — писал он, — бывает латентным (носительство конкрементов), затем следует период более или менее жестоких проявлений и длительных колебаний общего состояния больного. Почти неизбежно желчнокаменная болезнь ведет к многочисленным последствиям или осложнениям» [5].

В настоящее время в различных разделах внутренних болезней (кардиологии, гастроэнтерологии и др.) большое внимание уделяется функциональным расстройствам, часто обусловленным нервно-психическими факторами. Но еще в 1970 г. В.Х. Василенко писал, что «...наиболее распространенной и ощутимой реакцией людей на эмоции или эмоциональные раздражения являются функциональные изменения органов кровообращения — у одних появляются сердцебиение, ощущение своего сердца, замирание его или даже колющие боли... Обычно говорят, что эти люди “живут сердцем”... Реже, но несомненно приходится наблюдать людей, которые на значительные эмоции реагируют нарушением функций



Владимир Харитонович Василенко вместе с авторами учебника «Пропедевтика внутренних болезней». Слева направо: Н.Г. Плетнева, В.С. Голочевская, А.Л. Гребенев, В.Х. Василенко, К.И. Широкова, М.Д. Заикин, В.С. Яковлева

органов пищеварения: общеизвестны так называемые “медвежьи поносы”. Есть лица, реагирующие повторной рвотой при значительном возмущении или сильной эмоции. По-видимому, некоторые люди преимущественно “живут желудком”...». Таким образом, Владимир Харитонович во многом предвосхитил разработку концепции о нарушении оси «головной мозг–желудочно-кишечный тракт» как основном механизме развития функциональных заболеваний органов пищеварения [12].

Бесспорно, знаменательным событием стало издание в 1974 г. под редакцией В.Х. Василенко, А.Л. Гребенева и Н.Д. Михайловой учебника «Пропедевтика внутренних болезней», в котором Владимиром Харитоновичем были написаны разделы «Определение предмета, его цели и задачи», «История развития диагностики», «Методы клинического исследования больного и общая семиология заболеваний внутренних органов», разделы о пальпации живота, печени, поджелудочной железы. Выдержавший за прошедшие 47 лет 6 изданий и переведенный на английский язык, этот учебник, удостоенный в 1979 г. Государственной премии СССР, и сейчас остается одним из лучших учебников по этой дисциплине [13].

Целью данной статьи было стремление показать роль В.Х. Василенко главным образом в развитии методов непосредственного исследования больного и оценке клинических симптомов различных заболеваний, что по-прежнему сохраняет важное значение в работе врача любой специальности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шептулин А.А. Разработка методологии клинического диагноза и прогноза в трудах В.Х. Василенко. *Клиническая медицина*. 2021;99(5–6):388–391. [Sheptulin A.A. Development of the methodology of clinical diagnosis and prognosis in the works of V.Kh. Vasilenko. *Clinicheskaya meditsina*. 2021;99(5–6):388–391. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-388-391
2. Шептулин А.А. Вклад Владимира Харитоновича Василенко и его учеников в изучение проблемы язвенной болезни. *Клиническая медицина*. 2017;95(6):495–498. [Sheptulin A.A. Contribution of Vladimir Kharitonovich Vasilenko and his students to the study of the problem of peptic ulcer. *Clinicheskaya meditsina*. 2017;95(6):495–498. (In Russian)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-495-498
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Владимир Харитонович Василенко и развитие клинической гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):4–10. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Vladimir Kharitonovich Vasilenko and the development of clinical gastroenterology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):4–10. (In Russian)]
4. Василенко В.Х. Введение в клинику внутренних болезней. М., 1985:256. [Vasilenko V.Kh. Introduction the clinical course of internal disease. Moscow, 1985:256. (In Russian)]
5. Голочевская В.С. Вспоминая Владимира Харитоновича Василенко (под ред. Рапопорта С.И.). М., 1997:214. [Golochevskaya V.S. Remembering Vladimir Kharitonovich Vasilenko (Ed. Rapoport S.I.). Moscow, 1997:214. (In Russian)]
6. Василенко В.Х. Приобретенные пороки сердца. Киев, 1972:304. [Vasilenko V.Ch. Acquired heart defects. Kiev, 1972:304. (In Russian)]
7. Василенко В.Х., Голочевская В.С. О симптоматологии и диагностике грудной жабы. *Клиническая медицина*. 1980;58(8):92–100. [Vasilenko V.Kh., Golochevskaya V.S. About the symptomatology and diagnosis of angina pectoris. *Clinicheskaya meditsina*. 1980;58(8):92–100. (In Russian)]
8. Энциклопедический словарь медицинских терминов (под ред. Б.В. Петровского). М., 1982;1:179–180. [Encyclopedic dictionary of medical terms (edited by B.V. Petrovsky). Moscow, 1982;1:179–180. (In Russian)]
9. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Сальман М.М. Болезни пищеварения. М., Медицина, 1971:408. [Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Sal'man M.M. Diseases of the digestive tract. M., Meditsina, 1971:408. (In Russian)]

- Salman M.M. Diseases of the esophagus. Moscow, 1971:408. (In Russian)]
10. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М., 1987:288. [Vasilenko V.H., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer disease. Moscow, 1987:288. (In Russian)]
 11. Василенко В.Х. Anorexia pancreatica. *Клиническая медицина*. 1979;57(6):19–21. [Vasilenko V.Kh. Anorexia pancreatica. *Klinicheskaya meditsina*. 1979;57(6):19–21. (In Russian)]
 12. Василенко В.Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни. Сб.: Актуальные проблемы гастроэнтерологии. М., 1970;Вып. 3:3–17. [Vasilenko V.Kh. What we don't know about peptic ulcer disease. In: Actual problems of gastroenterology. Moscow, 1970;Issue 3:3–17. (In Russian)]
 13. Пропедевтика внутренних болезней (под ред. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Михайловой Н.Д.). М., 1974:528. [Propedeutics of internal diseases (Eds: Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Mikhailova N.D.). 1974:528. (In Russian)]

Поступила 24.02.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Шептулин Аркадий Александрович (Sheptulin Arkady A.) — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Кардашева Светлана Станиславовна (Kardasheva Svetlana S.) — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна (Kurbatova Anastasia A.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Симоненко В.Б.^{1,2}, Кнопов М.Ш.¹

ВЛАДИМИР НИКИТИЧ ВИНОГРАДОВ — ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ, ТЕРАПЕВТ И ПЕДАГОГ (К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

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

В статье представлен жизненный и творческий путь выдающегося отечественного терапевта, прекрасного клинициста, замечательного педагога, известного общественного деятеля, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Государственной премии СССР, профессора Владимира Никитича Виноградова.

Ключевые слова: В.Н. Виноградов; терапия.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Владимир Никитич Виноградов — выдающийся ученый, терапевт и педагог (к 140-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):231–234.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-231-234>

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

Simonenko V.B.^{1,2}, Knopov M.Sh.¹

VLADIMIR NIKITICH VINOGRADOV — OUTSTANDING SCIENTIST, THERAPIST AND TEACHER (MARKING THE 140TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia

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

The article presents the facts concerning the career and creative development of an outstanding Russian therapist, an excellent clinician, a wonderful teacher, a well-known public figure and academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Honored Scientist of the RSFSR, laureate of the USSR State Prize, Professor Vladimir Nikitich Vinogradov.

Key words: V.N. Vinogradov; therapy.

For citation: Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Vladimir Nikitich Vinogradov — outstanding scientist, therapist and teacher (on the 140th anniversary of his birth). *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):231–234.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-231-234>

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

Receive 02.03.2022



Владимир Никитич Виноградов

Среди крупных отечественных терапевтов достойное место по праву принадлежит видному ученому нашей страны, прекрасному клиницисту, замечательному пе-

дагогу, известному общественному деятелю, академику АМН СССР, заслуженному деятелю науки РСФСР, лауреату Государственной премии СССР, профессору Владимиру Никитичу Виноградову. В медицине он прошел большой и сложный путь от экспериментальных замыслов и разработок до вершин клиники внутренних болезней.

В.Н. Виноградов родился 12 марта 1882 г. в Ельце в семье железнодорожного служащего. После окончания гимназии поступил на медицинский факультет Московского университета. Будучи студентом 3-го курса, добровольцем отправился на Русско-японскую войну в качестве фельдшера. За проявленную храбрость был награжден Георгиевским крестом. Большие способности, упорный труд и целеустремленность позволили ему в 1907 г. с отличием окончить медицинский факультет Московского университета. Его учителями были выдающиеся деятели отечественной медицины — И.М. Сеченов, И.П. Павлов, С.П. Боткин, А.А. Остроумов, Г.А. Захарьин и др.

После окончания университета В.Н. Виноградов 5 лет (1907–1912) работал сверхштатным и штатным ординатором факультетской терапевтической клиники Мо-

сковского университета, которой в то время руководил профессор Л.Е. Голубинин. С 1912 по 1921 г. был ассистентом пропедевтической терапевтической клиники Московских высших женских курсов; клиника в последующем перешла в состав 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова. В 1921 г. В.Н. Виноградов вернулся в факультетскую терапевтическую клинику Московского университета, где работал в должности ассистента, а с 1925 г. одновременно заведовал клиникой профессиональных болезней упомянутого университета. В 1929–1942 гг. В.Н. Виноградов руководил кафедрой пропедевтической терапии (с 1929 г.) и факультетской терапии (с 1935 г.) 2-го Московского медицинского института. С 1943 г. и до конца жизни (1964 г.) возглавлял кафедру факультетской терапии 1-го Московского медицинского института (ныне Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова).

Владимир Никитич был клиницистом широкого профиля, славным продолжателем лучших традиций отечественной терапевтической школы. Трудно назвать область терапии, которой не занимался В.Н. Виноградов, причем его работы всегда отличались новаторством и фундаментальностью.

