

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)

7-8

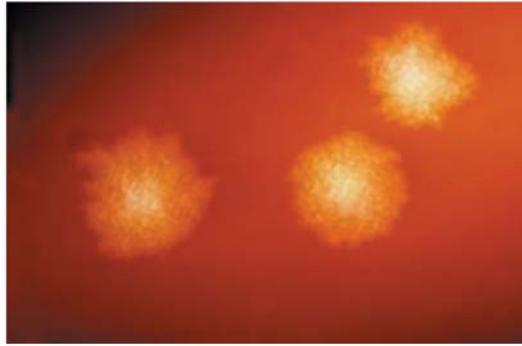
Том 100

2022

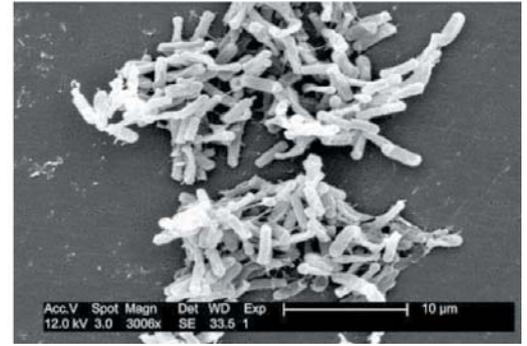
К статье Д.С. Пургиной и соавт.



а



б



в

Изображения *C. difficile*: а — электронная микрофотография *C. difficile* с образованием эндоспоры [56]; б — фотография колонии *C. difficile* после 48-часового роста на чашке с кровяным агаром; увеличение 4,8X. *C. difficile* является наиболее часто выявляемой причиной антибиотикоассоциированной диареи (ААД) (15–25% всех эпизодов ААД); в — электронная микрофотография *C. difficile* из образца стула (https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Clostridium_difficile#/media/File:Clostridium_difficile_colonies.png)

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: miarubl@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 × 88½.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2022

Том 100, № 7–8

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В.Б. СИМОНЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Зам. главного редактора **С.И. РАПОПОРТ** — д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — д-р мед. наук, проф.

Отв. секретарь **А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ** — д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **П.А. ДУЛИН** — д-р мед. наук, проф.

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

Б.П. БОГОМОЛОВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Г.Г. БОРЩЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

В.В. ДАЛИНИН — д-р мед. наук. проф.

В.Г. ДЕМИХОВ — д-р мед. наук. проф.

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

А.А. ЗАЙЦЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

М.Ш. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук, проф.

Е.В. КРЮКОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

А.М. ЛИЛА — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

К.В. ЛЯДОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

И.В. МАЕВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

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.,
член-корр. РАН

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

О.А. РУКАВИЦИН — 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.

М.В. ШИПИЛОВ — д-р мед. наук

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

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

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

Publisher:
Medical Informational Agency

www.clinmedjournal.com

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, № 7–8

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.A. KOVALENKO — MD, PhD, DSc, prof.

M.Sh. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

E.V. KRUKOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

A.M. LILA — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

K.V. LYADOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

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., corresponding member of RAS

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.

V.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.

M.V. SHIPILOV — MD, PhD, DSc

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. (Erevan, Armenia)

A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)

K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

V.G. KUKES — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow)

P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)

T.S. POLYATKINA — MD, PhD, DSc, prof. (Ivanovo)

V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St. Petersburg)

V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl)

MOSCOW, Medical Informational Agency, 2022

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

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Причины, факторы риска, диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) **341**

Пургина Д.С., Лялина Л.В., Рассохин В.В. Инфекция *Clostridium difficile* и ее влияние на течение воспалительных заболеваний кишечника **346**

Айтбаев К.А., Муркamilов И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Роль эпигенетической модификации и возможности эпигенетической терапии при трансформации острого поражения почек в хроническую болезнь почек **357**

Милуков В.Е., Шарифова Х.М., Нгуен К.К. Роль морфологических реакций регионарного гемодинамического русла в патогенезе заболеваний человека **364**

Парова Е.Б., Куроедов А.В. Специальные опросники, оценивающие качество жизни у пациентов с глаукомой **368**

Юнисова А.С., Смоленский А.В. Вариабельность интервала QT и ремоделирование спортивного сердца **377**

Оригинальные исследования

Заславская Р.М. Влияние тетраметилтетраазабициклооктандиона как адаптогена на мозговой кровоток в условиях метеоро- и геомагнитной активности у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца **382**

В помощь практическому врачу

Сапунова Д.А., Каченкова Е.С., Медведев И.Н. Гендерные особенности больных артериальной гипертензией **388**

Заметки и наблюдения из практики

Тавлуева Е.В., Маркаров А.Э., Громов Д.Г., Веретенникова А.В., Иванова А.А., Коник В.А., Бернс С.А. Трудности дифференциальной диагностики этиологии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентки молодого возраста в раннем послеродовом периоде **395**

Reviews and lectures

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Causes, risk factors, diagnostics and treatment of gastrointestinal bleeding in patients with a novel coronavirus infection (COVID-19)

Purgina D.S., Lyalina L.V., Rassokhin V.V. *Clostridium difficile* infection and its effect on the course of inflammatory bowel diseases

Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A. The role of epigenetic modification and the possibility of epigenetic therapy in the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease

Milyukov V.E., Sharifova Kh.M., Nguen C.C. The role of morphological reactions of the regional hemocirculatory bed in pathogenesis of human diseases

Parova E.B., Kuroedov A.V. Special questionnaires assessing the quality of life in patients with glaucoma

Yunisova A.S., Smolensky A.V. QT interval variability and athlete's heart remodeling

Original investigations

Zaslavskaya R.M. The effect of tetramethyltetraazabicyclooctandionum as an adaptogen on cerebral blood flow under conditions of meteorological and geomagnetic activity in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

Guidelines for practitioners

Sapunova D.A., Kachenkova E.S., Medvedev I.N. Gender characteristics of patients with arterial hypertension

Notes and observations from practice

Tavlueva E.V., Markarov A.E., Gromov D.G., Veretennikova A.V., Ivanova A.A., Konik V.A., Berns S.A. Difficulties in differential diagnosis of the etiology of STEMI in the early postpartum period

История медицины

Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Мусаилов Г.Р. Врачи Дикой дивизии в Первой мировой войне **401**

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Главные терапевты флотов в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. **408**

Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Ивашова И.А., Меркушев И.А. Военно-морские врачи в Русско-японской войне 1904–1905 гг. **412**

History of medicine

Krynyukov P.E., Abashin V.G., Musailov G.R. Doctors of the Savage Division in the First World War

Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Consulting physicians to the fleets during the Great Patriotic War (1941–1945)

Simonenko V.B., Abashin V.G., Ivashova I.A., Merkushev I.A. Naval doctors in the Russian-Japanese War (1904–1905)

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

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

ПРИЧИНЫ, ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

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

В статье обсуждаются патогенетические и клинические аспекты желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Показана возможность непосредственного взаимодействия коронавируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием ее повреждения и последующего кровотечения. Значение антикоагулянтной терапии как фактора риска возникновения ЖКК оценивается противоречиво. У большинства больных с инфекцией COVID-19 и ЖКК консервативная гемостатическая терапия оказывается эффективной. Влияние ЖКК на течение и прогноз новой коронавирусной инфекции имеет неоднозначную трактовку. Учитывая недостаточную изученность патогенетических и клинических аспектов ЖКК у больных с инфекцией COVID-19, эта проблема требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; желудочно-кишечные кровотечения; причины; факторы риска.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Причины, факторы риска, диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):341–345. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-341-345>

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

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

CAUSES, RISK FACTORS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

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

The article discusses the pathogenetic and clinical aspects of gastrointestinal bleeding (GIB) in patients with a novel coronavirus infection (COVID-19). The possibility of direct interaction of the coronavirus with the receptors of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) of the mucous membrane of the gastrointestinal tract with the development of its damage and subsequent bleeding has been shown. The value of anticoagulant therapy as a risk factor for the occurrence of GIB is evaluated inconsistently. In most patients with COVID-19 infection and GIB conservative hemostatic therapy is effective. The influence of GIB on the course and prognosis of a novel coronavirus infection has an contradictory interpretation. Given the lack of knowledge of the pathogenetic and clinical aspects of GIB in patients with COVID-19 infection, this problem requires further research.

Key words: novel coronavirus infection; gastrointestinal bleeding; causes; risk factors.

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Causes, risk factors, diagnostics and treatment of gastrointestinal bleeding in patients with a novel coronavirus infection (COVID-19). *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(7–8):341–345. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-341-345>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 30.05.2022

У больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) помимо различных гастроэнтерологических жалоб (боль в животе, рвота, диарея и др.) могут наблюдаться желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) как из верхних, так и из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Данные о частоте ЖКК при инфекции COVID-19, которые приводятся в литературе, существенно отли-

чаются друг от друга. Так, согласно А. Мауго и соавт. [1], из 4871 больного с новой коронавирусной инфекцией ЖКК были обнаружены у 234 пациентов (0,47%). J. Makker и соавт. [2] выявили ЖКК у 37 из 1206 больных (3,1%), госпитализированных с инфекцией COVID-19. По данным регистра Аугсбургского университетского госпиталя, включавшего 1216 пациентов с инфекцией COVID-19, частота ЖКК у таких больных состави-

ла 2,5%, а под данным регистра открытого европейского исследования коронавирусной инфекции, в который вошли 4128 больных, она равнялась 1,6%, причем у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (ОИТ), частота ЖКК была значительно выше (4,5%). При этом авторы пришли к заключению, что частота ЖКК у больных с инфекцией COVID-19 заметно не превышает таковую в общей популяции [3], а, по данным R. Gonzales и соавт. [4], у больных с новой коронавирусной инфекцией она оказалась даже ниже (1,11%), чем в контрольной группе лиц, не имевших инфекции COVID-19 (1,78%).

Локализация источника кровотечения в верхних отделах ЖКТ у пациентов с инфекцией COVID-19 встречается значительно чаще, чем в нижних (64,7–66,0%) [5, 6], хотя, по данным G. Magasco [7], при общей частоте ЖКК у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, составляющей 2%, ЖКК из верхних и нижних отделов ЖКТ наблюдаются у таких пациентов одинаково часто.

Средний возраст больных с инфекцией COVID-19 и ЖКК колеблется, по разным данным, от 63 лет до 71 года [8, 9], причем он существенно превышает таковую у больных новой коронавирусной инфекцией без ЖКК (соответственно 69,7 и 62,3 года) [5]. Среди больных с инфекцией COVID-19 и ЖКК чаще встречаются мужчины (64,5–74,0%) [9, 10], тогда как среди пациентов без ЖКК это преобладание существенно уменьшается (соответственно 62,4 и 37,6% в первой группе, 52,6 и 47,4% — во второй) [5].

В ряду **факторов риска возникновения ЖКК** при инфекции COVID-19 в первую очередь подчеркивается значение *антикоагулянтной терапии* (в частности, применения низкомолекулярного гепарина и приема антитромбоцитарных препаратов), которая проводится таким больным для профилактики тромбообразования [1, 2, 6, 9, 10]. При этом выявлена корреляция между назначением терапевтических доз антикоагулянтов и частотой ЖКК [3]. Некоторые авторы не подтвердили наличия связи между антикоагулянтной терапией и повышенным риском развития ЖКК у больных с инфекцией COVID-19 [11]. S.D. Rustgi и соавт. [12] сравнили частоту перевода в ОИТ, а также частоту летальных исходов в двух группах больных с новой коронавирусной инфекцией, которым при поступлении назначалась антикоагулянтная терапия и которым она не проводилась. Полученные данные не различались в обеих группах и составили соответственно 44,7 и 44,4% (частота перевода в ОИТ) и 36,2 и 35,2% (частота летальных исходов).