В.Н. Виноградов — автор около 100 научных работ, посвященных различным актуальным проблемам внутренней медицины — туберкулезу и хроническим неспецифическим заболеваниям легких, сепсису, нефриту, гипертонической болезни, атеросклерозу, инфаркту миокарда, порокам сердца, заболеваниям печени, кишечника и др. Наиболее важные направления его научных исследований на первом этапе научной деятельности касались ранней диагностики рака, туберкулеза легких и почек, этиологии диффузного нефрита, проблем сепсиса, эпидемической желтухи и др. Наиболее крупным исследованием этого периода была докторская диссертация «Изменения почек при туберкулезе легких» (1925), где он показал, что при туберкулезе легких специфические и неспецифические изменения в почках (за исключением амилоидоза) патогенетически обуславливаются прямым действием микобактерий туберкулеза, попадающих в почки гематогенным путем. Несколько работ посвящены проблеме лечения острого гломерулонефрита. Впервые в нашей стране В.Н. Виноградов получил в 1937 г. экспериментальный гломерулонефрит у кроликов путем введения им нефротоксической сыворотки свинок, иммунизированных растертой кроличьей почкой. Его положения о роли стрептококка в этиологии острого диффузного гломерулонефрита (1936) созвучны с современными представлениями о причинах и патогенезе этого заболевания. Из ранних работ следует отметить также его труд «Клиника эпидемии желтухи в Москве 1920–1921 гг.».

В 1940 г. за энергичную и безупречную врачебную, научную и педагогическую деятельность на поприще здравоохранения ему было присвоено высокое звание заслуженного деятеля науки РСФСР, а в 1944 г. он одним из первых получил звание действительного члена АМН СССР.

Руководя коллективом кафедры и клиники факультетской терапии 1-го Московского медицинского института, В.Н. Виноградов своей неутомимой лечебной, педагогической и общественной работой способствовал укреплению авторитета этой клиники, где до него были заведующими такие корифеи отечественной медицины, как Г.А. Захарьин, М.И. Вихерт, М.П. Кончаловский и др.

Владимир Никитич был инициатором применения в клинической практике методов эндоскопического исследования. Так, первым в стране он применил в своей клинике бронхоскопию для диагностики и лечения рака и хронических неспецифических гнойных процессов легких, получившую в дальнейшем широкое распространение, а также гастроскопию для диагностики заболеваний желудка и кишечника.

В поле зрения В.Н. Виноградова постоянно находились проблемы кардиологии. Практически все узловые вопросы в этой области медицины разрабатывались в его клинике. Успеху этих исследований способствовало тесное содружество клиницистов и физиологов. В 1946 г. при клинике была организована электрофизиологическая лаборатория АМН СССР под руководством В.Н. Виноградова. В последующие годы появилась серия работ, посвященная генезу сдвигов ЭКГ при остром инфаркте миокарда, патогенезу изменений правых отделов сердца при артериальной гипертонии, уточнению роли неврогенных механизмов в патогенезе нарушений различных функций сердца. Практическая направленность этих исследований была очевидна. Тесное содружество физиологов и клиницистов дало путевку в жизнь новым инструментальным методам исследования (пищеводной электрокардиографии, векторкардиографии). В клинике широко использовались зондирование сердца и ангиокардиография с определением давления и газового состава в полостях сердца при диагностике и разработке показаний к хирургическому лечению приобретенных пороков сердца. Результаты этих исследований были обобщены и опубликованы в двух сборниках: «Материалы по экспериментально-клинической электрокардиографии» (1953) и «Вопросы патологии и физиологии сердца» (1955), вышедших под общей редакцией профессора В.Н. Виноградова.

Владимир Никитич, будучи всю жизнь новатором в медицине, стал инициатором нового подхода к лечению больных инфарктом миокарда, осложненным коллапсом, а именно неотложной госпитализации таких больных в особое отделение путем транспортировки их в специально оборудованных для этого машинах скорой помощи. По этому вопросу была составлена специальная методическая рекомендация. В 1961 г. в его клинике было организовано первое в стране специализированное отделение по лечению больных острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком. Работы в этом направлении проводились в тесном содружестве с Московской городской станцией скорой медицинской помощи. Изучались самые различные аспекты этой важной проблемы: кардиогенный шок, отек легких, антикоагулянтная и фибринолитическая терапия, фермен-

тативные, биохимические и инструментальные методы ранней диагностики. Большое место занимали исследования, посвященные повторным инфарктам миокарда, медикаментозному и электроимпульсному лечению различных нарушений ритма.

За организацию лечения больных инфарктом миокарда и разработку новых методов его терапии В.Н. Виноградову (посмертно) в 1969 г. была присуждена Государственная премия СССР (совместно с П.Е. Лукомским, Е.Л. Чазовым, З.И. Янушкевичусом и Б.П. Кушелевским).

Клиника В.Н. Виноградова одной из первых в стране начала применение радиоактивных изотопов с диагностической и лечебной целью (в 1949 г. была оборудована радиоизотопная лаборатория). Итогом этих исследований явилось широкое внедрение в практику йода-131 для диагностики и лечения диффузного токсического зоба, определения состояния внутренних органов и систем при других заболеваниях.

В его клинике проводились испытания новых лекарственных препаратов для последующего внедрения их в практику здравоохранения. Он одним из первых стал применять пенициллин при септическом эндокардите, АКГ при бронхиальной астме, дикумарин при инфаркте миокарда и др.

В 1958 г. при клинике Владимира Никитича был создан кардиоревматологический кабинет, где разрабатывались вопросы не только лечения, но и профилактики ревматизма бициллином с учетом индивидуальных особенностей больного.

Выдающийся клиницист, обладавший огромной врачебной интуицией, основанной на большом опыте, В.Н. Виноградов был блестящим диагностом. Он придавал огромное значение анамнезу и клиническому осмотру больных, великолепно зная пределы клинко-диагностических возможностей дополнительных методов исследования. Тем не менее в его клинике были безукоризненно поставлены лабораторная служба и кабинеты функциональной диагностики, через которые должен был пройти каждый молодой врач его коллектива. Владимир Никитич всегда придерживался принципа лечения не болезни, а больного. Он был врагом полипрагмазии, призывая не применять лишних лекарств, а назначать их в наименьшем количестве в индивидуально подобранных дозах.

Помимо работы в своей клинике, В.Н. Виноградов вел большую консультативную деятельность в других лечебных учреждениях, в частности с 1934 г. до конца жизни он был консультантом 4-го Главного управления Министерства здравоохранения СССР.

В.Н. Виноградов неоднократно выступал с программными докладами и сообщениями на заседаниях различных съездов и обществ. Так, в 1924 г. на 7-м Съезде российских терапевтов он выступил с докладом «Об изменении почек при туберкулезе», а на 8-м Съезде российских терапевтов в 1925 г. — с докладом «Основной обмен и его клиническое значение». Большой отклик врачей и организаторов здравоохранения получил доклад В.Н. Виноградова на заседании Московского терапевти-

ческого общества в июне 1955 г. о прогнозе при инфаркте миокарда. Лечению коллапса при инфаркте миокарда был посвящен его содержательный доклад на заседании того же общества в декабре 1961 г. (совместно с В.Т. Поповым и А.С. Сметневым). Следует особо отметить, что Владимир Никитич был одним из наиболее активных участников и организаторов съездов и конференций врачей-терапевтов, на многих из которых звучали его содержательные сообщения.

Крупный терапевт, ученый, заведующий кафедрой, профессор В.Н. Виноградов уделял большое внимание организации и совершенствованию учебного процесса. Он принимал участие в реформе медицинского образования в стране, составлении различных учебных пособий, планов лекций и т.д. Предложенная им схема клинического обследования больного, в основу которой легло анамнестическое направление Г.А. Захарьина, опубликованная в 1926 г. и несколько раз переизданная, не потеряла своего значения до настоящего времени.

В.Н. Виноградов был талантливым педагогом, воспитавшим целую плеяду клиницистов. Его лекции всегда собирали полную аудиторию. Тщательная предварительная подготовка и всесторонние исследования обеспечивали индивидуальный анализ больного, подробное выявление всех факторов возникновения и развития болезни, правильную диагностику и обоснованное лечение. Выпускники 1-го Московского медицинского института прежних лет с гордостью говорили, что они учились у профессора В.Н. Виноградова. Под его руководством выполнено около 40 диссертационных работ, в том числе 12 докторских.

Среди его учеников следует назвать таких видных клиницистов и ученых, как лауреат Государственной премии профессор В.Г. Попов, член-корреспондент РАМН, лауреат Государственной премии профессор И.И. Сивков, член-корреспондент РАМН, профессор В.И. Маколкин, профессора Э.Р. Агабабова, Е.Н. Артемьев, Н.А. Гватуа, В.П. Померанцев, А.С. Сметнев, В.Г. Спесивцева, А.Л. Сыркин и др. Многие ученики В.Н. Виноградова возглавляли терапевтические кафедры медицинских институтов страны, клиники и лаборатории.

Владимир Никитич был замечательным лектором, пользовавшимся безграничным уважением студентов и врачей. Одному из авторов этой публикации довелось слушать его лекции на кафедре факультетской терапии 1-го Московского медицинского института. Их посещали не только студенты, но и врачи многих больниц и поликлиник Москвы. Его лекции отличались глубиной затронутых проблем, новизной идеей и четкостью мысли. В них всегда звучало последнее слово из той или иной области клиники внутренних болезней. Но, пожалуй, самое главное в них было то, что уже в ранее знакомых темах раскрывалось что-то новое, необычное. Он умел хорошо владеть вниманием аудитории, не поучал, а рассказывал, искусно подводил самих слушателей к выводам.

Свою огромную научно-исследовательскую и врачебную деятельность В.Н. Виноградов успешно соче-

тал с большой общественной работой. С 1938 г. он был заместителем, а с 1945 по 1964 г. — председателем Московского терапевтического общества, с 1949 по 1964 г. — председателем Всесоюзного общества терапевтов, с 1943 по 1964 г. — главным редактором журнала «Терапевтический архив». В 1-м и 2-м изданиях Большой медицинской энциклопедии он являлся автором и редактором статей по разделам профессиональных и внутренних болезней, а также членом редколлегии многотомного издания «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

Родина высоко оценила самоотверженный труд В.Н. Виноградова. Он был награжден пятью орденами Ленина, орденом Трудового Красного Знамени и многими медалями. Его именем названа клиника факультет-

ской терапии 1-го Московского медицинского института имени И.М. Сеченова.

Умер В.Н. Виноградов 29 июля 1964 г.

Крупный ученый, известный общественный деятель, врач высочайшей квалификации — таким навсегда вошло в историю отечественной терапии имя Владимира Никитича Виноградова.

Поступила 02.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

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

Кнопов Михаил Шмулевич (Knopov Mikhail Shmulevich) — д-р мед. наук, профессор кафедры медицины катастроф ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Абашин В.Г.¹, Крайнюков П.Е.^{1,2}, Симоненко В.Б.³, Ивашова И.А.⁴

МОСКОВСКИЙ ВОЕННЫЙ ГОСПИТАЛЬ И МОСКОВСКАЯ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ В ПЕРИОД ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ 1812 ГОДА (К 210-ЛЕТИЮ ОСВОБОЖДЕНИЯ МОСКВЫ ОТ ФРАНЦУЗОВ)

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ (РУДН), 117198, Москва, Россия

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», Москва, 125047, Россия

В статье освещены малоизвестные страницы истории Московского военного госпиталя и московского отделения Медико-хирургической академии в период Отечественной войны 1812 года. Представлены данные о врачах и студентах-медиках, оказывавших медицинскую помощь раненым и больным в Москве и временных военных госпиталях в эвакуации. Приведены новые архивные документы.

Ключевые слова: Московский военный госпиталь; Медико-хирургическая академия; Отечественная война 1812 года.

Для цитирования: Абашин В.Г., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Ивашова И.А. Московский военный госпиталь и Московская медико-хирургическая академия в период Отечественной войны 1812 года (к 210-летию освобождения Москвы от французов). *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):235–242. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-235-242>

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

Abashin V.G.¹, Krynyukov P.E.^{1,2}, Simonenko V.B.³, Ivashova I.A.⁴

MOSCOW MILITARY HOSPITAL AND MOSCOW MEDICAL AND SURGICAL ACADEMY DURING THE PATRIOTIC WAR OF 1812 (MARKING THE 210th ANNIVERSARY OF THE LIBERATION OF MOSCOW FROM THE FRENCH)

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

²Peoples Friendship University of Russia (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, 117198, Moscow, Russia

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

⁴Russian State University for the Humanities, Moscow, 125047, Russia

The article highlights the obscure chapters of the Moscow Military Hospital and the Moscow Department of the Medical and Surgical Academy history during the Patriotic War of 1812. Data on doctors and medical students who provided medical care to the wounded and sick in Moscow and temporary military hospitals during evacuation are presented. New archival documents are provided.

Key words: Moscow Military Hospital; Medical and Surgical Academy; the Patriotic War of 1812.

For citation: Abashin V.G., Krynyukov P.E., Simonenko V.B., Ivashova I.A. The Moscow Military Hospital and the Moscow Medical and Surgical Academy during the Patriotic War of 1812 (to the 210th anniversary of the liberation of Moscow from the French). *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):235–242. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-235-242>

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 29.11.2021

Великая французская революция, приход к власти Наполеона I, стремление Франции к доминированию в мире и противостояние Англии породили серию военных конфликтов в Европе, объединенных общим названием Наполеоновские войны. Одной из них стала война с Россией в 1812 г. — Отечественная война 1812 г.

Формальным поводом для вторжения армии Наполеона в Россию стал отказ Александра I поддержать континентальную блокаду Англии (по условиям Тильзитского мира 1807 г.).

Московский госпиталь накануне вторжения Наполеона

В начале 1812 г. Россия еще находилась в состоянии войны с Турцией (Русско-турецкая война 1806–1812 гг.).

Боевые действия велись на Балканах, на территории между Днестром и Дунаем (современных Болгарии, Венгрии и Румынии). В течение многих лет через Москву на запад шли многочисленные воинские соединения. Единственный в Москве военный госпиталь был постоянно переполнен.

Согласно штату госпиталь мог принять 1000–1500 больных. Фактически же число больных в этот период значительно превышало штатное количество коек и достигало до 1500–2000.

В рапорте от 15.11.1811 г. главного смотрителя Московского госпиталя генерал-майора графа Николая Ивановича Толстого генерал-кригскомиссару генерал-лейтенанту графу Александру Ивановичу Татищеву было указано:

«В Московском военном госпитале больных умножается и вероятно число оных будет гораздо больше, ибо назначено в здешней столице рекрутское дело и проходят многие рекрутские партии. В госпитале положено быть не более 1700 человек больных, как равно посуды, одежды и прочих вещей имеется только на оное число...

...Вчерашнего числа, призвав меня, его сиятельство господин генерал фельдмаршал главнокомандующий в Москве и кавалер граф Иван Васильевич Гудович изволил сказать, что в Москве военнотружущих гораздо умножится и спрашивал, до какого числа можно будет в госпиталь положить больных, на что я докладывал его сиятельству, что в госпитале содержать больных до 1700 человек...» [1].

Граф Николай Иванович Толстой (1758–1818). 11.04.1804 г. Н.И. Толстой был удостоен звания генерал-майора с назначением главным смотрителем Московского военного госпиталя. Перед уходом русской армии из Москвы руководил отправкой раненых в тыл через Рязань в Касимов, где располагался большой госпиталь («госпитальная база»), обустроенный во многом стараниями Н.И. Толстого. После того как Наполеон покинул Москву, Н.И. Толстой занимался восстановлением Московского военного госпиталя, пожертвовал 10 тысяч рублей из собственных средств. Граф Николай Иванович Толстой умер 15.02.1818 г. и был похоронен в Донском монастыре. Награды: орден Св. Анны 2-й ст. с алмазами; орден Св. Владимира 3-й ст.; золотая шпага «За храбрость».

11.01.1812 г. граф Н.И. Толстой докладывал рапортом, что «...сего числа находится 1755, во временном отделении 229, итого 1984 человека, затем порожних мест всего по отделениям остается 71, почему предполагать должно, что для принятия больных в сем госпитале и во временном отделении в скором времени мест не будет» [2].

Часть больных размещалась в пяти деревянных госпитальных бараках на Введенских горах. Из распоряжения графа И.В. Гудовича от 09.02.1812 г. следует: «...Теперь одно только средство остается класть больных в принадлежащем госпиталю строении на веденских горах, выбрав для того перегородки, а живущих там ныне госпитальных служителей от толь выселить» [3].

В марте 1812 г. во исполнение приказа графа И.В. Гудовича фельдшеры и ученики были полностью переселены из барачного помещения госпиталя на обывательские квартиры. Освободившиеся бараки приспособили для размещения больных.

В мае 1812 г. Московскому госпиталю было предоставлено помещение Головинского дворца (Екатерининских казарм) [4]. Во время войны с Наполеоном дворец был разрушен и вновь восстановлен в 1823 г.

Хорошая организация работы медицинского персонала госпиталя была отмечена графом Н.И. Толстым. Он обращается к А.И. Татищеву с рапортом о награждении главного доктора И.Г. Миндерера и главного лекаря С. Иванова, которые, «имев неусыпное попечение о благоустройстве госпиталя, на суть великие труды, исправ-



Екатерининский дворец в Лефортово (Головинский дворец, Екатерининские казармы). 1811 г. Цветная акватинта (техника гравюры на металле, разновидность офорта). Автор: Ф.М. Демам-Демартре. Источник: ГНИМА им. А.В. Щусева

ляя должности свои с отличным старанием и примерною деятельностью как по части медицинской в успешном лечении больных, которых ныне более 2 000 человек и некоторая из оных часть в особенном отделении от госпиталя помещена, равно присутствуют в госпитальной конторе, тщательно занимаются делами со стороны Комисаритской, оказывают великую бережливость и соблюдение казенного интереса... Почему неприменным долгом поставляю, как местный начальник видя ежедневно великие их труды и отличное усердие к службе, представить вашему превосходительству испрашивая ходатайства к награждению оных чиновников первого следующим чином, а последнего орденом Св. Анны второго класса».

Этот рапорт был поддержан А.И. Татищевым. В свою очередь он обращается к Я.В. Виллие: «Я по званию носимому мною неприменнейшем долгом себе поставляю сделать засвидетельствованных мне вашему пр. о сих отличных по службе чиновников и так как они состоят под непосредственным начальством вашим убедительнейше просить вас, милостивый государь мой, о исходатайствовании в награду прилежного усердия их к службе и неусыпных трудов г. Миндереру пенсию сверх полученного жалования по бедному состоянию его и г. Иванову знак отличия».

На что Я.В. Виллие отвечает: «...Я совершенно согласен с мнением Вашим о награждении оных почему и прошу ваше превосходительство представить о том г-ну военному министру, уверяя, что я со своей стороны также не оставлю поддержать столь справедливое донесение...» [5].

В мае 1812 г. был заключен Бухарестский мирный договор с Турцией (16.05.1812 г.) и закончилась 8-я по счету Русско-турецкая война.

К этому времени отношения России и Франции настолько обострились, что предвещали новую войну. Заключенный мир позволил России подготовить войска для участия в грядущей и неизбежной войне против Наполеона.

Отечественная война 1812 года

В ночь на 12.06.1812 г., не объявляя войны, Наполеон Бонапарт с 420-тысячным войском вторгся в пределы России. По трем понтонным мостам армия Наполеона форсировала Неман в районе Ковно, переправа авангарда сил вторжения (до 220 тыс. штыков и сабель) шла четыре дня.

17–18 июня южнее Ковно Неман форсировали части вице-короля Италии Евгения Богарне в количестве 79 тыс. человек.

18 июня Неман около Гродно форсировали 80–90 тыс. солдат короля Вестфалии Жерома Бонапарта. На северном направлении возле Тильзита Неман перешел 30-тысячный корпус маршала Жака Макдональда. На южном направлении со стороны Варшавы через реку Буг начал наступление отдельный австрийский корпус Карла Шварценберга: 30–33 тысяч штыков и сабель. Несколько позже перешли русскую границу еще 155 тыс. наполеоновских войск.

До конца августа русские войска, не вступая в сражения, отходили к Москве. Они вели изматывающие противника арьергардные бои и растягивали его коммуникации.

Генеральное Бородинское сражение состоялось 26.08.1812 г.

В последующие годы британский историк и исследователь Наполеона Дэвид Джеффри Чандлер (1934–2004) писал: «Масштаб операций в 1812 г. почти невероятен, а потери — военные и гражданские, французских захватчиков и русских защитников — вызывают содрогание даже сегодня, несмотря на несоизмеримо большие потери в двух последовавших одна за другой мировых войнах в XX в.» [6].

Основной тыловой госпитальной базой русской армии на этот период стала Москва: Московский военный госпиталь, гражданские больницы, временные госпитали и частные лазареты.

Период Отечественной войны 1812 года в работе основного лечебного учреждения города, Московского военного госпиталя, описан у А.Н. Алелекова (1907) всего несколькими фразами [7]:

«Прежде чем перейти к дальнейшему изложению истории Московского военного госпиталя, я должен извиниться перед читателем в отрывности и неполноте истории этого периода, имевшего весьма большой интерес...»