Разные мнения представлены в литературе и в отношении возможной роли *кортикостероидов* в развитии ЖКК у больных с инфекцией COVID-19. Так, по данным J. Макгер и соавт. [2], пациенты с новой коронавирусной инфекцией и ЖКК принимали кортикостероиды вдвое чаще (в 37,8% случаев), чем больные с инфекцией COVID-19, не имевшие ЖКК (18,5%). Напротив, как показали X. Zhao и соавт. [13], риск возникновения ЖКК у больных с новой коронавирусной инфекцией не коррелировал с приемом кортикостероидов.

Более высокая частота ЖКК при инфекции COVID-19 отмечается также при ее *тяжелом течении и пребывании больных в ОИТ*. Было показано, что такие пациенты по сравнению с больными новой коронавирусной инфекцией без ЖКК чаще находились на неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и чаще подвергались интубации [2, 3, 5, 10, 13]. Некоторые авторы однако не выявили различий в тяжести течения инфекции COVID-19 у больных, имевших и не имевших ЖКК [14].

Другими факторами риска возникновения ЖКК у пациентов с новой коронавирусной инфекцией служат также *сопутствующие заболевания* (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезни печени, злокачественные новообразования), наличие у пациентов хотя бы одного желудочно-кишечного симптома, низкое содержание альбумина и высокий (> 1850 нг/мл) уровень D-димера в крови [5, 6, 13, 15].

Источником ЖКК из верхних отделов ЖКТ чаще всего служили язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (43–80%), эрозивный гастрит (17–22%), эрозии и язвы пищевода (15–21%), новообразования (8%). Причинами ЖКК из нижних отделов ЖКТ были ишемический колит (20–33%), дивертикулы толстой кишки, язвы прямой кишки (36%) [1, 3, 9, 10, 14, 15].

Патогенетические факторы возникновения повреждений слизистой оболочки ЖКТ могут быть различными. Как известно, коронавирус при проникновении в организм использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) (angiotensin converting enzyme-2, ACE). Высокая экспрессия рецепторов АПФ-2 при COVID-19 обнаружена не только во II типе альвеолярных клеток в легких, но и в железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки [16]. Полагают, что вирус COVID-19, который получил название SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 — коронавирус-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), взаимодействуя с рецепторами АПФ-2 на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки ЖКТ, может повреждать ее, вызывая развитие язвы и кровотечения [17].

Так, X. Li и соавт. [18] наблюдали 77-летнего больного с инфекцией COVID-19, не имевшего гастроэнтерологического анамнеза, у которого на 10-й день после поступления возникла рвота содержимым типа «кофейной гущи», а при гастроскопии были выявлены множественные эрозии и поверхностные язвы слизистой оболочки проксимального отдела пищевода. При гистологическом исследовании была обнаружена лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки, характерная для вирусного эзофагита. Кроме того, в биоптате с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) была обнаружена РНК SARS-CoV-2.

В свою очередь, G. Awwad и соавт. [19] описали пациента с инфекцией COVID-19 и дыхательной недостаточностью, у которого внезапно появился дегтеобразный стул, а при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) был найден обширный язвенный дуоденит с диффузными геморрагиями. Гистологически клеточный состав воспалительного инфильтрата дуоденальной слизистой обо-

лочки (нейтрофилы, CD3-лимфоциты) соответствовал таковому в слизистой оболочке бронхиального дерева.

D. Lacavalla и соавт. [20] представили наблюдение больного, перенесшего новую коронавирусную инфекцию, у которого внезапно появился стул с кровью, при илеоколоноскопии была выявлена язва в терминальном отделе подвздошной кишки, а в биоптате его слизистой оболочки был обнаружен вирус SARS-CoV-2.

Наконец, K. Stahl и соавт. [21] привели описание больного с инфекцией COVID-19 и дыхательной недостаточностью, послужившей основанием для эндотрахеальной интубации с последующей ИВЛ, у которого через 4 нед. после интубации развился острый ишемический некроз толстой кишки, потребовавший проведения операции гемиколэктомии. При гистологическом исследовании были выявлены множественные микротромбы сосудов стенки толстой кишки, а при электронной микроскопии обнаружены частицы вируса SARS-CoV-2 в эндотелии толстой кишки.

Приведенные описания подтверждают, что ЖКК у пациентов с острой коронавирусной инфекцией могут быть результатом *непосредственного повреждающего действия* SARS-CoV-2 на слизистую оболочку ЖКТ.

Кроме того, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, находящихся в критическом состоянии, нуждающихся в ИВЛ, а также имеющих острый респираторный дистресс-синдром, могут возникать *стрессовые язвы*, отличающиеся высокой склонностью к ЖКК [2, 10, 22].

В развитии ЖКК важное значение придается гиперкоагуляции, отмечающейся у больных с инфекцией COVID-19 и приводящей к *образованию тромбов* в сосудах, снабжающих ЖКТ. Так, было описано наблюдение, в котором у 2 больных (мужчина 66 лет и женщины 58 лет) с новой коронавирусной инфекцией внезапно появилась мелена, а при ЭГДС были выявлены язвы больших размеров (до 3 см) фундального отдела желудка. Причиной их возникновения, по мнению авторов, стал обнаруженный у этих больных микротромбоз левой желудочно-сальниковой артерии с последующей ишемией слизистой оболочки данного отдела желудка [23].

В литературе имеется описание 35-летнего больного с новой коронавирусной инфекцией, у которого возник микротромбоз мелких сосудов двенадцатиперстной кишки с развитием ишемии ее слизистой оболочки и гистологически подтвержденными кровоизлияниями в собственную пластинку слизистой оболочки, что клинически манифестировалось появлением мелены [24].

В другом наблюдении у 61-летнего пациента, поступившего с сильными болями в животе и рвотой, при компьютерной томографии было обнаружено утолщение стенки сегмента тонкой кишки, а при лапаротомии резцирован ее участок длиной 70 см, при гистологическом исследовании которого был выявлен тромбоз капилляров с развитием трансмуральных геморрагий тонкой кишки. После операции пришел положительный результат тестирования на наличие SARS-CoV-2 [25].

Наконец, причиной ЖКК у больных с инфекцией COVID-19 могут оказаться последствия *иммуносупрес-*

сивной терапии. В литературе было описано наблюдение больного, у которого применение тоцилизумаба вызвало активацию цитомегаловирусной инфекции с развитием цитомегаловирусного колита, проявившегося кровотечением и перфорацией толстой кишки и потребовавшего проведения операции левосторонней гемиколэктомии [26].

Клинические симптомы ЖКК при инфекции COVID-19 достаточно типичные и включают в себя дегтеобразный стул (мелена), отмечающийся у 47,5–52% больных, стул с примесью свежей алой крови (гематохезия), наблюдающийся у 37,8% пациентов, рвоту содержимым типа «кофейной гущи» (гематемезис), встречающуюся в 16,7% случаев, а также общие симптомы (тахикардия, падение артериального давления и др.) [1, 5, 22]. Описаны наблюдения, когда клинические признаки ЖКК (гематохезия) предшествовали появлению респираторных симптомов инфекции COVID-19 [27]. Важно также отметить, что ЖКК у больных новой коронавирусной инфекцией могут быть скрытыми и проявляться лишь положительной реакцией кала на скрытую кровь и снижением уровня гемоглобина в крови [13].

Диагностика источника ЖКК предполагает, как известно, применение эндоскопических методов (ЭГДС, илеоколоноскопия и др.). Как свидетельствует анализ данных литературы, отношение к целесообразности проведения эндоскопических исследований с целью верификации источника кровотечения у больных с инфекцией COVID-19 неоднозначное.

Так, некоторые авторы полагают, что имеющаяся у таких пациентов значительная вирусная нагрузка в верхних отделах дыхательной системы и ЖКТ делает высоким риск передачи вируса обслуживающему персоналу. Кроме того, существуют технические сложности проведения ЭГДС, поскольку больной, находящийся на ИВЛ, должен в такой ситуации подвергаться эндотрахеальной интубации и получать вентиляционную поддержку. Поэтому проведение эндоскопических исследований (в частности, ЭГДС) рекомендуется только в том случае, если консервативная гемостатическая терапия оказывается неэффективной [17, 28, 29]. При этом подчеркивается, что решение о проведении ЭГДС должно приниматься мультидисциплинарной командой на основании оценки состояния пациента, ответа на лечение, доступности исследования [30].

Все же в большинстве центров Италии, Бельгии, Испании, Греции, США и других стран проведение эндоскопических исследований по срочным показаниям при подозрении на наличие у больных новой коронавирусной инфекции ЖКК считается необходимым [15]. Систематический обзор 12 исследований, включавших 808 больных с инфекцией COVID-19 и ЖКК, показал, что при подозрении на ЖКК ЭГДС выполнялась у 81,7% больных, колоноскопия — у 20,9% пациентов, ректороманоскопия — у 8,7% больных, энтероскопия — в 3,8% случаев [5]. При подозрении на кровотечение из тонкой кишки оправдало себя проведение видеокапсульной эндоскопии, позволяющей идентифицировать источник кровотечения в этом отделе кишечника [31].

Лечение ЖКК у больных с новой коронавирусной инфекцией включает в себя применение ингибиторов протонной помпы (вначале болюсное внутривенное введение, затем непрерывная инфузия в течение 72 ч), аналогов соматостатина и вазопрессина, переливание эритроцитарной массы, свежемороженой плазмы, тромбоцитарной массы и оказывается эффективным у подавляющего большинства пациентов [8, 14, 30]. Эндоскопические способы остановки ЖКК (в частности, клипирование сосудов) потребовались у 6–32,5% больных [5, 8, 19], интервенционная радиологическая эмболизация — у 11% пациентов [10]. Эффективность последней в таких случаях оказалась равной 88% [6]. Частота рецидивов ЖКК у больных с инфекцией COVID-19 составила 11,3–12,2% [8, 10].

Важным является вопрос о влиянии ЖКК на **прогноз больных** с новой коронавирусной инфекцией (в частности, на показатели летальности). Опубликованные в литературе данные, касающиеся этого вопроса, противоречивы. Так, A.J. Trindade и соавт. [12] установили, что у пациентов с инфекцией COVID-19, у которых было ЖКК, риск летального исхода был достоверно выше по сравнению с больными, у которых ЖКК не было (отношение шансов (ОШ) — 1,58, $p = 0,02$). Как показали H. Chen и соавт. [32], ЖКК служит у больных с новой коронавирусной инфекцией предиктором летального исхода (ОШ = 6,6, $p < 0,001$). Показатели летальности больных с инфекцией COVID-19 и сопутствующими ЖКК были достоверно выше по сравнению с пациентами, не имевшими ЖКК (соответственно 25,4 и 16,4%, $p < 0,001$) [5].

По данным U. Igbal и соавт. [10], общие показатели летальности больных с инфекцией COVID-19 и ЖКК составили 19,1%. При этом однако они были связаны главным образом с осложнениями новой коронавирусной инфекции. Показатели летальности, обусловленные ЖКК, составили лишь 3,5%. Ряд авторов не подтвердили значения ЖКК как фактора риска летального исхода инфекции COVID-19 [2, 7]. Было отмечено, что показатели 30-дневной выживаемости больных с ЖКК, имевших инфекцию COVID-19, не отличались от таковых у пациентов с ЖКК, у которых новой коронавирусной инфекции не было [33].

Таким образом, анализ опубликованных в литературе работ, посвященных ЖКК у больных с инфекцией COVID-19, показывает, что эта проблема изучена недостаточно, а имеющиеся данные нередко носят противоречивый характер. По-разному оцениваются частота ЖКК у таких пациентов, роль антикоагулянтной терапии и тяжести течения инфекционного процесса в их возникновении. Требуется дальнейшего изучения возможность прямого повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 на слизистую оболочку ЖКТ с последующим возникновением ЖКК, а также влияние ЖКК на течение и прогноз заболевания. Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований данной актуальной проблемы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mauro A., De Grazua F., Lenti M.V., Penagini R., Frego R., Ardizzone S. et al. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2021;45(3):101521. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.07.025
2. Makker J., Mantri N., Patel H.K., Abbas H., Baiomi A., Sun H. et al. The incidence and mortality impact of gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2021;14:405–411. DOI: 10.2147/CEG.S318149
3. Zellmer S., Hanses F., Muzalyova A., Classen J., Braun G., Piepel C. et al. Gastrointestinal bleeding and endoscopic findings in critically and non-critically ill patients with corona virus disease 2019 (COVID-19): Results from Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 (LEOSS) and COKA registries. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(9):1081–1090. DOI: 10.1002/ueg2.12165
4. Gonzales R., Jacob J., Miro O., Llorens P., Jimenez S., Gonzales Del Catillo J. et al. Incidence, clinical characteristics, risk factors, and outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with COVID-19: Results of the UMC-19-S12. *J. Clin. Gastroenterol.* 2022;56(1):e38–e46. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001465
5. Ashktorab H., Russo T., Dskrochi G., Latella G., Massironi S., Luca M. et al. Clinical and endoscopic outcomes in COVID-19 patients with gastrointestinal bleeding. *Gastro. Hep. Adv.* 2022;10. DOI: 10.1016/j.gastha.2022.02.021
6. Ierardi A.M., Coppola A., Tortora S., Valconi E., Piacentino F., Fontana F. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with SARS-CoV-2 infection managed by interventional radiology. *J. Clin. Med.* 2021;10(20):4758. DOI: 10.3390/jcm10204758
7. Marasco G., Maida M., Morreale G.C., Licata M., Renzulli M., Cronen C. et al. Gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review with meta-analysis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;2021:2534975. DOI: 10.1155/2021/2534975
8. Goyal H., Sachdeva S., Perisetti A., Mann R., Chandan S., Inamdart S. et al. Management of gastrointestinal bleeding during COVID-19: less is more! *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;33(9):1230–1232. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002224
9. Massironi S., Viganò C., Dioscoridi L., Filippi E., Pagliorulo M., Manfredi G. et al. Findings in patients infected with 2019 novel coronavirus in Lombardy, Italy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(10):2375–2377. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.045
10. Igbal U., Anwar H., Siddiqui H.U., Khan V.A., Kamal F., Confer B.D., Khara H.S. Acute gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Endosc.* 2021;54(4):534–541. DOI: 10.5946/ce.2021.071
11. Trindade A.J., Izard S., Coppa K., Hirsch J.S., Lee C., Satapathy S.K. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J. Intern. Med.* 2021;289(6):887–894. DOI: 10.1111/joim.13232
12. Rustgi S.D., Yang J.Y., Luthrt S., David Y., Dixon R.E., Simoes P.K. et al. Anticoagulation does not increase risk of mortality or ICU admission in hospitalized COVID-19 patients with gastrointestinal bleeding: Results from a New York health system. *Clin. Res. Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(3):101602. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.101602
13. Zhao X., Tao M., Chen C., Zhang Y., Fu Y. Clinical features and factors associated with occult gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients. *Infect. Drug Resist.* 2021;14:4217–4226. DOI: 10.2147/IDR.S335868
14. Martin T.A., Wan D.W., Hajifatalian K., Temani S., Shah S.L., Mehta A. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with coronavirus disease 2019: A matched case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115(10):1609–1616. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000805
15. Vanella G., Capurso G., Burti C., Fanto L., Ricciardiello L., Lino A.S. et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000578. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000578
16. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;S0016-5085(20)30282-1. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.055
17. Gadiparthi C., Perisetti A., Sayana H., Tharian B., Inamdart S., Korman A. Gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-

- CoV-2. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115(8):1283–1285. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000719
18. Li X., Huang S., Lu J., Lai R., Zhang Z., Lin X. et al. Upper gastrointestinal bleeding caused by SARS-CoV-2 Infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115(9):1541–1542. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000757
 19. Awwad I., Greuel S., Tacke F., Fischer C. Haemorrhagic ulcerative duodenitis in a patient with COVID-19 infection: clinical improvement following treatment with budesonide. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000757. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000757
 20. Lacavalla D., Santandrea G., Andreotti D., Stano R., Occhionorelli S. Case report of gastrointestinal localization of SARS-CoV-2 and open abdomen technique in an Italian emergency surgery department for gastrointestinal bleeding. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2021;66:102405. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102405
 21. Stahl K., Bräsen J.H., Hoepfer M.M., David S. Direct evidence of SARS-CoV-2 in gut endothelium. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2081–2082. DOI: 10.1007/s00134-020-06237-6
 22. Melazzini F., Lento M.V., Mauro A., De Grazia F., Di Sabatino A. Peptic ulcer disease as a common cause of bleeding in patients with coronavirus disease 2019. *J. Gastroenterol.* 2020;115(7):1139–1140. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000710
 23. Perez Roldan F., Malik Javed Z., Yague Compadre J.L., Navarro Lopez M.D.K., Rodriguez-Bobado Caraballo D., Fernandez Visier I. et al. Gastric ulcers with upper gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2021;113(2):122–124. DOI: 10.17235/reed.2021.7759/2020
 24. Buckholz A., Kaplan A., Jessurun J., De Jong Y., Crawford C. Microthrombosis associated with GI bleeding in COVID-19. *Gastrointest. Endosc.* 2021;93(1):263–264. DOI: 10.1016/j.gie.2020.07.010
 25. Amarapurkar A.D., Vichare P., Pandya N., Deshpande S. Haemorrhagic enteritis and COVID-19: causality or coincidence. *J. Clin. Pathol.* 2020;73(10):686. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206743
 26. Khatib M.Y., Shaik K.S., Ahmed A.A., Alwraidat M.A., Mohamed A.S., Abou Kamar M.R. et al. Tocilizumab-induced cytomegalovirus colitis in a patient with COVID-19. *Clin. Case Rep.* 2020;9(1):148–152. DOI: 10.1002/ccr3.3487
 27. Carvalho A., Alqusairi R., Adams A., Paul M., Kothari N., Peters S. et al. SARS-CoV-2 gastrointestinal infection causing hemorrhagic colitis: implications for detection and transmission of COVID-19 disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115(6):942–946. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000667
 28. Cavaliere K., Levine C., Trindade A.J. Management of upper GI bleeding in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastrointest. Endosc.* 2020;92(2):454–455. DOI: 10.1016/j.gie.2020.04.028
 29. Sharma S., Kumar R., Shalimar. Management of gastrointestinal bleeding in coronavirus disease: exploring the options. *Am. J. Gastroenterol.* 2021;116(4):843–844. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000979
 30. Shalimar, Vaishnav M., Elhence A., Kumar R., Mohta S., Palle C. et al. Outcome of conservative therapy in coronavirus disease-2019 patients presenting with gastrointestinal bleeding. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2021;11(3):327–333. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.09.007
 31. Lan L., Yang L., Li J., Shen Z., Zhang B. Diagnosis of suspected small bowel bleeding by capsule endoscopy in patients with COVID-19. *Intern Med.* 2021;60(15):2425–2430. DOI: 10.2169/internalmedicine.7235-21
 32. Chen H., Tong Z., Ma Z., Luo L., Tang Y., Teng Y. et al. Gastrointestinal bleeding, but not other gastrointestinal symptoms, is associated with worse outcomes in COVID-19 patients. *Front Med. (Lausanne).* 2021;8:759152. DOI: 10.3389/fmed.2021.759152
 33. Tavabie O.D., Clough J.N., Blackwell J., Bashyam M., Martin H., Soubieres A. et al. Reduced survival after upper gastrointestinal bleed endoscopy in the COVID-19 era is a secondary effect of the response to the global pandemic: a retrospective cohort study. *Frontline Gastroenterol.* 2020;12(4):279–287. DOI: 10.1136/flgastro-2020-101592

Поступила 30.05.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Шептулин Аркадий Александрович (Sheptulin Arkadiy A.) — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии 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, гастроэнтерологии и гепатологии 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, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Пургина Д.С.¹, Лялина Л.В.^{2,3}, Рассохин В.В.^{2,4}**ИНФЕКЦИЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА**¹«Лахта Клиника», 197183, Санкт-Петербург, Россия²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, Россия³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Россия⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Россия

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — распространенные аутоиммунные заболевания с желудочно-кишечными и внекишечными проявлениями и осложнениями. Наиболее частым инфекционным осложнением, связанным с ВЗК, является инфекция Clostridium difficile (C. difficile). Активное ВЗК предрасполагает к развитию инфекции C. difficile из-за изменений в микробиоме кишечника. C. difficile представляет собой токсин-продуцирующую бактерию, которая приводит к ухудшению течения ВЗК, увеличивая риск неэффективности лечения основного заболевания, госпитализации и хирургического вмешательства.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; Clostridium difficile.

Для цитирования: Пургина Д.С., Лялина Л.В., Рассохин В.В. Инфекция Clostridium difficile и ее влияние на течение воспалительных заболеваний кишечника. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):346–356.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-346-356>

Для корреспонденции: Пургина Даниэла Сергеевна — e-mail: doctor_purgina@bk.ru

Purgina D.S.¹, Lyalina L.V.^{2,3}, Rassokhin V.V.^{2,4}**CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION AND ITS EFFECT ON THE COURSE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES**¹"Lahta Clinic", 197183, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, 197101, St. Petersburg, Russia³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of Russia, 191015, Saint Petersburg, Russia⁴Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, 197022, Saint Petersburg, Russia

Inflammatory bowel diseases (IBD) are common autoimmune diseases with gastrointestinal and extra-intestinal manifestations and complications. The most common infectious complication associated with IBD is infection with Clostridium difficile (C. difficile). Active IBD predisposes to C. difficile infection due to changes in the intestinal microbiome. C. difficile is a toxin-producing bacterium that leads to a worsening of the course of the main IBD, increasing the risk of ineffective treatment of IBD, increased risk of hospitalization and surgery.

Key words: Inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; Crohn's disease; Clostridium difficile.

For citation: Purgina D.S., Lyalina L.V., Rassokhin V.V. Clostridium difficile infection and its effect on the course of inflammatory bowel diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(7–8):346–356. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-346-356>

For correspondence: Daniela S. Purgina — e-mail: doctor_purgina@bk.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28.04.2022

Clostridium difficile — это грамположительная анаэробная спорообразующая токсинпродуцирующая бактерия, которая в 2016 г. была официально переименована в *Clostridioides difficile*. Новое название отражает таксономические отличия этого вида от других представителей рода *Clostridium*. Этот микроорганизм был назван «трудным» из-за сложностей, связанных с его изоляцией и ростом на обычных средах. *C. difficile* может существовать в споровой и вегетативной формах. Вне толстой

кишки он выживает в форме спор, которые устойчивы к нагреванию, воздействию кислот и антибиотиков. Как только споры попадают в кишечник, они превращаются в свои полностью функциональные вегетативные формы, продуцирующие токсины, и становятся восприимчивыми к антимикробным агентам.