...В московских архивах я не нашел почти ничего, касающегося этого времени; госпитальный же архив, если он и был, то безжалостно уничтожен...» [7; с. 591].

О роли Московского отделения медико-хирургической академии (ММХА) известно еще меньше [8].

Однако в Российском государственном военно-историческом архиве (РГВИА, г. Москва) удалось найти несколько интересных документов о работе Московского госпиталя и об этом периоде времени. Косвенно эти документы говорили о роли преподавателей и учащихся ММХА в событиях войны 1812 г.

Новая война с наполеоновской Францией, а фактически со всей Европой («*Нашествие двенадцати язы-*

ковъ» — «...собрание с двадцати царств и народов...» [9]), привела к еще большим проблемам в работе Московского госпиталя.

Еще до взятия Наполеоном Смоленска Московский военный госпиталь был переполнен ранеными и больными настолько, что размещать вновь прибывающих раненых было уже негде.

При отходе из Смоленска (Смоленское сражение; 04.08–06.08.1812 г.) перед армией двигались обозы подвижных и военно-временных госпиталей, отходившие на Вязьму. Вплоть до середины августа эвакуация раненых и больных непосредственно в Москву официально не разрешалась. Транспорты с ранеными направлялись в Гжатск, Калугу, Тулу, Рязань и другие города.

В Москву отдельные группы раненых начали поступать только в начале августа. В бумагах генерал-губернатора Москвы графа Федора Васильевича Ростопчина от 09.08.1812 г. записано: «В этот же день прибыли в Москву из армии первые раненые и больные: то были пострадавшие во время дела около Витебска и при отступлении к Смоленску. Все было приготовлено для их приема, и я отвел под госпиталь Головинский дворец, обращенный при Павле в казармы. За офицерами был особый уход. Я организовал отдельный корпус врачей и фельдшеров, под управлением г. Лодера, и редко проходил день, чтобы я не посещал больных. Поправлялись они быстро, благодаря спокойствию и хорошей пище» [10; с. 286].

Организатором медицинской помощи раненым и больным воинам в Москве был назначен лейб-медик **Христиан Иванович Лодер**. Ему было поручено устроить военный госпиталь на 6000 офицеров и 30 000 нижних чинов.

Х.И. Лодеру удалось собрать в Москве группу («отдельный корпус») медиков (докторов и хирургов), фармацевтов и их помощников, фельдшеров и фельдшерских



Доктор медицины Христиан Иванович Лодер (Юстус Христиан Лодер; нем. Justus Christian Loder; 12.03.1753, Руга — 16.04.1832, Москва, Введенское кладбище). Выпускник Геттингенского университета 1777 г. Лейб-медик императора Александра I. Член медицинского совета. Автор анатомического атласа «Tabulae anatomicae quas illustrandam humani corporis fabricam», 1794–1803

учеников, которые работали в Головинском дворце и военно-временных госпиталях.

Медицинский персонал Московского госпиталя

В штате Московского военного госпиталя на 1811 г. состояли: 1 доктор (доктор медицины статский советник Иван Григорьевич Миндерер), 1 главный лекарь (надворный советник штаб-лекарь Сергей Иванов), 1 оператор, 8 лекарей (1-го и 2-го класса), 25 кандидатов хирургии, 45 фельдшеров (старших и младших), 1 провизор аптеки, 1 гезель аптеки, 2 лекарских ученика.

Иван Григорьевич (Мартынович) Миндерер (Minderer Johann Martin, ?–1812) — главный доктор Московского госпиталя. Генерал-штаб-доктор русских войск в Польше. «Главнначальствующий в заднепровской армии врач». Ординарный член [Московского] общества [соревнования врачей и физических наук].

Наиболее тяжелые раненые направлялись в Московский военный госпиталь и его филиал, Головинский дворец. С менее тяжелыми ранениями направлялись в другие временные госпитали Москвы, которые были организованы в различных московских казармах, дворцах и институтах.

В Головинском дворце число раненых и больных на 28.08.1912 г. превышало 7000 при наличии 8000 мест. Однако 31.08.1812 г. их насчитывалось уже 15 000. В Шереметьевской, Голицинской, Екатерининской, Мариинской и Павловской больницах разместились до 200 раненых.

Положение было сложным не только из-за проблем с размещением или снабжением раненых и больных продовольствием, но и из-за затруднений с оказанием им медицинской помощи — врачей и обслуживающего персонала катастрофически не хватало. Медицинский персонал госпиталя работал во всех временных лечебных учреждениях и лазаретах Москвы. Медицинские чины и госпитальная прислуга вновь открытых госпиталей формировалась из личного состава Московского военного госпиталя.

В этот период руководство госпиталя обратилось к Ф.В. Ростопчину с просьбой о направлении в филиал

госпиталя (Головинский дворец) врачей из Московского отделения медико-хирургической академии. Просьба была выполнена и в Головинский дворец была направлена группа профессоров и студентов.

Христиан (Христофор) Георгиевич (Григорьевич) Бунге (1781–1861) — доктор медицины, профессор ветеринарного отделения ММХА. Основатель русского ветеринарии, эпизоотолог, заслуженный профессор Московского университета, декан медицинского факультета, статский советник. Выпускник Калининского медико-хирургического института (СПб.). После его окончания работал в Санкт-Петербургском адмиралтейском госпитале. С 1803 г. за свой счет совершенствовался в ветеринарных науках за границей: в Вене, Бамберге, Вюрцбурге; с осени 1805 г. — в Берлине. В конце 1809 г. был переведен в московское отделение Медико-хирургической академии. Заведовал ветеринарным отделением в течение 33 лет. Награды: орден Св. Владимира 4-й степени; орден Св. Владимира 3-й степени (1812); орден Св. Анны 2-й степени с императорской короной; знак отличия «За XXXV лет беспорочной службы».

Х.Г. Бунге впоследствии был эвакуирован с госпиталем в Касимов. В 1813 г. Х.Г. Бунге был направлен в Торопец Тверской губернии для организации большого военного госпиталя. Позже ему в помощь был назначен еще один лекарь. В Торопце находился государственный обоз, снабжавший армию провиантом и фуражом.

Клементовский Иван Васильевич (1784 или 1790 — 3.05.1829). Выпускник ММХА в 1810 г., кандидат медицины и хирургии. Работал в Московском госпитале. Летом 1811 г. был утвержден лекарем 1-го отделения.

В 1812 г. выполнил поручение по эвакуации раненых офицеров в Ярославль и Казань. В апреле 1817 г. защитил докторскую диссертацию и в мае 1818 г. был назначен адъюнкт-профессором Московского отделения медико-хирургической академии по кафедре анатомии и физиологии; в 1825 г. утвержден ординарным профессором по той же кафедре. И.В. Клементовский некоторое время читал «повивальное искусство, судную медицину и медицинскую полицию». С 1819 г. и до конца жизни был профессором акушерства в Повивальном институте при Московском опекуновском совете.

В Головинском дворце работал профессор ММХА акушер **Дмитрий Иванович Левитский** (Левицкий; ум. 07.08.1825 г.). Вместе с ранеными он был эвакуирован в Касимовский военный госпиталь, где проработал до 01.01.1813 г. Он показал себя хорошим организатором и был назначен инспектором по медицинской части Головинского и Касимовского госпиталей.

Биографических сведений об этом человеке очень мало. Неизвестен даже год его рождения. Д.И. Левитский являлся наиболее ярким и известным представителем московской акушерской школы того времени, автором нескольких книг по акушерству. 18.02.1810 г. Д.И. Левитский был назначен в Московскую медико-хирургическую академию адъюнктом по «кафедре повивального искусства, судной медицины и медицинской полиции». С 1811 г. — доктор медицины и профессор.



Военный госпиталь в Лефортово (госпиталь в Лефортове в начале XIX века; до 1812 года). Художник Ф.Я. Алексеев (1753–1824)

В период войны 1812 г. в военных госпиталях Москвы и в эвакуации работал студент ММХА **Герасим Иванович Кораблев**. После окончания войны Г.И. Кораблев вернулся в академию и окончил ее в 1813 г. «с наградой золотыми часами».

Сокурсниками Г.И. Кораблева по ММХА были Илья Васильевич Буяльский и Михаил Андреевич Достоевский (с. 60). После смерти Д.И. Левитского был объявлен конкурс на замещение должности профессора акушерства. В результате кафедру принял Г.И. Кораблев. Он стал четвертым профессором акушерства в истории ММХА.

В Головинском дворце работал адъюнкт-профессор фармации **Василий Михайлович Воробьевский** (1782–1862). В 1809 г., окончив медико-хирургическую академию в Санкт-Петербурге и получив звание лекаря, был направлен в московское отделение академии. В 1812 г. он был направлен «для лечения раненых во временную Головинскую гошпиталь под начальство генерала Татищева и доктора Лодера». При занятии Москвы французами оставался «с ранеными разных полков русскими воинами». 02.09.1812 г. был взят в плен: «остался с больными у неприятеля пленным, претерпевая всякую нужду и неудовольствие, не преставав притом пользоваться порученных ему больных солдат». Освобожден незадолго перед оставлением французами Москвы 16.10.1812 г. «под Красным» (село Красное, совр. район Чертаново) [11].

В ММХА В.М. Воробьевский изучал средства «к ликвидации последствий войны 1812 г.». 17.11.1812 г. он был направлен «для прекращения и пользования в Московской округе появившихся прилипчивых болезней». 20.12.1812 г. В.М. Воробьевский представил «Краткое описание болезни, существующей частью в Москве, наиболее в Московском округе, появившейся после нашествия неприятеля в Москву».

Болдырев Иван Михайлович (?–28.06.1819). Выпускник 1812 г. Московского отделения МХА с медалью и званием лекаря первого отделения.

Во время войны 1812 г. работал в военном госпитале в Касимове. В 1813 г. был отозван из Духовщины в Москву и с октября 1813 г. работал в академии репетитором по химии вместе с И.Е. Дядьковским, А.Л. Ловецким и Матвеем Вишняковым. В 1815 г. получил степень доктора медицины и стал адъюнктом. В 1817 г., по выходе в отставку профессора анатомии Е.О. Мухина, И.М. Болдырев был назначен на его место экстраординарным профессором и преподавал анатомию. С 1818 г. — ординарный профессор.