Эпидемиология инфекции *C. difficile*. К характерным особенностям *C. difficile* необходимо отнести широкое распространение в окружающей среде, фекально-

оральный механизм передачи спор, пищевой, водный, контактно-бытовой пути передачи инфекции. Возможные источники/резервуары *C. difficile* включают бессимптомных носителей, инфицированных пациентов в условиях стационаров, загрязненную окружающую среду, животных (собаки, кошки, свиньи) и птиц. Пациенты с инфекцией *C. difficile* (ИКД) могут выделять возбудителя не только во время диареи, но и после завершения терапии [1].

Согласно опубликованным данным, *C. difficile* была выделена из множества источников/резервуаров, включая животных (свиньи, крупный рогатый скот, овцы), птиц, мясо (телятина, говядина, свинина, баранина, курица, индейка), морепродукты (моллюски, лосось, креветки, мидии), овощи (салат, ростки гороха, имбирь, морковь, картофель), предметы быта (туалеты, полы, раковины в ваннных комнатах, подошвы обуви) и окружающую среду (реки, озера, почва). В природной среде, такой как почва и вода, *C. difficile* обнаруживается в среднем около 30% [2].

В 1935 г. Холлом и О'Туллом *C. difficile* была впервые выделена из стула здорового новорожденного. До 1970-х гг. он считался микроорганизмом, который редко, но присутствует в нормальной кишечной микробиоте [3]. Примерно 5% взрослых и 15–70% младенцев инфицированы *C. difficile*, распространенность инфекции в несколько раз выше у госпитализированных пациентов и жителей домов престарелых. Инфекционная доза *C. difficile* для человека остается неопределенной.

В 1978 г. *C. difficile* был впервые идентифицирован как возбудитель псевдомембранозного колита и диареи после лечения антибактериальными препаратами. Инфекция *C. difficile* в основном рассматривалась как заболевание, связанное с нахождением в стационаре. Первые вспышки были обусловлены применением клиндамицина. Значительный рост заболеваемости произошел в 1980-х и 1990-х гг. после появления и широкого использования антибиотиков из группы цефалоспоринов III поколения.

Значительные изменения в эпидемиологии кластридиальной инфекции наблюдались в начале 2000-х гг. В Северной Америке был обнаружен «гипервирулентный» штамм *C. difficile RT 027*, устойчивый к фторхинолонам, в Канаде заболеваемость ИКД выросла в 4 раза, смертность в 3 раза. Вскоре после этого появились сообщения о вспышках инфекции, вызванных *C. difficile RT 027*, в США и Европе, где число случаев увеличилось вдвое. В дальнейшем

C. difficile RT 027 был зарегистрирован во всех провинциях Канады, в большинстве европейских стран и больницах более 40 штатов США. В настоящее время заболеваемость ИКД остается высокой во многих странах с высоким уровнем доходов [4].

У взрослых госпитализированных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) заболеваемость ИКД увеличилась в 2–3 раза в начале 2000-х гг., при этом наибольший рост заболеваемости наблюдался у пациентов с язвенным колитом (ЯК). В смешанной стационарной и амбулаторной популяции взрослых с ВЗК частота ИКД варьирует от 5,1 до 16,7%. У взрослых стационарных пациентов с болезнью Крона (БК) ИКД встречается от 1 до 7,7%, у пациентов с ЯК — от 2,8 до 11,1% [5].

Факторы риска развития инфекции *C. difficile*.

Антибиотики широкого спектра действия, такие как пенициллины, цефалоспорины, клиндамицин и фторхинолоны, обладают более высоким риском индукции инфекции *C. difficile*, чем другие антибиотики, при этом риск развития инфекции в 8–10 раз выше во время антимикробной терапии и через 4 нед. после нее, и в 3 раза выше в следующие 2 мес. (табл. 1) [5–7].

Возраст пациентов старше 65 лет увеличивает риск инфекции *C. difficile* в 5–10 раз по сравнению с пациентами младше указанного возраста. Тем не менее значительная доля инфекции *C. difficile* встречается у более молодого населения. Возраст пациента старше 65 лет является значительным фактором риска не только для самой инфекции *C. difficile*, но и для неблагоприятного клинического исхода, включая тяжесть течения заболевания и смертность [6]. Частота внебольничной инфекции *C. difficile* растет и может достигать 30% всех случаев [8].

Было высказано предположение, что длительный прием лекарственных препаратов из группы ингибиторов протонной помпы может влиять на развитие инфекции *C. difficile*, но последующий анализ с поправкой на другие сопутствующие заболевания не подтвердил эту гипотезу, что согласуется с данными исследований, в которых показано, что желудочная кислота не убивает споры *C. difficile* [9].

Другие четко определенные факторы риска ИКД включают воспалительное заболевание кишечника, операции на желудочно-кишечном тракте, иммунологическую несостоятельность, вызванную злокачественными новообразованиями, трансплантациями, хроническими

Таблица 1

Антибактериальные препараты, которые ассоциированы с инфекцией *C. difficile* [6]

Часто ассоциируются	Иногда ассоциируются	Редко ассоциируются
Фторхинолоны	Макролиды	Аминогликозиды
Клиндамицин	Пенициллины (узкий спектр)	Тетрациклины
Пенициллины и их комбинации (широкий спектр)	Цефалоспорины (I поколение)	Тигециклин
Цефалоспорины (II–IV поколение)	Триметоприм-сульфаметоксазол	Хлорамфеникол
Карбапенемы	Сульфаниламиды	Метронидазол
		Ванкомицин

заболеваниями почек или применением иммунодепрессантов [10].

Патогенез. Заражение *C. difficile* чаще всего происходит в результате передачи спор. Споры устойчивы к воздействию тепла, кислоты и антибиотиков. Основным защитным барьером от клостридиальной инфекции является нормальная микрофлора кишечника. Попадая в кишечник, желчные кислоты играют важную роль в индукции прорастания спор *C. difficile* (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки) [11].

Несмотря на то что микробиота кишечника состоит из тысяч видов микробов, считается, что *Bacteroides* и *Firmicutes* играют доминирующую роль в иммунологических ответах против *C. difficile* [12].

Изменения в кишечнике микробного состава, которые были описаны для пациентов с ИКД, характеризуются уменьшением микробного разнообразия. Между образцами пациентов с ИКД наблюдалась большая гетерогенность, чем между отдельными образцами здоровых людей [13].

Снижение уровня *Bacteroidetes* связано с риском развития ИКД. Внутри типа *Firmicutes* наблюдается уменьшение *Clostridia*, особенно из *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*. Помимо этого, наблюдалось увеличение количества бактерий отрядов *Enterobacteriales*, *Pseudomonales* (*Proteobacteria*) и *Lactobacillales* (*Firmicutes*). Кроме того, в образцах фекалий человека, собранных до начала первого эпизода ИКД, наблюдалось снижение разнообразия, уменьшение количества *Bacteroidetes* и изменения внутри *Firmicutes* и увеличение *Enterococcaceae* по сравнению с образцами от госпитализированных пациентов, у которых не развилась ИКД [14].

Изменения микробного состава, сравнимые с таковыми у пациентов с ИКД, были описаны у пациентов с внутрибольничной диареей, у которых тест на *C. difficile* или его токсины был отрицательным. Эти изменения включали сопоставимое уменьшение видового богатства и микробного разнообразия и, опять же, уменьшение количества бактерий, продуцирующих бутират, из семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* по сравнению со здоровыми людьми [15].

Изменения в микробном составе кишечника у носителей *C. difficile* описаны не так хорошо, но могут дать более полное представление о механизмах, которые обеспечивают колонизацию, защищая от развития явного заболевания. В одном из немногих доступных исследований сообщается об уменьшении микробного разнообразия не только в образцах от пациентов с ИКД, но и в образцах от бессимптомных носителей по сравнению с образцами от здоровых людей [16].

Когда стабильность кишечного микробиома нарушается, *C. difficile* начинает доминировать и колонизировать толстый кишечник, что может быть первым шагом инфекции. Однако только у части колонизированных пациентов разовьются симптомы клостридиальной инфекции.

Вторичные желчные кислоты ингибируют рост *C. difficile*. Способность метаболизировать первичные

желчные кислоты во вторичные желчные кислоты путем продукции ферментов 7α -дегидроксилирования желчных кислот была показана для членов семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, которые все принадлежат к типу *Firmicutes*. Таким образом, нарушение кишечной микробиоты и истощение *Firmicutes* может вызвать увеличение количества первичных желчных кислот и снижение количества вторичных желчных кислот [17]. Потеря вторичных желчных кислот и увеличение количества первичных желчных кислот создают благоприятную среду для *C. difficile* [18].

Патоген неинвазивен, а вирулентность в основном обусловлена ферментами, такими как коллагеназа, гиалуронидаза, хондроитинсульфатаза, а также токсинами, которые повреждают цитоскелет эпителиальных клеток, что приводит к нарушению плотных контактов, секреции жидкости, адгезии нейтрофилов и развитию местного воспаления. Результатом является нарушение целостности кишечного барьера и потеря функциональности. Бактерия *C. difficile* продуцирует два важных для патогенеза болезни типа токсинов — А (TcdA) и В (TcdB), которые являются энтеротоксическими и цитотоксическими. Традиционно первый называется «энтеротоксином А», а второй — «цитотоксином В». *C. difficile*-трансфераза (CDT или бинарный токсин) является третьим токсином некоторых бактерий. Имеются сообщения о тяжелом развитии ИКД, вызванном штаммом TcdA⁻ TcdB⁻ CDT⁺ [19].

Токсины транспортируются в цитоплазму клетки, где они инактивируют семейство Rho GTPases. Белок Rho принимает участие в полимеризации актина и, следовательно, стабилизирует цитоскелет клетки. В результате инактивации белка Rho воспалительный процесс усиливается. В более тяжелых случаях на поверхности слизистой оболочки кишечника начинают возникать псевдомембраны, состоящие из разрушенных клеток кишечника, нейтрофилов и фибрина. Оба токсина также нарушают межклеточные плотные контакты [20]. После разрушения эпителиального барьера TcdA и TcdB запускают воспалительные сигнальные каскады посредством активации NF- κ B, AP-1 и инфламмасом и стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов в эпителиальных клетках. Это способствует привлечению иммунных клеток, в том числе нейтрофилов, и индуцирует выработку дефензинов. Поверхностные белки также запускают врожденный иммунный ответ, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и IL-8 [21].

Инфекция *C. difficile* и воспалительные заболевания кишечника. Инфекция, обусловленная *C. difficile*, является важной проблемой для пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника. *C. difficile* может приводить к увеличению частоты и тяжести атак, уменьшению времени ремиссии, увеличивает риск колэктомии и смертности. У пациентов с ВЗК могут выявляться генетические и иммунологические факторы риска развития ИКД [22]. Кроме того, низкий уровень имму-

ноглобулинов в сыворотке крови также может являться фактором риска ИКД у пациентов с ВЗК [23].

Несколько исследований показали, что ВЗК само по себе выступает независимым фактором риска развития ИКД как у взрослых, так и детей [24]. Обсуждается роль *C. difficile* не только в качестве возбудителя оппортунистической инфекции, но и как микроорганизма, принимающего участие в патогенезе ВЗК в качестве возможного триггера, запускающего заболевание [25].