Дядьковский Иустин Евдокимович (1784–1841). Закончил Московское отделение МХА в 1812 г. лекарем I отделения с серебряной медалью, был оставлен при академии адъюнктом для подготовки к профессорскому званию [12].

Во время Отечественной войны 1812 года И.Е. Дядьковский был принят в московское ополчение и работал в госпитале Головинского дворца [8]. Впоследствии был откомандирован в Рязань, а в 1813 г. — в Верею, на борьбу с эпидемией холеры.

После возвращения в Москву И.В. Дядьковский защитил диссертацию (1816) «Рассуждение о действии лекарства на человеческое тело», получил степень доктора медицины. Адъюнкт (1817), экстраординарный профессор (1824), ординарный профессор (1830) кафедры патологии, терапии и терапевтической клиники Московской медико-хирургической академии.

Иван Васильевич Георгиевский (1791–1844 г. или 1845 г.). Выпускник Московского университета в 1812 г. кандидатом хирургии. Еще студентом служил прозектором анатомии. Был командирован в Головинский и Касимовский временные госпитали, а затем в госпитали Смоленской губернии. В 1813 г. произведен в лекари и определен в Московский университет на должность прозектора. Доктор медицины. Статский советник.

Ловецкий Алексей Леонтьевич (5.02.1787–22.02.1840). Выпускник Московского отделения ММХА в 1812 г. лекарем 1-го отделения (с серебряной медалью). Был оставлен репетитором при академии. Во время войны 1812 г. был командирован в Головинский госпиталь, во временный городской госпиталь, а в 1813 г. — в Касимовский временный госпиталь.

В последующем доктор медицины, ординарный профессор минералогии и зоологии, декан физико-математического факультета Московского университета. Статский советник.

Острогорский Василий Петрович: «...25-го числа августа 1812 года вместе со студентами IV класса из академии выбыл в Головин дворец, в котором лейб-медик Лодер и штаб-лекарь Дуссинг [Дуссиг Фома] распоряжались больными и врачами» (из записки студента IV класса «Василия Петрова сына Острогорского») [13].

Московский госпиталь и Московская медико-хирургическая академия в эвакуации

Еще до оставления Москвы русскими войсками, Х.И. Лодером по приказу М.И. Кутузова в Касимове, Елатье (Рязанская губ.) и Меленках (Владимирская губ.) были созданы временные военные госпитали («госпитальная база») на 30 000 человек. К 14.09.1812 г. в Касимове здания городского, приходского и духовного училищ уже были заняты под госпитали (Корнеев В.М., 1962). Такие же госпитали были созданы и в других городах России.

Эвакуация Московского военного госпиталя и госпиталя Головинского дворца началась в ночь на 02.09.1812 г. Раненые и больные, которые не в состоянии были двигаться, отправлялись на подводах, остальные следовали пешком до Коломны.

О судьбе Московского военного госпиталя говорится в донесении Ф.В. Ростопчина управляющему Военным министерством князю А.И. Горчакову от 18.12.1813 г. № 1518: «1-го числа сентября месяца 1812 года, известившись от покойного князя Голенищева-Кутузова Смоленского, что Российская армия отступает по рязанскому тракту, тотчас приказал я более 1000 подвод, оставшихся из числа собранных в Московской губер-

нии, обратить в военный госпиталь для вывоза раненых и всего того, что необходимо нужно и можно было вывезти» [14].

Вслед за ранеными и больными был эвакуирован и личный состав и вывезено имущество госпиталя. Эвакуацией руководил главный врач госпиталя С. Иванов.

Первым пунктом эвакуации из Москвы была Коломна, откуда предполагалась переправлять раненых дальше водным путем: «Этот караван, беспримерный в истории чрезвычайных событий, прибыл в Коломну на четвертые сутки. Больных переместили на суда и пустили по Оке до губернского города Рязани, где они были размещены, накормлены и пользовались хорошим уходом...» [4]. Транспорт с ранеными сопровождали ординатор госпиталя штаб-лекарь А.П. Козлов и лекарь И.Е. Дядьковский.

Андрей Протасьевич Козлов (1780–23.01.1856). Выпускник Московской медико-хирургической академии 1804 г. Ординатор Московского военного госпиталя. Штаб-лекарь. Во время эвакуации раненых из госпиталя 1–2 сентября 1812 г. сопровождал транспорт с больными в Касимов и Меленки. После войны А.П. Козлов служил старшим ординатором Московской медико-хирургической академии.

Быстрое оставление Москвы, недостаток транспортных средств и плохие дороги сильно затрудняли эвакуацию раненых. При этом необходимо особенно отметить организационный талант, находчивость и энергию исполнителей этой сложнейшей для того времени миссии, так как практического опыта ни у кого не было.

В октябре 1812 г. А.И. Татищев доносил управляющему Военным министерством князю А.И. Горчакову: «В гошпиталях, учрежденных по повелению его светлости господина генерал-фельдмаршала главнокомандующего армиями князя Михаила Илларионовича Голенищева-Кутузова, в городах Касимове и Елатье собралось раненых и больных из Москвы и из армии прибывших г.г. офицеров 477, нижних чинов 13617, к сему числу ожидается еще отправленных из Коломны одного на барках 2335 да еще из Владимира до 6336; для помещения сих последних из Владимира ожидаемых раненых и больных учрежден мною еще третий гошпиталь в городе Меленках, а вообще количество собравшихся и следующих в пути раненых и больных нижних чинов составляет в вышеописанных трех гошпиталях 22 348...» [15].

Московский военный госпиталь, будучи эвакуированным из Москвы, служил основной базой, на которой строилась работа трех вышеперечисленных временных госпиталей. Сотрудники госпиталя, благодаря вывезенным из Москвы материальным средствам, организовали лечебную работу. Усилиями медицинского персонала русской армии в тылу была создана мощная госпитальная база.

В этих госпиталях работала созданная еще в Москве Х.И. Лодером группа медиков, состоявшая примерно из 46 врачей, 15 фармацевтов и провизоров, 130 фельдшеров. В военно-временных госпиталях работали 98 сту-

дентов московских медицинских учебных заведений. Более 40 из них — в Касимове, 12 — в Вязьме.

В Касимовском военном госпитале работали:

Троицкий Григорий Андреянович (родился ок. 1791 г.). Выпускник Московского отделения ММХА в 1812 г. С 26.08.1812 г. служил в Касимовском временном военном госпитале. В дальнейшем в ходеграничных походов русской армии служил штаб-лекарем в Виленском военном госпитале, в 49-м егерском полку. Коллежский советник. В 1824 г. уездный и городской врач Самары. Награды: орден Св. Станислава 3-й ст.; орден Св. Владимира 4-й ст.

Вишняков Матвей. Надворный советник, доктор медицины (1815). Адьютант-профессор математики и физики Московского отделения медико-хирургической академии (1822–1823).

Из числа студентов Московского отделения МХА в госпитале работали:

Студент 4-го курса **Михайло Протопопов:** «многие посредством его старания очень щастливо и в скором времени были излечены» [16].

Студент 4-го курса **Кайзеров** «исправлял возложенную на него должность лекаря с примерным усердием и чрезвычайным рачением. Знание его по медицинской науке по справедливости заслуживает особого внимания» [17].

Известны фамилии еще нескольких студентов, получивших похвальные аттестаты за работу в эвакуации: **Семен Зеленев, Василий Яковлев, Иван Хавский, Григорий Муравьев, Александр Осипов, Иван Корольков** и многие другие.

Во время Отечественной войны студент 4-го класса **Михаил Достоевский**¹ в августе 1812 г. был командирован в госпиталь Головинского дворца «для пользования больных и раненых». В рапорте от 08.06.1813 г. студент М. Достоевский писал: «Отправлен будучи начальством в Головинский дворец, а после в Касимовскую военновременную гошпиталь для пользования раненых и больных воинских нижних чинов, где я находился по 6-е число генваря. На что и получил от его превосходительства лейб-медика действительного статского советника Лодера аттестат» [18]. В апреле 1818 г. Михаил Достоевский был переведен ординатором в Московский военный госпиталь.

Временные госпитали в Касимове, Елатье и Меленках сыграли большую роль в пополнении армии. Уже в первые недели их деятельности стали формироваться воинские команды из выздоровевших. Они направлялись в действующую армию.

С 14.09.1812 г. по 25.05.1813 г., по данным Х.И. Лодера, усилиями врачей Московского военного госпиталя и московского отделения Медико-хирургической академии в строй вернулось 23 413 человек — почти 70% (офицеров — 60%), на нестроевую службу — 2896 (почти 10%), инвалидами выписано 543 (2%), умерло 2095 (7%) [19, 20].

¹ Михаил Андреевич Достоевский (1787–1839) — отец писателя Федора Михайловича Достоевского.



Гильтебрандт (Гильдебрандт) Федор Андреевич

Касимовский военный госпиталь был окончательно ликвидирован в 1814 г. 19.08.1814 г. госпитальные вещи расформированного Касимовского госпиталя были отосланы в Москву.

Война 1812 г. заставила московское отделение Медико-хирургической академии эвакуироваться во Владимир и Муром. Ее профессорско-преподавательский состав принял активное участие в оказании помощи раненым воинам в развернутых полевых госпиталях.

Профессор анатомии ММХА **Гильтебрандт (Гильдебрандт) Федор Андреевич** (Hildebrandt Justus Fridrich Jacob) оказывал помощь находящимся в Москве раненым. В день вступления французов в Москву выехал из города во Владимир, сопровождая транспорт с ранеными. В конце 1812 г. он вернулся в Москву и приступил к своим прежним занятиям. Службу в ММХА Ф.А. Гильтебрандт оставил 09.11.1839 г.

Во время работы в госпитале во Владимире, а затем и в Москве профессору Ф.А. Гильтебрандту помогал студент Московского университета **Аркадий Алексеевич Альфонский** (1796–1869). В 1817 г. он закончил медицинский факультет Московского университета. Был оставлен докторантом и в том же году защитил диссертацию на степень доктора медицины. Впоследствии А.А. Альфонский — заслуженный профессор, декан медицинского факультета и ректор Московского университета (1842–1848 и 1850–1863). Тайный советник.