Одной из предполагаемых причин высокой распространенности *C. difficile* среди пациентов с ВЗК, даже без наличия классических факторов риска, является особенность микробиоты кишечника. Установлена взаимосвязь между нарушением микробиоты кишечника, вызванным приемом антибактериальных препаратов, и повышенной восприимчивостью к *C. difficile*, включающая уменьшение разнообразия и изменения в микробиологических таксонах кишечника. При ВЗК нарушение кишечного микробиома может происходить независимо от приема антибактериальных препаратов, что создает дополнительные условия для колонизации *C. difficile* [26].

У пациентов, страдающих *C. difficile*-ассоциированной диареей, в образцах кала выявлено снижение *Bacteroidiaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, которые доминируют в микробиомах здоровых людей, в то же время выявлено увеличение *Lactobacillaceae*, *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae* и *Proteobacteria* по сравнению со здоровыми [27].

Взаимосвязь между ВЗК и *C. difficile* может быть обусловлена множеством факторов, таких как лекарственные средства, используемые в лечении, которые могут изменять состав кишечной микрофлоры и способствовать колонизации, измененный иммунный статус, нутритивный статус и частые госпитализации [28].

За последние 15 лет увеличилась заболеваемость и тяжесть инфекции *C. difficile* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Пациенты с язвенным колитом (ЯК) более восприимчивы к инфекции *C. difficile*, чем пациенты с болезнью Крона (БК). Клинические признаки, обусловленные инфекцией, вызванной *C. difficile*, зачастую бывает трудно отличить от проявлений обострения ЯК или БК, что определяет необходимость проведения скрининга на *C. difficile* при каждом рецидиве ВЗК, а своевременное выявление и лечение инфекции улучшает течение заболевания [29]. В рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии по диагностике и лечению ИКД предлагается клинико-диагностический алгоритм с тестированием на *C. difficile* всех пациентов, поступивших в медицинское учреждение с обострением ВЗК [30].

В исследовании, проведенном в 2004–2005 гг. в медицинских учреждениях на территории штата Висконсин, было выявлено увеличение уровня заболеваемости *C. difficile* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с 1,8% в 2004 г. до 4,6% в 2005 г. [31]. Во время исследования, проведенного А.М. Мейер и соавт. [32] в 2000–2001 гг., были получены данные, в которых говорилось, что у пациентов, госпитализированных в связи

с обострением ВЗК, в 20% случаев были выявлены токсины *C. difficile*. В проведенных Е.М. Clayton и соавт. [33] исследованиях участвовали 122 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника, из которых 64 с ЯК и 58 с БК находились в ремиссии, не принимали антибиотиков, глюкокортикоиды и не находились на стационарном лечении в последние месяцы. Всем пациентам, а также здоровым добровольцам проводилось тестирование на наличие токсигенного штамма *C. difficile*. По результатам исследования было установлено, что у пациентов с ВЗК *C. difficile* выявлена в 8,2% случаев, в то время у здоровых добровольцев частота выявления патогена составила 1%. По данным, полученным G.C. Nguyen с соавт. [34], распространенность *C. difficile* среди пациентов с ЯК составила 37,3 на 1000, а среди пациентов с БК 10,9 на 1000, у пациентов с другими заболеваниями — 4,5 на 1000. ИКД увеличивает летальность среди пациентов с ЯК, что нельзя сказать про пациентов с БК.

ИКД является отягощающим фактором у пациентов с рецидивом ВЗК, известно, что у 5–20% пациентов с обострением ВЗК выявляются *C. difficile*. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, перенесшие инфекцию *C. difficile*, имеют риск рецидива инфекции в 60% случаев, в то же время у пациентов, не страдающих ВЗК и перенесших инфекцию *C. difficile*, риск рецидива в 15–30% случаев [35].

Рецидив ИКД может происходить либо путем прорастания вегетативных спор, либо от бактерий, находящихся в кишке и вызвавших инфекцию в первый раз, либо при повторном заражении. Считается, что реинфекция составляет чуть менее половины случаев клостридиальной инфекции, чему способствует специфическая устойчивость спор к антибиотикам и моющим средствам на спиртовой основе, факторам окружающей среды и пищеварительного тракта [36]. Еще одним фактором, приводящим к рецидивированию инфекции, является неспособность организма к адекватному иммунному ответу на токсины А и В *C. difficile* [37].

Восприимчивость к инфекции *C. difficile* и рецидивам частично связана с неспособностью кишечной микробиоты сопротивляться колонизации *C. difficile*. Потеря комменсального барьерного эффекта микробиоты и освобождение ниш, ранее недоступных, например после противомикробной терапии, позволяют *C. difficile* колонизировать кишечник. Прямое взаимодействие *C. difficile* с эпителиальными клетками кишечника запускает каскад воспалительных процессов [38].

C. difficile может вызывать изолированный инфекционный колит, протекающий одновременно с ВЗК, у некоторых пациентов может спровоцировать рецидив ЯК или БК и привести к двум различным, воспалительным процессам. Вместе с тем в ряде случаев колонизация толстой кишки *C. difficile* может не приводить к рецидиву ВЗК. Пациенты с ЯК подвержены более высокому риску развития клостридиальной инфекции, чем пациенты с БК, и при поражении толстой кишки риск увеличивается в 3 раза [39]. У пациентов с ЯК снижается уровень фосфатидилхолина, и наличие повреждений слизистой

оболочки может предрасполагать к еще более высоким показателям заболеваемости *C. difficile* по сравнению с пациентами с БК [40].

Большинство исследований свидетельствуют о том, что продолжающаяся терапия глюкокортикостероидами (ГКС), биологическими препаратами или иммуномодуляторами не увеличивает риск ИКД у пациентов с ВЗК, однако существуют некоторые противоречивые данные. В ретроспективном когортном исследовании 999 стационарных пациентов с ВЗК (737 БК и 262 ЯК) показано более чем двукратное повышение риска ИКД при использовании азатиоприна, 6-меркаптопурина или метотрексата. В общей популяции использование ГКС увеличивает риск ИКД. Однако при анализе риска ИКД у пациентов с ВЗК, принимающих ГКС, исследования носили наблюдательный характер и не учитывали активность основного заболевания. Большое ретроспективное когортное исследование 10 662 стационарных пациентов с ВЗК выявило повышение риска ИКД более чем в 3 раза в течение 90 дней после начала лечения ГКС, но риск не повышался при предшествующей биологической терапии. Этот риск оставался постоянным после 90 дней терапии ГКС и не зависел от дозы. Факторы риска рецидивирующей ИКД (РИКД), помимо недавнего применения антибиотиков, включали предшествующую терапию ГКС и биологическими препаратами. Однако при дальнейшей стратификации РИКД риск был связан с использованием инфликсимаба, но не с терапией адалимумабом или другими иммуноотропными препаратами [41].

Клинические проявления. Клиническая картина ИКД очень неоднородна и варьирует от бессимптомного носительства, легкой или умеренной диареи до угрожающего жизни молниеносного колита (табл. 2).

Длительность инкубационного периода точно не определена, предполагается, что он может составлять 2–3 дня и больше, в зависимости от особенностей зараженного человека.

C. difficile может поражать всю толстую кишку, но чаще всего поражается дистальный сегмент. Большинство пациентов с ИКД страдают легкой диареей и выздоравливают самостоятельно через 5–10 дней после отмены антибактериальной терапии. В большинстве случаев диарея возникает в период проведения или сразу после завершения антимикробной терапии, хотя ИКД может развиваться и через пару недель после приема антибиотиков. Клинические признаки, помимо водянистой диареи, включают боль в животе, лихорадку, тошноту и рвоту, слабость и потерю аппетита.

При наиболее тяжелых клинических проявлениях ИКД симптомы опасны для жизни и включают обезвоживание, вздутие живота, гипоальбуминемию с периферическим отеком и последующим нарушением кровообращения. Другие тяжелые осложнения ИКД включают токсический мегаколон, перфорацию толстой кишки, парез кишечника, почечную недостаточность, синдром системного воспалительного ответа, сепсис и смерть [42].

Внекишечные проявления ИКД редки и чаще всего связаны с инфильтрацией тонкой кишки, реактивным

Таблица 2

Проявления *C. difficile*-ассоциированной болезни в зависимости от тяжести ее течения [42]

Течение заболевания	Критерии
Легкое	Водянистая диарея в сочетании с болью в животе, не сопровождающаяся системными симптомами и явлениями колита при эндоскопическом обследовании. Отмена антибиотика приводит к прекращению диареи через 3–4 дня
Умеренной тяжести	Жалобы: стул частый, водянистый, со слизью и кровью, повышение температуры тела до 38 °С, боли в животе, усиливающиеся перед дефекацией, возможны ложные позывы, тенезмы. Объективное исследование: живот умеренно вздут, отмечается болезненность при пальпации по ходу толстой кишки. характерен умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом. Эндоскопическое исследование: можно часто наблюдать характерную для псевдомембранозного колита картину
Тяжелое	На первое место выходят системные проявления: <ul style="list-style-type: none"> • спутанное сознание, лихорадка; • частота сердечных сокращений > 100 ударов в минуту, снижение систолического АД < 100 мм рт. ст.; • вентиляционные нарушения; • количество лейкоцитов более 15 × 10⁹/л, азотемия, гипоальбуминемия < 30 г/л; • водянистая диарея с кровью, болезненность при пальпации живота. Диарея может отсутствовать при токсической дилатации толстой кишки
Осложненное	Водянистая диарея с кровью. Один из нижеперечисленных симптомов: <ul style="list-style-type: none"> • гипотензия, лихорадка > 38,5 °С; • илеус; • изменение сознания; • количество лейкоцитов > 25 × 10⁹/л или < 2 × 10⁹/л; • органная недостаточность (необходимость ИВЛ, почечная недостаточность и др.)
Рецидив болезни	Повторное развитие проявлений заболевания менее чем через 8 нед. после окончания терапии

артритом и бактериемией. Летальность непосредственно от ИКД оценивается в 5%, тогда как летальность, связанная с осложнениями, достигает 15–25% и до 34% в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Смертность в ОИТ у пациентов с ИКД увеличивается вдвое по сравнению с пациентами без ИКД. Неблагоприятный исход связан с пожилым возрастом, высоким лейкоцитозом, гипоальбуминемией и высоким уровнем креатинина [43, 44].

Рецидив симптомов ИКД чаще всего возникает в течение первой недели после завершения лечения первого эпизода. После эффективного лечения первого эпизода ИКД по крайней мере один новый эпизод рецидива возникает у 10–25% пациентов и до 65% у пациентов, у которых уже было более 1 рецидивирующей ИКД.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что половина повторных случаев инфекции связана с рецидивами заражения исходным штаммом, тогда как другая половина вызвана повторным инфицированием другими штаммами. Считается, что ослабленный иммунный ответ на токсины *C. difficile*, а также новый контакт со спорами способствуют рецидивам. Устойчивость к антибиотикам, по-видимому, не влияет на риск рецидивов [45].

Диагностика. У пациентов с диареей и подозрением на ИКД на исследование *C. difficile* следует направлять только жидкий стул. Диагностические лабораторные исследования необходимо проводить только у пациентов с клинически значимой диареей. Сформированный кал пациентов без признаков активного инфекционного процесса не следует отправлять на лабораторное исследование, так как наличие гена токсина *C. difficile* не позволяет

дифференцировать активную инфекцию и бессимптомное носительство, что не требует лечения [46].

Диагноз ИКД основан на обнаружении токсинов *C. difficile* непосредственно в образце стула, чаще всего с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), который обеспечивает быстроту исследования (около 1–2 ч), а также чувствительность 75–85% и специфичность 95–100%. Тесты на обнаружение антигенов *C. difficile* основаны на обнаружении глутаматдегидрогеназы, характеризуются простотой использования, высокой скоростью выполнения, а также почти 100% специфичностью. Однако они не позволяют определить, является ли штамм токсигенным (специфичность 59%) [47, 48].

Бактериологический (культуральный) метод исследования во многих лабораториях является самым надежным и наиболее широко используемым методом диагностики *C. difficile*-ассоциированной инфекции, обладающим высокой чувствительностью. Однако культуральный метод без определения токсигенности не может использоваться в качестве самостоятельного метода диагностики, так как нетоксигенные штаммы крайне редко вызывают развитие клинических форм болезни [49, 50].

ПЦР определяет присутствие гена, кодирующего токсин, тем самым подтверждая присутствие *C. difficile*, но это не обязательно означает, что в данный штамм вырабатывает какие-либо токсины (рис. 2). Если диарея имеет другое происхождение, обнаружение такого штамма может ввести в заблуждение, так как это приведет к дальнейшему необоснованному лечению.

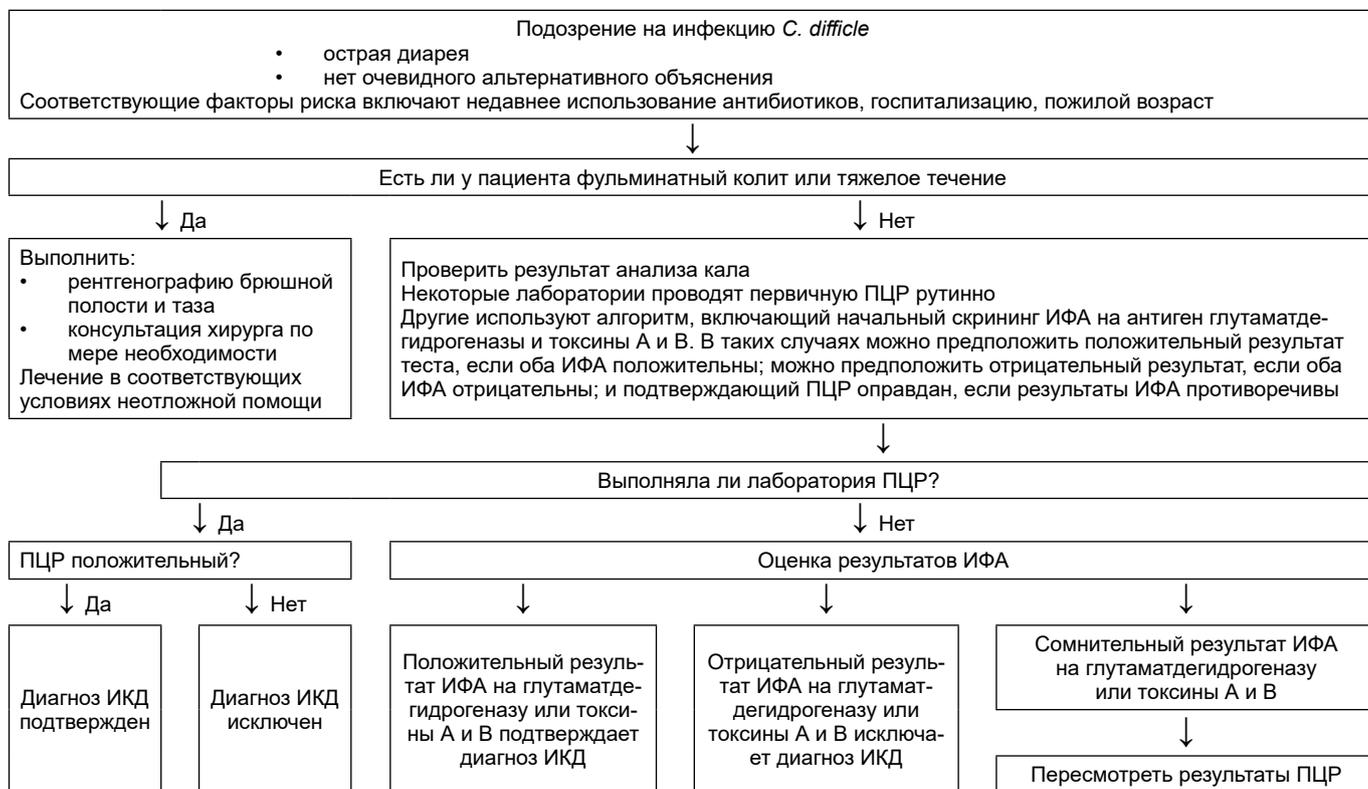


Рис. 2. Оценка положительного результата анализа кала на *Clostridioides difficile* у взрослых [58]

Диагноз ИКД не должен основываться только на лабораторных результатах, но всегда должен подтверждаться клиническими признаками и симптомами, указывающими на наличие активной инфекции [51].

Проведение эндоскопических методов исследования показано при трудностях в диагностике: типичные проявления ИКД с отрицательным результатом на *C. difficile*, отсутствие реакции на стандартный курс антибиотиков, подозрение на альтернативный диагноз и необходимость прямой визуализации и/или биопсии слизистой оболочки кишечника. Если выполняется визуализация толстой кишки, предпочтительна ректороманоскопия гибким эндоскопом с минимальной инсуффляцией воздуха или без нее, чтобы избежать перфорации воспаленной стенки кишки.

Псевдомембраны, обнаруженные во время процедуры, представляют собой очаги поражения, приподнятые над поверхностью стенки кишки, от белого до желтого цвета, обычно около 2 см в диаметре, которые неравномерно распределены и разделены нормальной слизистой оболочкой. Они не удаляются при промывании кишечной стенки. Не у всех пациентов с ИКД есть псевдомембраны, и их отсутствие не исключает наличия заболевания. Например, псевдомембраны редко встречаются при рецидивирующей ИКД или при инфекции у пациентов с ВЗК [52]. При этом псевдомембранозный колит может быть вызван множеством факторов, таких как болезнь Бехчета, коллагенозный колит, ишемический колит, а также ЦМВ-инфекцией или энтерогеморрагической кишечной палочкой O157:H7 [53].

Визуализация брюшной полости (рентгенография, ультразвуковое исследование) у пациентов с ИКД выявляет вздутие петель кишечника, часто с утолщением стенок, причем ультразвуковая визуализация может представлять собой метод контроля ширины толстой кишки в процессе динамического наблюдения. Компьютерная томография брюшной полости и таза с пероральным и внутривенным контрастированием помогает оценить наличие токсического мегаколона, перфорации кишечника или других осложнений, требующих хирургического вмешательства.

Лабораторные исследования выявляют выраженный лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка, а в наиболее тяжелых случаях — гипоальбуминемию, а также острое повреждение почек [54].

Сочетанное течение ИКД и ВЗК со сходной симптоматикой, особенно в период обострений воспалительных процессов в толстой кишке, может существенно усложнить дифференциальную диагностику между этими заболеваниями. Лечащим врачам при наличии у пациентов признаков обострения заболевания, которое сопровождается нарастанием болевого синдрома, диареей с геморрагическим компонентом, появлением внекишечных проявлений ВЗК, необходимо определять ИКД. В большинстве случаев постановку диагноза целесообразно основывать в первую очередь на данных лабораторного выявления *C. difficile* и в меньшей степени на эндоскопических или гистологических данных. При этом необходимо

принимать во внимание, что диагноз ЯК или БК с поражением толстой кишки является независимым предиктором тестирования на клостридиальную инфекцию [55].

Лечение. При решении вопроса о начале специфической терапии следует учитывать, что наличие токсина *C. difficile* без симптомов инфекции не является показанием для лечения, которое следует проводить только пациентам с симптомами активной инфекции (табл. 3).

Длительность начальной антибактериальной терапии при диарее легкой и средней степени тяжести обычно составляет 10 дней. У выздоравливающих пациентов при купировании симптомов повторное определение *C. difficile* в анализах кала во время или после лечения неоправданно, поскольку у половины пациентов может сохраняться положительный результат исследования в течение 6 нед. после завершения терапии [56].

Ванкомицин для приема внутрь не попадает в системный кровоток, при этом в толстой кишке достигается высокая концентрация препарата. Ванкомицин, введенный внутривенно, не влияет на колит *C. difficile*, поскольку при внутривенном введении не достигается необходимая концентрация в толстой кишке. Необходимо помнить, что больным с ИКД при снижении АД, повышении температуры тела выше 38,5 °С, задержке стула, выраженном вздутии живота, лейкоцитозе свыше $15 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопении ниже $2 \times 10^9/\text{л}$, повышении уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитии синдрома полиорганной недостаточности требуется перевод в ОИТ для дальнейшего лечения. В подобной ситуации рекомендовано назначение ванкомицина внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день и метронидазола в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно. При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально в микроклизмах. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм 4 раза в день. Амбулаторных пациентов с ВЗК с нетяжелой ИКД можно первоначально лечить метронидазолом, однако стационарные пациенты с ВЗК независимо от тяжести заболевания должны получать в качестве терапии первой линии ванкомицин. Продолжительность лечения антибиотиками у пациентов с ВЗК должна быть такой же, как у пациентов без ВЗК. Иммуносупрессивная терапия у пациентов с ВЗК и ИКД, включая азатиоприн и метотрексат, введение биологических препаратов осуществляются в обычном режиме, без интенсификации и смены лекарственных препаратов [57–59].

Хирургическое вмешательство следует рассматривать, если клиническое состояние пациента не улучшается в течение первых нескольких дней терапии и/или уровень лактата в сыворотке составляет $\geq 2,2$ ммоль/л. Токсичный мегаколон следует заподозрить, если у пациента развивается вздутие живота с уменьшением диареи; это может отражать паралитическую кишечную непроходимость вследствие потери мышечного тонуса толстой кишки [60].