Врачи Московского госпиталя, Медико-хирургической академии и войсковых частей даже в самые тяжелые дни поспешного отступления русских войск из Москвы, среди огромной массы раненых в госпиталях, на транспортах и в войсках, на полях сражений самоотверженно исполняли свой долг. Их работа получила должную оценку в манифесте 6 ноября 1819 г.: «Военные врачи, разделяя наравне с военными чинами труды и опасности, явили достойный пример усердия и искусства в исполнении своих обязанностей и стяжали справедливую признательность от современников и уважение от всех образованных наших союзников».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. РГВИА. ф. 396, д. 4948, с. 105. [RGVIA, f. 396, D. 4948, p. 105. (In Russian)]
2. РГВИА. ф. 396, оп. 1 (Канцелярия генералкригс-комиссара), д. 1, л. 9. [RGVIA, f. 396, op. 1 (office of the General-krigs-Commissioner), d. 1, l. 9. (In Russian)]
3. РГВИА. ф. 396, оп. 1 (Канцелярия генерал-кригс-комиссара), д. 1, л. 14. [RGVIA, f. 396, op. 1 (office of the General-krigs-Commissioner), d. 1, l. 14. (In Russian)]
4. Крупчицкий А.М. Первенец русской медицины [Текст]: [Глав. воен. госпиталь им. Н.Н. Бурденко]. Ген.-майор мед. службы А.М. Крупчицкий. М.? Воениздат, 1958:172: ил. [Krupchitskii A.M. the first-born of Russian medicine [Text]: [Heads. military. hospital named after N.N. Burdenko]. Gen.-major of the medical service A.M. Krupchitsky. M.? Voennizdat, 1958:172: ill. (In Russian)]
5. РГВИА. ф. 396, оп. 1, д. 13, л. 1–1 об.; л. 2–2 об.; л. 3 об. [RGVIA, f. 396, op. 1, d. 13, l. 1–1 vol.; l. 2–2 vol.; l. 3 vol. (In Russian)]
6. Chandler D.G. Foreword. Britten Austin P. 1812: The March on Moscow. London, 1993. P. 7.
7. Алелеков А.Н. История Московского военного госпиталя в связи с историей медицины в России к 200-летию его юбилею 1707–1907 гг. Сост. ординатором А.Н. Алелековым при участии гл. врача Н.И. Якимова. Москва: тип. Штаба Воен. окр., 1907. XVI, 3–719, [2] с., 35 л. ил. портр., план.: ил., план.; с. 591. [Alelekov A.N. History of the Moscow Military Hospital in connection with the history of medicine in Russia to its 200th anniversary 1707–1907. Comp. resident A.N. Alelekov with the participation of the chief physician N.I. Yakimov. Moscow: pr. h. Headquarters of the Military District, 1907. XVI, 3–719, [2] p., 35 l. il. port., plan.: il., plan.; p. 591. (In Russian)]
8. Преисман А.Б. Московская медико-хирургическая академия [Текст]: (Ист. очерк). М., Медгиз, 1961:112: ил. [Preisman A.B. Moscow Medical and Surgical Academy [Text]: (Ist. essay). M., Medgiz, 1961:112: ill.; (In Russian)]
9. Высочайший манифест, о принесении Господу Богу благодарения за освобождение России от нашествия неприятельского: 25 декабря 1812 года. Полное собрание законов Российской империи. СПб., 1830;32:486–487. [The highest manifesto, about giving thanks to the Lord God for the liberation of Russia from the invasion of the enemy: December 25, 1812. The complete collection of laws of the Russian Empire. St. Petersburg, 1830;32:486–487. (In Russian)]
10. Ростопчин Ф.В. Ох, французы! Сост. и примеч. Г.Д. Овчинникова. М., Русская книга («Советская Россия»), 1992:339 с. (с. 286). [Rostopchin F.V. Oh, the French! Comp. and notes. G.D. Ovchinnikov. M., Russian book («Soviet Russia»), 1992:339 p. (p. 286). (In Russian)]
11. Карташов А.В., Карташов В.С. Доктор В.М. Воробьевский, лечащий врач А.С. Грибоедова. *Актуальные проблемы современной науки*. 2015;3(82):24–26. [Kartashov A.V., Kartashov V.S. Dr. V.M. Vorobyevsky, the attending physician of A.S. Griboyedov. *Actual problems of modern science*. 2015;3(82):24–26. (In Russian)]
12. Лушников А.Г. И.Е. Дядковский и клиника внутренних болезней первой половины XIX века [Текст]. М., Медгиз, 1953:284. [Lushnikov A.G. I.E. Dyadkovsky and the clinic of internal diseases of the first half of the XIX century [Text]. M., Medgiz, 1953:284. (In Russian)]
13. Щукин П.И. Бумаги, относящиеся до Отечественной войны 1812 г. М. 1897;3:199. [Shchukin P.I. Papers relating to the Patriotic war of 1812. M., 1897;3:199.]
14. Труды Московского отделения Русского военно-исторического общества. М., 1913, т. III, стр. 460–461. [Proceedings of the Moscow branch of the Russian military historical society. M., 1913, vol. III, p. 460–461. (In Russian)]
15. РГВИА. ф. ВУА, д. 3453, стр. 1–3. RGVIA. f. VOIE, D. 3453, pp. 1–3. (In Russian)]
16. МОИА. ф. московского отделения Медико-хирургической академии, д. №15, л. 132. [MOIA. f. the Moscow branch of the Medical-surgical Academy, D. No. 15, L. 132 (In Russian)]
17. МОИА. ф. московского отделения Медико-хирургической академии, д. №15, л. 116. [MOIA. f. the Moscow branch of the Medical-surgical Academy, D. No. 15, L. 116. (In Russian)]
18. ЦГАМ. Ф. 433 Оп. 34. Д. 15. Л. 92–93. [CHAM. 433 F. Op. 34. D. 15. L. 92–93. (In Russian)]
19. Шишков А.А. Московский военный госпиталь в 1912 г. С. 247–259. В кн. Труды Военно-медицинской ордена Ленина Красноз-

- наменной академии имени С.М. Кирова [Текст]. Ленинград: [6. и.]. т. 64. 1934–1947. [Shibkov A.A. Moscow Military Hospital in 1912. P. 247–259. In the book. Proceedings of the Military Medical Order of Lenin of the Kirov Red Banner Academy [Text]. Leningrad: [B. I.]. T. 64. 1934–1947. (In Russian)]
20. Корнеев В.М. Медицинская служба в Отечественную войну 1812 года [Текст]: К 150-летию войны. В.М. Корнеев, Л.В. Михайлова. Ленинград, Медгиз. [Ленингр. отд-ние], 1962. 91 с., 1 л. портр.: ил. [Korneev V.M. Medical service in the Patriotic War of 1812 [Text]: To the 150th anniversary of the war. V.M. Korneev, L.V. Mikhailova. Leningrad, Medgiz. [Leningr. ed.], 1962. 91 p., 1 l. portr.: ill. (In Russian)]

Поступила 29.11.2021

Информация об авторах/Information about the authors

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Крайнюков Павел Евгеньевич (Krynyukov Pavel E.) — д-р мед. наук, канд. военных наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва)
Ивашова Ирина Александровна (Ivashova Irina A.) — студентка исторического факультета РГГУ

Кнопов М.Ш.

УРОКИ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВОЙСК В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

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

В статье представлены основные итоги работы военно-медицинской службы в годы Великой Отечественной войны.

Ключевые слова: Великая Отечественная война, уроки медицинского обеспечения войск.

Для цитирования: Кнопов М.Ш. Уроки медицинского обеспечения войск в годы Великой Отечественной войны. *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):243–246. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-243-246>

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

Knopov M.Sh.

LESSONS OF MEDICAL SUPPORT OF TROOPS 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 the main results of the military medical service work during the Great Patriotic War.

Key words: the Great Patriotic War, lessons of medical maintenance.

For citation: Knopov M.Sh. Lessons of medical support of troops during the Great Patriotic War. *Klinicheskaya meditsina*. 2022; 100(4–5):243–246. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-243-246>

For correspondence: Mikhail Sh. Knopov — knopov29@mail.ru

Received 14.02.2022

Стремительный бег времени преодолел седьмое десятилетие со дня окончания Великой Отечественной войны. Но чем дальше в историю отходят годы войны, тем полнее и ярче проявляется величие героического подвига нашего народа. Почти 4 года сверхпределного напряжения духовных и материальных сил страны, без малого 3 года нашего единоборства с колоссальной военной машиной гитлеровской Германии, покорившей почти всю Западную Европу. Советский народ, вынесший основную тяжесть борьбы с фашизмом, понес наиболее тяжелые потери, испытав в этой священной войне жестокие муки и страдания. Война унесла около 27 миллионов жизней наших людей, оставила миллионы вдов, сирот и инвалидов, принесла нашей стране колоссальные разрушения.

Достойный вклад в победу в годы Великой Отечественной войны внесла большая армия медицинских работников. 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. Несмотря на исключительные трудности начального периода войны, в сжатые сроки была развернута обширная глубоко эшелонированная коечная сеть, созданы многочисленные медицинские формирования, налажена планомерная эффективная работа по оказанию помощи и лечению раненых и больных.

С первых дней войны со всей остротой встала проблема организации оказания первой медицинской помощи, выноса и эвакуации раненых с поля боя. От своевременного и правильного проведения этих мероприятий зависело сохранение жизни и скорейшее возвращение

раненых в строй. Сроки доставки раненых на полковые, дивизионные медицинские пункты и в хирургические полевые подвижные госпитали непосредственным образом сказывались на продолжительности и результатах лечения, а также на исходах. Особое значение для улучшения работы личного состава медицинской службы по оказанию первой медицинской помощи раненым и выносу их с поля боя имел Приказ Наркома обороны СССР № 281 от 23 августа 1941 г. «О порядке представления к правительственной награде военных санитаров и носильщиков за хорошую боевую работу». Этот приказ, приравнивавший работу военных медиков по оказанию помощи раненым и их выносу с поля боя к воинскому подвигу, явился не только признанием огромного значения деятельности войсковой медицинской службы, но прежде всего ярким проявлением величайшей заботы о раненом воине — защитнике Родины. На протяжении всей войны медицинский состав своевременно оказывал первую помощь раненым. Местом ее оказания в более чем 84% случаев было поле боя.