Перспективным направлением лечения ИКД является применение лекарственных препаратов на основе *моноклональных антител*, которые разработаны с целью

Лечение инфекции *C. difficile* у взрослых

Тяжесть течения	Лечение
Начальный эпизод (нетяжелое или тяжелое заболевание)	Лечение начального эпизода ИКД заключается в применении антибиотиков
Нетяжелое течение (подтверждается клиническими данными: количество лейкоцитов $\leq 15 \times 10^9/\text{л}$ и/или уровень креатинина в сыворотке $< 1,5 \text{ мг/дл}$)	<i>Схемы антибиотикотерапии</i> Фидаксомицин 200 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней Ванкомицин 125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней При нетяжелом течении заболевания альтернативный режим, если вышеперечисленные препараты недоступны Метронидазол 500 мг перорально 3 раза в день в течение 10–14 дней
Тяжелое течение (подтверждается клиническими данными: количество лейкоцитов $> 15 \times 10^9/\text{л}$ и/или уровень креатинина сыворотки $\geq 1,5 \text{ мг/дл}$)	<i>Схемы антибиотикотерапии</i> Фидаксомицин: 200 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней ИЛИ 200 мг перорально 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз через день в течение 20 дней Ванкомицин в дозированном и импульсном режимах, например: 125 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10–14 дней, затем 125 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 125 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 125 мг перорально каждые 2–3 дня в течение 2–8 нед. Ванкомицин 125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней
Первый рецидив	<i>Схемы антибиотикотерапии</i> Фидаксомицин: 200 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней ИЛИ 200 мг перорально 2 раза в день в течение 5 дней, затем один раз через день в течение 20 дней Ванкомицин в дозированной и импульсной схемах (пример приведен выше) Ванкомицин, затем рифаксимин: Ванкомицин 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней, затем рифаксимин 400 мг перорально 3 раза в день в течение 20 дней
Второй или последующий рецидив	<i>Схемы антибиотикотерапии</i> Фидаксомицин: 200 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней ИЛИ 200 мг перорально 2 раза в день в течение 5 дней, затем один раз через день в течение 20 дней Ванкомицин в дозированной и импульсной схемах (пример приведен выше) Ванкомицин, затем рифаксимин: Ванкомицин 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней, затем рифаксимин 400 мг перорально 3 раза в день в течение 20 дней
Фульминантное течение (подтверждается клиническими данными: гипотензия или шок, кишечная непроходимость, мегаколон)	<i>Отсутствие кишечной непроходимости</i> Ванкомицин 500 мг перорально или через назогастральный зонд 4 раза в день ПЛЮС Метронидазол 500 мг внутривенно каждые 8 ч <i>Наличие кишечной непроходимости, дополнительно</i> Ванкомицин ректально (вводят в виде удерживающей клизмы 500 мг в 100 мл физиологического раствора в прямую кишку; сохраняют как можно дольше и повторно вводят каждые 6 ч)

Примечание. Стандартный курс лечения начального эпизода ИКД составляет 10 дней. У некоторых пациентов, особенно при лечении метронидазолом или при тяжелом течении заболевания, ответ может быть отсроченным, в таких случаях курс лечения может быть продлен до 14 дней. Для пациентов с воспалительным заболеванием кишечника также подходит увеличенная продолжительность 14 дней. Если продолжение лечения антибиотиками при первичной инфекции необходимо, продолжается лечение ИКД в течение 1 нед. после завершения приема других антибиотиков.

предотвращения цитотоксического действия экспрессирующихся клостридиальных токсинов (TcdA и TcdB) [61]. В настоящее время к таким препаратам можно отнести безлотоксумаб, который представляет собой человеческое моноклональное антитело. При его применении блокируется связывание токсина В *C. difficile* с клетками-хозяевами. Таким образом ограничивается повреждение эпителия, что способствует восстановлению микробиома кишечника, и снижается частота рецидивов ИКД. В когортных исследованиях показано, что стандартная терапия пероральным ванкомицином, метронидазолом или фидаксомицином в сочетании с безлотоксумабом позволяет достичь лучших результатов в лечении пациентов при рецидивах ИКД.

Моноклональное антитело актоксумаб специфически связывается с токсином А *C. difficile*, препарат был разработан для совместного использования с безлотоксумабом. Монотерапия безлотоксумабом и совместное введение актоксумаба и безлотоксумаба обладают хорошим профилем безопасности, небольшим количеством нежелательных явлений, сокращает частоту до 17% (в сравнении с 26% при терапии без моноклональных антител). Безлотоксумаб вводится внутривенно один раз 10 мг/кг, его можно использовать для предотвращения повторных эпизодов диареи, вызванной *C. difficile* [62, 63].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) предназначена для восстановления нормальной микрофлоры кишечника у пациентов с ИКД. В 2010 г. она

была признана эффективным методом терапии множественных рецидивирующих форм ИКД. Оральная или ректальная трансплантация фекалий от здорового предварительно протестированного донора в сочетании с одновременным прекращением применения всех противомикробных препаратов у реципиента является успешной при лечении > 90% пациентов с рецидивирующей ИКД. Введение ванкомицина с последующей инфузией донорских фекалий, доставляемых через назоудоденальный зонд, было безопасным и превосходило монотерапию ванкомицином при рецидивирующей ИКД. В настоящее время ТФМ рекомендуется как терапия выбора при третьем рецидиве после пульсовой терапии ванкомицином. Однако потенциальная роль ТФМ в первичной ИКД до сих пор недостаточно изучена [64].

Метод заключается во введении фекальной микрофлоры в верхние отделы желудочно-кишечного тракта (с помощью эндоскопии, через назоинтестинальные зонды или прием таблеток, содержащих донорские фекалии) и проксимальную часть толстой кишки с помощью колоноскопии или дистальную часть толстой кишки с помощью клизмы, ректального зонда или ректороманоскопии. В сложных случаях может быть предпочтительным сочетание нескольких из этих методов введения. R.E. Ooijevaar и соавт. показали, что доставка 200–300 мл донорских фекалий с помощью колоноскопа или клизмы является безопасным и эффективным методом лечения рефрактерной и рецидивирующей ИКД и дает более быстрые результаты, чем доставка через верхние отделы ЖКТ [65].

Использование пробиотиков для профилактики ИКД-ассоциированной диареи остается дискуссионным. В ряде исследований была продемонстрирована эффективность *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus* в снижении частоты развития инфекции в результате восстановления кишечной микрофлоры и препятствия колонизации *C. difficile*. Необходимо учитывать, что у пациентов в критическом состоянии пробиотики могут быть потенциально опасными вследствие возможного риска нежелательных явлений при их использовании, что и побудило профессиональные сообщества не рекомендовать широкое использование пробиотиков при лечении пациентов с ВЗК и ИКД.

К другим методам лечения ИКД можно отнести внутривенное введение иммуноглобулинов и применение вакцины против токсинов А и В, однако в настоящее время применение данных методов ограничено в связи с отсутствием необходимых клинических исследований, отсутствием достаточной терапевтической эффективности для широкого применения [66].

Рецидив симптомов после начальной терапии ИКД может развиваться в 10–30% случаев и представлять серьезную клиническую проблему. Для пациента с одним или двумя предыдущими эпизодами риск дальнейших рецидивов составляет 40–65%. Рецидивы связаны с нарушением иммунного ответа на *C. difficile* и/или изменением микрофлоры толстой кишки. Рецидив ИКД может быть следствием прорастания резидентных спор, оставшихся

в толстой кишке после прекращения лечения антибиотиками, или повторного заражения из окружающей среды. Рецидивирующие эпизоды, как правило, менее тяжелые по сравнению с начальными проявлениями заболевания. Так, Z. Kassam и соавт. в исследовании сообщили о снижении доли тяжелых случаев в зависимости от количества рецидивов (47% для дебюта заболевания, 31% для первого, 25% для второго и 17% для третьего рецидива) [67].

Риск рецидива ИКД после дебюта заболевания у пациентов с ВЗК может достигать 40%, что значительно выше, чем риск у пациентов без ВЗК (20–25%). Это говорит о том, что нарушение кишечной микрофлоры при ВЗК с признаками воспаления в кишке является независимым фактором риска как дебюта, так и рецидивов ИКД. В связи с этим по поводу рецидивов ИКД у пациентов с ВЗК с целью предотвращения неблагоприятных исходов заболевания требуется агрессивное лечение: пульс-терапия ванкомицином с постепенным снижением дозировки, введение ванкомицина с последующей последовательной схемой введения рифаксимина и внутривенного иммуноглобулина. Назначение безлуксумаба пациентам с ВЗК и ИКД находится в стадии изучения [68–70].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sethi A.K., Al-Nassir W.N., Nerandzic M.M., Bobulsky G.S., Donkey C.J. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010;31(1):21–7. DOI: 10.1086/649016
- Knight D.R., Riley T.V. Genomic Delineation of Zoonotic Origins of *Clostridium difficile*. *Front Public Health.* 2019;7:164. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00164
- Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimonka A., Goldman S., Wultańska D., Garlicki A., Biesiada G. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019;38(7):1211–1221. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
- Lim S.C., Knight D.R., Riley T.V. *Clostridium difficile* and One Health. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(7):857–863. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.10.023
- Regnault H., Bourrier A., Lalande V., Nion-Larmurier I., Sokol H., Seksik P., Barbut F., Cosnes J., Beaugerie L. Prevalence and risk factors of *Clostridium difficile* infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Dig. Liver Dis.* 2014;46(12):1086–92. DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.003
- Leffler D.A., Lamont J.T. *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(16):1539–48. DOI: 10.1056/NEJMra1403772
- Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E.J. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012;67(3):742–8. DOI: 10.1093/jac/dkr508
- Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L., Kammer P.P., Orenstein R., St Sauver J.L., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(1):89–95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398
- Novack L., Kogan S., Gimpelevich L., Howell M., Borer A., Kelly C.P., Leffler D.A., Novack V. Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias. *PLoS One.* 2014;9(10):e110790. DOI: 10.1371/journal.pone.0110790
- Burke K.E., Lamont J.T. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut Liver.* 2014;8(1):1–6. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.1