В успешном лечении раненых в период войны большое значение имела четкая организация хирургической работы. При этом краеугольным камнем работы хирургов при разработке клинических, методических и тактических основ отечественной военно-полевой хирургии явилось организационное начало. Известное принципиальное положение Н.И. Пирогова о том, что «не медицина, а администрация играет главную роль в деле помощи раненым и больным на театре войны», было ими безоговорочно принято как руководство к действию. Высокий уровень развития отечественной военно-полевой хирургии обеспечил достижение хороших результатов даже

при сложных и тяжелых ранениях. Положительную роль при этом сыграли активная хирургическая тактика, раннее оказание хирургической помощи раненым.

Также эффективно, с использованием всех возможностей науки и практики было организовано оказание терапевтической помощи больным и раненым, у которых развились заболевания внутренних органов как осложнение раневого процесса. Заслуживает внимания то обстоятельство, что в условиях боевых действий менялись клиническая картина и течение известных заболеваний. Например, пневмония у лиц с недостаточностью питания протекала без повышения температуры тела, характерных физикальных данных и др. Терапевты добились больших успехов в лечении болезней военного времени. Они оказывали эффективную помощь при заболеваниях, возникавших в крайне тяжелых условиях военной обстановки, у защитников осажденных, блокированных городов, у воинов Заполярья.

Опыт Великой Отечественной войны обогатил неврологию большим фактическим материалом. Детально были изучены боевые повреждения головного и спинного мозга, разработаны симптомы поражений центральной и периферической нервной системы при различных ранениях, уточнены патогенетические механизмы формирования неврологических нарушений при открытой и закрытой черепно-мозговой травме. Было показано, что ствол и межучасточный мозг являются «пусковым механизмом», который вызывает к жизни «интрацеребральные рефлексы» (Н.Н. Бурденко). Диагностика повреждений нервной системы основывалась на комплексном неврологическом, нейрохирургическом и рентгенологическом обследовании раненого. Впервые в годы Великой Отечественной войны была создана рациональная классификация огнестрельных повреждений черепа, позвоночника, отвечающая практическим требованиям и положенная в основу этапного лечения раненых с нарушениями нервной системы.

Существенный вклад был сделан в изучении боевых повреждений периферической нервной системы. Детальное изучение характера повреждений нервного ствола позволило описать большое количество разнообразных неврологических синдромов поражения периферических нервов (С.Н. Давиденков, К.Ф. Канарейкин, Н.А. Попов, И.Я. Раздольский, Б.А. Фаворский, В.В. Семенова-Тян-Шанская и др.). Неврологи и нейрохирурги описали сложные синдромы — каузалгии, рефлекторных контрактур, параличей, трофических нейрогенных язв — и разработали эффективные методы их лечения (например, симпатэктомию при каузалгии, разработанная А.М. Гринштейном).

В период войны углубленно изучались проблемы неврозов, эпилепсии, нейроинфекций. По материалам военного времени был написан ряд трудов монографического характера. Вот некоторые из них: «Вопросы военной невропатологии» (Я.М. Балабан, 1945), «Нервные и психические расстройства при закрытых травмах черепа» (М.О. Гуревич, 1945), «Теория и практика неврологии в Великую Отечественную войну и послевоенный пери-

од» (Н.И. Гращенков, 1947), «Нервные и психические заболевания в условиях военного времени» (под редакцией Р.Я. Галант и В.Н. Мясничева, 1948), «Нервные синдромы огнестрельных повреждений черепа и головного мозга» (Э.З. Шамова, 1948), «Огнестрельная травма нервных стволов конечностей» (К.Л. Чиковани и О.В. Назарова, 1948) и другие.

Огромную по размаху, сложную и трудоемкую по содержанию, работу выполнили отечественные гигиенисты. Великая Отечественная война потребовала проведения на фронте и в тылу небывалых по масштабу санитарно-гигиенических мероприятий. Они были направлены на решение профилактических задач военного времени. Это гигиенические вопросы питания, водоснабжения войск и населения, это проблема предупреждения авитаминозов и пищевых отравлений, проблемы перевозки и размещения войск.

Большую и важную работу проделали в годы войны эпидемиологи нашей страны. На протяжении всей предшествующей истории неизбежным спутником войн являлись эпидемии инфекционных заболеваний, уносившие порой больше жизней, чем оружие неприятеля. В годы минувшей войны Красная Армия была надежно ограждена от этой опасности. Даже в завершающем периоде войны, когда советские воины освобождали поработанные гитлеровцами западноевропейские страны и действовали в крайне неблагоприятной эпидемической обстановке, медицинская служба не допустила развития массовых инфекционных заболеваний среди личного состава. Это стало возможным благодаря успешному осуществлению эффективной системы противоэпидемических мероприятий в действующей армии и в тылу страны.

Приказом Наркома обороны СССР от 9 мая 1941 г. («Сборник положений об учреждениях санитарной службы военного времени»)¹ был введен институт главных медицинских специалистов Красной Армии. На этих сложных и ответственных постах во время войны находились известные ученые А.И. Арутюнов, М.Н. Ахутин, С.И. Банайтис, Ф.Ф. Березкин, Е.А. Бок, А.А. Вишневский, Г.М. Гуревич, Н.Н. Еланский, И.Н. Ищенко, И.А. Криворотов, П.А. Куприянов, П.Н. Напалков, В.И. Попов, П.Л. Сельцовский и др. (главные хирурги фронтов); В.Х. Василенко, Б.Е. Вотчал, Э.М. Гельштейн, П.И. Егоров, Б.В. Ильинский, Н.А. Куршаков, Н.С. Молчанов, В.М. Новодворский, С.А. Пospelов, В.А. Равич-Щербо, Г.А. Самарин, Д.Н. Яновский и др. (главные терапевты фронтов); В.М. Берман, С.В. Висковский, Л.В. Громашевский, И.И. Елкин, М.В. Земсков, Г.А. Знаменский и др. (главные эпидемиологи фронтов). Эти отрасли военной медицины в годы войны возглавляли Н.Н. Бурденко (главный хирург), М.С. Вовси (главный терапевт), Ф.Г. Кротков (главный гигиенист), Н.Д. Ионин, а с января 1942 г. Т.Е. Болдырев (главный эпидемиолог), Ю.В. Другов (главный токсиколог).

¹ Центральный архив Министерства обороны Российской Федерации (ЦАМО РФ), ф. 2, оп. 795437, д. 5, лл. 359–386.

Несколько позже Приказом Наркома Военно-Морского Флота СССР от 1 сентября 1942 г. («Положение о главных специалистах санитарной службы Военно-Морского Флота и специалистах санитарной службы флотов и флотилий»)² был введен институт главных медицинских специалистов флотов. На этих ответственных должностях работали Д.А. Арапов, И.Д. Житнюк, М.С. Лисицын, Б.А. Петров, Б.В. Пунин, В.А. Суворов, Г.М. Хайцис (главные хирурги флотов), М.И. Мастбаум, Б.Н. Рубинштейн, Г.А. Смагин, М.А. Ясиновский (главные терапевты флотов), Я.К. Гиммельфарб, В.И. Иоффе, А.С. Каплан, Н.Н. Спасский (главные эпидемиологи флотов). Главным хирургом Военно-Морского Флота все годы войны был И.И. Джанелидзе, главным терапевтом Военно-Морского Флота — А.Л. Мясников, главным эпидемиологом — А.Я. Алымов.

В обсуждении и решении актуальных проблем военной медицины большая роль принадлежала пленумам ученого медицинского совета (УМС) при начальнике Главного военно-санитарного управления Красной Армии. За годы войны было проведено 4 пленума УМС; 27–28 июня 1941 г. состоялся 4-й пленум УМС, который рассмотрел и одобрил «Указания по военно-полевой хирургии».

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

Ряд актуальных проблем был рассмотрен на 6-м пленуме УМС, состоявшемся 26–30 августа 1942 г. С докладами по различным вопросам выступили: Е.И. Смирнов («Итоги годовой работы и дальнейшие задачи санитарной службы Красной Армии в Великую Отечественную войну»), Н.Н. Бурденко, С.И. Банайтис, Л.С. Штерн и др. («Шок и его лечение»), В.В. Гориневская, Е.К. Сепп, Г.С. Марголин и др. («Диагностика и лечение ранений периферической нервной системы»), Р.Ф. Богданов, Д.И. Бахрах и др. («Лечение ранений кисти и пальцев»), С.С. Юдин («Лечение огнестрельных переломов»), П.А. Куприянов, Н.С. Молчанов, Э.М. Гельштейн и др. («Нарушения общего питания и авитаминозы»).

На 7-м пленуме УМС (26–30 апреля 1943 г.) в основном обсуждались вопросы восстановительной хирургии, диагностики и лечения ранений суставов, нефри-

тов военного времени, пневмоний у раненых. Выступающие (Е.И. Смирнов, Н.Н. Бурденко, С.С. Гирголав, В.И. Воячек, В.С. Левит, М.Н. Ахутин, А.А. Вишневский, П.А. Куприянов, М.С. Вовси, Н.С. Молчанов и др.) подчеркивали, что одной из актуальнейших проблем в длительной войне является пополнение армии людскими ресурсами. Весьма своевременным представлялось обсуждение мероприятий, направленных на сокращение сроков лечения раненых и увеличение числа возвращающихся в строй. В связи с этим становится понятным то большое значение, которое придавалось отработке единых принципов восстановительной хирургии.

30 июня 1944 г. постановлением СНК СССР была учреждена Академия медицинских наук СССР. Под ее руководством большая сеть научных учреждений страны совместно с практическими работниками лечебных учреждений Красной Армии и Военно-Морского Флота успешно разрабатывали такие важные в период войны проблемные вопросы, как изыскание эффективных методов лечения ран, в частности осложненных раневой инфекцией, совершенствование способов обезболивания, заготовка донорской крови, производство вакцинных препаратов и др. Деятельность АМН СССР является убедительным доказательством органического переплетения во время войны задач, стоявших перед органами военного и гражданского здравоохранения, а следовательно, необходимости их постоянного взаимодействия. Показателен тот факт, что 18 из 60 действительных членов-основателей АМН СССР, утвержденных Постановлением СНК СССР от 14 ноября 1944 г., являлись генералами медицинской службы, а многие из членов-основателей АМН СССР — консультантами в системе госпитальных баз тыла страны.

Медицинская служба советских Вооруженных Сил успешно выполняла задачи, стоявшие перед ней в Великой Отечественной войне. Итоги ее деятельности общеизвестны — 72,3% раненых и 90,6% больных солдат и офицеров были излечены в госпиталях и медико-санитарных батальонах и возвращены в строй.

За этими цифрами миллионы спасенных жизней, миллионы воинов, которым медицинские работники возвратили здоровье, возможность снова взять в руки оружие, а после войны вернуться к мирному труду. Многие тысячи воинов, получившие тяжелые ранения, которые в недавнем прошлом были обречены на беспомощную жизнь инвалида, благодаря хорошо поставленному восстановительному лечению и помощи государства смогли приобрести новые профессии и возвратиться к активной полноценной жизни.

Работа медицинской службы непосредственным образом сказывалась на состоянии Вооруженных Сил, их боеспособности и укомплектованности личным составом. В ходе войны все более отчетливо выявлялась роль медицинской службы как важнейшего источника пополнения Вооруженных Сил. Поэтому трудно переоценить значение этой стороны деятельности медицинской службы для достижения победы над врагом.

Не случайно историки и крупные военачальники, говоря о работе медицинского состава Вооруженных Сил

² Центральный военно-морской архив (ЦВМА), ф. 14, оп. 47, д. 216, лл. 210–214.

в годы Великой Отечественной войны, подчеркивают прежде всего вклад медицинской службы в укрепление Красной Армии, в повышение ее 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». Так оценен труд военных медиков в книге «Вторая мировая война»³.

В историю Великой Отечественной войны медицинский состав вписал множество ярких, героических страниц, показав образцы высокого мужества и самоотверженности, преданности врачебному долгу. Общими для всех военных медиков являлись такие черты, как глубокая любовь к Родине, сочетавшаяся с интернационализмом, высокие моральные и нравственные качества, гуманизм, подлинное благородство. Эти черты раскрывались в повседневной работе, в тяжелых буднях военного времени — на поле боя, у операционного стола, у постели раненого и больного. Особенно ярко проявлялись они в исключительных ситуациях, нередко требовавших героизма и самопожертвования.

За умелую организацию медицинского обеспечения оперативно-стратегических операций завершающего периода войны указами Президиума Верховного Совета СССР генерал-полковник медицинской службы Е.И. Смирнов, генералы медицинской службы М.Н. Ахутин, А.Я. Барабанов, М.М. Гурвич, Н.Н. Еланский, И.А. Клюсс, П.Г. Столыпин, Н.П. Устинов и др. были награждены орденами Кутузова, Суворова, Александра Невского, Богдана Хмельницкого — высшими полководческими орденами, которых удостоивались военачальники за успешное проведение операций по разгрому противника.

Эти награды поднимали руководство медицинской службой до уровня полководческого искусства и одновременно свидетельствовали о том огромном значении, которое придавало командование наших Вооруженных Сил медицинскому обеспечению войск. Высокие награды, которыми отмечены лучшие представители медицинской службы, были признанием ее заслуг в годы Великой Отечественной войны. Своим самоотверженным трудом медицинский состав Вооруженных Сил внес

достойный вклад в достижение победы над фашистской Германией.

Родина высоко оценила самоотверженный труд работников военного и гражданского здравоохранения. Более 116 000 человек личного состава медицинской службы Вооруженных Сил СССР и 30 000 тружеников гражданского здравоохранения в годы Великой Отечественной войны были награждены орденами и медалями. 47 особо отличившихся медицинских работников удостоены высших государственных наград — им присвоено звание Героя Советского Союза. Трое ученых-медиков: главный хирург Красной Армии Николай Нилович Бурденко, главный хирург Военно-Морского Флота Иустин Иулианович Джанелидзе и начальник Военно-медицинской академии Леон Абгарович Орбели стали Героями Социалистического Труда. Восемнадцать представителей младшего и среднего звена медицинской службы Вооруженных Сил были удостоены солдатского ордена «Слава» трех степеней. За достижение отличных результатов во время войны 47 госпиталей, медико-санитарных батальонов и других медицинских частей и учреждений были отмечены высокими государственными наградами.

В заключение следует подчеркнуть один из важных уроков истории, вытекающий из опыта больших и малых войн и не теряющий своей актуальности до настоящего времени. Вооруженные Силы всегда черпали и будут черпать мобилизационный людской ресурс прежде всего из числа молодого, наиболее здорового в физическом и нравственном отношениях населения. Чем выше удельный вес такого населения, тем выше оборонный потенциал страны при условии высокого уровня развития ее экономики и наличия мощного промышленного комплекса. Данное обстоятельство возводит в ранг приоритетной проблемы укрепление здоровья населения нашей страны и государственных структур, причастных к его сохранению.

Поступила 14.02.2022

Информация об авторе/Information about author

Кнопов Михаил Шмулевич (Knopov Mikhail Sh.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицины катастроф Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

³ Вторая мировая война. М.: Наука, 1966. С. 189.

Юбилей

ЮРИЙ ЛЕОНИДОВИЧ ШЕВЧЕНКО (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Шевченко Юрий Леонидович — выдающийся отечественный ученый, кардиохирург с мировым признанием, талантливый организатор военного и гражданского здравоохранения, прирожденный педагог, одаренный художник и музыкант, композитор и писатель, священник, наделенный особым даром врачевать душевные раны и утешать в скорбях. Он внес существенный вклад в развитие необычайно широкого спектра медико-биологических наук: сердечно-сосудистой, грудной и экспериментальной хирургии, инфектологии, трансфузиологии, кардиологии, медицинской микробиологии, нормальной и патологической физиологии, патоморфологии, цитологии, кардионеврологии, медицинской реабилитации, истории медицины и других научных дисциплин. Академик Ю.Л. Шевченко — основоположник нового направления клинической медицины — гнойно-септической кардиохирургии. Его первые работы по этой теме были опубликованы в нашем журнале.

Юрий Леонидович родился 7 апреля 1943 г. в городе Якутске. После неудачной попытки поступить в Крымский медицинский институт в течение года он работал матросом на судах Азово-Черноморского бассейна Керченского моррбпорта. В 1966–1968 гг. проходил срочную военную службу, во время которой окончил военно-фельдшерское училище, и в 1968 г. после завершения срочной службы поступил в Военно-медицинскую академию. После ее окончания в 1974 г. прошел путь от слушателя, преподавателя и начальника отделения сердечно-сосудистой хирургии клиники и кафедры госпитальной хирургии, начальника кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии имени П.А. Куприянова до руководителя прославленного военно-медицинского вуза. Под его руководством в трудное время смены общественно-государственного строя в стране удалось не только сохранить уникальное медицинское образовательное учреждение, но и обеспечить его дальнейшее

развитие. Именно в этот период заботами и стараниями Ю.Л. Шевченко академия в год своего 200-летия приобрела статус «Национальное достояние России».

В годы учебы, врачебной и педагогической деятельности в академии Ю.Л. Шевченко выполнял многочисленные научные и экспериментальные исследования. Их целью стала проблема лечения фатального заболевания — инфекционного эндокардита. Многолетние клинические и экспериментальные исследования увенчались формированием самостоятельного направления — гнойно-септической кардиохирургии. Были разработаны новые диагностические методы, обоснованы показания к оперативному лечению и техника вмешательств на открытом сердце, принципы санации его очагов и коррекции внутрисердечной гемодинамики. Многолетний напряженный труд позволил эту фатальную при консервативной терапии болезнь перевести в хирургически излечимую с высокой выживаемостью и весьма удовлетворительным качеством жизни пациентов. В результате за 40 лет работы в этой области удалось спасти тысячи ранее обреченных больных. В 2000 г. за цикл работ по проблеме инфекционного эндокардита Ю.Л. Шевченко был удостоен Государственной премии РФ.

В 1999 г. Ю.Л. Шевченко был назначен на должность Министра здравоохранения РФ. Он стал автором концепции здравоохранения России как системы жизнеобеспечения, фактора национальной безопасности, главного приоритета государства, призвав граждан к ответственности за сохранение своего здоровья и здоровья своих детей. Большое внимание он уделял развитию системы здравоохранения регионов. По его инициативе Совет Безопасности РФ рассмотрел вопрос «О законодательной деятельности по решению проблемы национальной безопасности в области охраны здоровья граждан Российской Федерации».

В 2000 г. Ю.Л. Шевченко приглашен на заведование кафедрой и клиникой факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, одновременно став директором созданного им НИИ грудной хирургии на базе академии. В 2002 г. им основан многопрофильный Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова. В его клинике и при поездках по регионам Ю.Л. Шевченко выполняет наиболее сложные операции у пациентов с пороками сердца, ишемической болезнью сердца, заболеваниями легких и средостения, последствиями и осложнениями ранений и травм.

Под руководством Ю.Л. Шевченко защищено более 90 докторских и кандидатских диссертаций. Им опубликовано более 900 научных и учебно-методических работ, в том числе 34 монографии. Его учебник «Частная хирургия» выдержал 3 издания.

Безупречные по теоретическому обоснованию и техническому исполнению бесчисленное количество экспериментов и лабораторных исследований позволили впервые в мире успешно применить имплантацию культуры эмбриональных кардиомиоцитов в инвалидный миокард при хирургическом лечении пациента с ишемической болезнью сердца с хорошим многолетним отдаленным результатом. Последнее десятилетие интенсивно изучается возможность стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда у больных с диффузным поражением коронарного русла. Для этого разработаны и внедрены оригинальные методики по стимуляции экстракардиального неоангиогенеза с использованием факторов роста аутологичных тканей больного в дополнение к традиционному аортокоронарному шунтированию. В области физиологии сердца Ю.Л. Шевченко предложен новый взгляд на фундаментальное представление о механизме функционирования сердца. Он впервые предложил научно объяснить способность длительной

и бесперебойной работы сердца на основе принципа поочередного (вахтового) функционирования отдельных групп кардиомиоцитов. Ярким проявлением таланта исследователя стало научное открытие в области электрофизиологии сердца: применение электрокардиографии из венечного синуса в качестве унифицированного более чувствительного и точного метода оценки степени и локализации ишемии миокарда в рентгенэндоваскулярной хирургии ишемической болезни сердца. Особый дар экспериментатора и аналитика, поразительная наблюдательность позволили Ю.Л. Шевченко описать особую нозологическую форму сердечной патологии — иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца при неповрежденных кардиомиоцитах, являющийся причиной хронической сердечной недостаточности.

Редакционная коллегия журнала «Клиническая медицина» от всего сердца поздравляет юбиляра и желает ему крепкого здоровья, долголетия, творческих успехов и свершений задуманного.