11. Kochan T.J., Somers M.J., Kaiser A.M., Shoshiev M.S., Hagan A.K., Hastie J.L., Giordano N.P., Smith A.D., Schubert A.M., Carlson P.E. Jr., Hanna P.C. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathog.* 2017;13(7):e1006443. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006443
12. Austin M., Mellow M., Tierney W.M. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Am. J. Med.* 2014;127(6):479–83. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.02.017
13. Antharam V.C., Li E.C., Ishmael A., Sharma A., Mai V., Rand K.H., Wang G.P. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51(9):2884–92. DOI: 10.1128/JCM.00845-13
14. Vincent C., Stephens D.A., Loo V.G., Edens T.J., Behr M.A., Dewar K., Manges A.R. Reductions in intestinal Clostridiales precede the development of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Microbiome.* 2013;1(1):18. DOI: 10.1186/2049-2618-1-18
15. Gu S., Chen Y., Zhang X., Lu H., Lv T., Shen P., Lv L., Zheng B., Jiang X., Li L. Identification of key taxa that favor intestinal colonization of *Clostridium difficile* in an adult Chinese population. *Microbes Infect.* 2016;18(1):30–8. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.09.008
16. Zhang L., Dong D., Jiang C., Li Z., Wang X., Peng Y. Insight into alteration of gut microbiota in *Clostridium difficile* infection and asymptomatic *C. difficile* colonization. *Anaerobe.* 2015;34:1–7. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.03.008
17. Francis M.B., Allen C.A., Shrestha R., Sorg J.A. Bile acid recognition by the *Clostridium difficile* germinant receptor, CspC, is important for establishing infection. *PLoS Pathog.* 2013;9(5):e1003356. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003356
18. Buffie C.G., Bucci V., Stein R.R., McKenney P.T., Ling L., Goubourne A., No D., Liu H., Kinnebrew M., Viale A., Littmann E., van den Brink M.R., Jenq R.R., Taur Y., Sander C., Cross J.R., Toussaint N.C., Xavier J.B., Pamer E.G. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature.* 2015;517(7533):205–8. DOI: 10.1038/nature13828
19. Androga G.O., Hart J., Foster N.F., Charles A., Forbes D., Riley T.V. Infection with Toxin A-Negative, Toxin B-Negative, Binary Toxin-Positive *Clostridium difficile* in a Young Patient with Ulcerative Colitis. *J. Clin. Microbiol.* 2015;53(11):3702–4. DOI: 10.1128/JCM.01810-15
20. Brito G.A., Sullivan G.W., Ciesla W.P. Jr., Carper H.T., Mandell G.L., Guerrant R.L. *Clostridium difficile* toxin A alters in vitro-adherent neutrophil morphology and function. *J. Infect. Dis.* 2002;185(9):1297–306. DOI: 10.1086/340236
21. Pechiné S., Collignon A. Immune responses induced by *Clostridium difficile*. *Anaerobe.* 2016;41:68–78. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.04.014
22. Hughes M., Qazi T., Berg A., Weinberg J., Chen X., Kelly C.P., Farraye F.A. Host immune response to *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22(4):853–61. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000696
23. Li Y., Qian J., Queener E., Shen B. Risk factors and outcome of PCR-detected *Clostridium difficile* infection in ileal pouch patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19(2):397–403. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280fcb9
24. D’Aoust J., Battat R., Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(27):4986–5003. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4986
25. Nitzan O., Elias M., Chazan B., Raz R., Saliba W. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(43):7577–85. DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7577
26. Rao K., Higgins P.D. Epidemiology, diagnosis, and management of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22(7):1744–54. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000793
27. Ross C.L., Spinler J.K., Savidge T.C. Structural and functional changes within the gut microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2016;41:37–43. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.05.006
28. Freeman H.J. Recent developments on the role of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(18):2794–6. DOI: 10.3748/wjg.14.2794
29. Trifan A., Stanciu C., Stoica O., Girleanu I., Cojocariu C. Impact of *Clostridium difficile* infection on inflammatory bowel disease outcome: a review. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(33):11736–42. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11736
30. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthkrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H., McFarland L.V., Mellow M., Zuckerman B.S. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(4):478–98; quiz 499. DOI: 10.1038/ajg.2013.4
31. Issa M., Vijayapal A., Graham M.B., Beaulieu D.B., Otterson M.F., Lundeen S., Skaros S., Weber L.R., Komorowski R.A., Knox J.F., Emmons J., Bajaj J.S., Binion D.G. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;5(3):345–51. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.028
32. Meyer A.M., Ramzan N.N., Loftus E.V. Jr., Heigh R.I., Leighton J.A. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004;38(9):772–5. DOI: 10.1097/01.mcg.0000139057.05297.d6
33. Clayton E.M., Rea M.C., Shanahan F., Quigley E.M., Kiely B., Hill C., Ross R.P. The vexed relationship between *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104(5):1162–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.4
34. Nguyen G.C., Kaplan G.G., Harris M.L., Brant S.R. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103(6):1443–50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01780.x
35. Gianotti R.J., Moss A.C. The Use and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Refractory *Clostridium difficile* in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(11):2704–2710. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000950
36. Jabbar U., Leischner J., Kasper D., Gerber R., Sambol S.P., Parada P., Johnson S., Gerding D.N. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010;31(6):565–70. DOI: 10.1086/652772
37. Cornely O.A., Miller M.A., Louie T.J., Crook D.W., Gorbach S.L. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55(2):S154–61. DOI: 10.1093/cid/cis462
38. Bien J., Palagani V., Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2013;6(1):53–68. DOI: 10.1177/1756283X12454590
39. Navaneethan U., Venkatesh P.G., Shen B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: understanding the evolving relationship. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(39):4892–904. DOI: 10.3748/wjg.v16.i39.4892
40. Hughes M., Qazi T., Berg A., Weinberg J., Chen X., Kelly C.P., Farraye F.A. Host Immune Response to *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22(4):853–61. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000696
41. D’Aoust J., Battat R., Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(27):4986–5003. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4986
42. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., Dubberke E.R., Garey K.W., Gould C.V., Kelly C., Loo V., Shaklee Sammons J., Sandora T.J., Wilcox M.H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66(7):e1–e48. DOI: 10.1093/cid/cix1085
43. McFarland L.V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3(5):563–78. DOI: 10.2217/17460913.3.5.563
44. Jose S., Madan R. Neutrophil-mediated inflammation in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe.* 2016;41:85–90. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.04.001
45. Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Miłomunka A., Goldman S., Wultańska D., Garlicki A., Biesiada G. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019;38(7):1211–1221. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
46. Wilcox M.H., Fawley W.N., Wigglesworth N., Parnell P., Verity P., Freeman J. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 2003;54(2):109–14. DOI: 10.1016/s0195-6701(02)00400-0
47. Bartlett J.G. Detection of *Clostridium difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010;31(1):S35–7. DOI: 10.1086/655999

48. Simor A.E. Diagnosis, management, and prevention of Clostridium difficile infection in long-term care facilities: a review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;58(8):1556–64. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02958.x
49. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2002;3(4):200–232. [Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. Modern concepts of Clostridium difficile infection. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2002;3(4):200–232. (In Russian)]. DOI: 10.22328/2413-5747-2017-3-1-14-24
50. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2016;26(5). [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., Lapina T.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya E.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2016;26(5). (In Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
51. Crobach M.J., Planché T., Eckert C., Barbut F., Terveer E.M., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(4):63–81. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.03.010
52. Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;4(5):589–600. DOI: 10.1586/egh.10.55
53. Farooq P.D., Urrunaga N.H., Tang D.M., von Rosenvinge E.C. Pseudomembranous colitis. *Dis. Mon.* 2015;61(5):181–206. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.01.006
54. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of Clostridium difficile associated diseases. *Indian J. Med. Res.* 2010;131:487–99.
55. Bitton A., Buie D., Enns R., Feagan B.G., Jones J.L., Marshall J.K., Whittaker S., Griffiths A.M., Panaccione R. Canadian Association of Gastroenterology Severe Ulcerative Colitis Consensus Group. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(2):179–94; author reply 195. DOI: 10.1038/ajg.2011.386
56. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97(7):1769–75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x
57. Horton H.A., Dezfoli S., Berel D., Hirsch J., Ippoliti A., McGovern D., Kaur M., Shih D., Dubinsky M., Targan S.R., Fleshner P., Vasilias E.A., Grein J., Murthy R., Melmed G.Y. Antibiotics for treatment of clostridium difficile infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(9):5054–9. DOI: 10.1128/AAC.02606-13
58. Beniwal-Patel P., Stein D.J., Munoz-Price L.S. The Juncture Between Clostridioides difficile Infection and Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2019;69(2):366–372. DOI: 10.1093/cid/ciz061
59. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H., McFarland L.V., Mellow M., Zuckerman B.S. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(4):478–98; quiz 499. DOI: 10.1038/ajg.2013.4
60. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., Oughton M., Libman M.D., Michaud S., Bourgault A.M., Nguyen T., Frenette C., Kelly M., Vibien A., Brassard P., Fenn S., Dewar K., Hudson T.J., Horn R., René P., Monczak Y., Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(23):2442–9. DOI: 10.1056/NEJMoa051639
61. [Electronic resource].
URL: <https://www.sciencephoto.com/media/11348/view>
62. Chung H.S., Park J.S., Shin B.M. Laboratory Diagnostic Methods for Clostridioides difficile Infection: the First Systematic Review and Meta-analysis in Korea. *Ann. Lab. Med.* 2021;41(2):171–180. DOI:10.3343/alm.2021.41.2.171
63. Bartlett J.G. Bezlotoxumab — A New Agent for Clostridium difficile Infection. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(4):381–382. DOI: 10.1056/NEJMe1614726
64. Wilcox M.H., Gerding D.N., Poxton I.R., Kelly C., Nathan R., Birch T., Cornely O.A., Rahav G., Bouza E., Lee C., Jenkin G., Jensen W., Kim Y.S., Yoshida J., Gabryelski L., Pedley A., Eves K., Tipping R., Guris D., Kartsonis N., Dorr M.B. MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(4):305–317. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615
65. Ooijsaar R.E., van Beurden Y.H., Terveer E.M., Goorhuis A., Bauer M.P., Keller J.J., Mulder C.J.J., Kuijper E.J. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018;24(5):452–462. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.022
66. Peng Z., Ling L., Stratton C.W., Li C., Polage C.R., Wu B., Tang Y.W. Advances in the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infections. *Emerg. Microbes Infect.* 2018;7(1):15. DOI: 10.1038/s41426-017-0019-4
67. Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y., Hunt R.H. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(4):500–8. DOI: 10.1038/ajg.2013.59
68. Liubakka A., Vaughn B.P. Clostridium difficile Infection and Fecal Microbiota Transplant. *AACN Adv. Crit. Care.* 2016;27(3):324–337. DOI: 10.4037/aacnacc2016703
69. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V., Khanna S., Furuya-Kanamori L., Abuzeid N., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L., Augustin G., Bala M., Ben-Ishay O., Biffi W.L., Brecher S.M., Camacho-Ortiz A., Caínzos M.A., Moore E.E., Cherry-Bukowiec J.R., Clanton J., Cocolini F., Cocuz M.E., Coimbra R., Cortese F., Cui Y., Czepiel J., Demetrasvili Z., Di Carlo I., Di Saverio S., Dumitru I.M., Eckmann C., Eiland E.H., Forrester J.D., Fraga G.P., Frossard J.L., Fry D.E., Galeiras R., Ghannam W., Gomes C.A., Griffiths E.A., Guirao X., Ahmed M.H., Herzog T., Kim J.I., Iqbal T., Isik A., Itani K.M.F., Labricciosa F.M., Lee Y.Y., Juang P., Karamarkovic A., Kim P.K., Kluger Y., Leppaniemi A., Lohsiriwat V., Machain G.M., Marwah S., Mazuski J.E., Metan G., Moore E.E., Moore F.A., Ordoñez C.A., Pagan L., Petrosillo N., Portela F., Rasa K., Rems M., Sakakushev B.E., Segovia-Lohse H., Sganga G., Shelat V.G., Spigaglia P., Tattevin P., Tranà C., Urbánek L., Ulrych J., Viale P., Baiocchi G.L., Catena F. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. *World J. Emerg. Surg.* 2019;14:8. DOI: 10.1186/s13017-019-0228-3
70. Khanna S., Shin A., Kelly C.P. Management of Clostridium difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15(2):166–174. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.024

Поступила 28.04.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Пургина Даниэла Сергеевна (Purgina Daniela S.) — врач-гастроэнтеролог, диетолог «Лахта Клиника», Санкт-Петербург
Лялина Людмила Владимировна (Lyalina Lyudmila V.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург
Рассохин Вадим Владимирович (Rassokhin Vadim V.) — д-р мед. наук, профессор кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Фомин В.В.⁴, Кудайбергенова И.О.², Юсупов Ф.А.⁵

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСФОРМАЦИИ ОСТРОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК В ХРОНИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, 720040, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, 720020, Бишкек, Кыргызстан

³ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», 720000, Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, 723500, Ош, Кыргызстан

Острое поражение почек (ОПП) является опасным для жизни состоянием. Вследствие значительной распространенности, повышенного риска осложнений, высокой смертности и высоких медицинских затрат ОПП стало глобальной проблемой для здравоохранения. Первоначально исследователи полагали, что почки обладают высокой способностью к регенерации и восстановлению, но исследования, проведенные за последние 20 лет, показали, что почки при ОПП во многих случаях становятся неспособными к восстановлению. Даже когда уровень креатинина в сыворотке возвращается к исходному уровню, структурные повреждения почек сохраняются в течение длительного времени, что приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП). Механизм перехода ОПП в ХБП до конца не выяснен. Важную роль в этом процессе в качестве регуляторов экспрессии генов могут играть эпигенетические изменения, такие как модификация гистонов, метилирование ДНК и некодирующие РНК. Эпигенетические модификации индуцируются гипоксией, что способствует экспрессии генов, связанных с факторами воспаления, и секреции коллагена. В данном обзоре подробно рассматривается роль эпигенетических модификаций в прогрессировании ОПП и трансформации в ХБП, диагностическая ценность биомаркеров эпигенетических модификаций для прогнозирования хронического исхода ОПП, а также потенциальная роль воздействия на эпигенетические модификации с целью ингибирования перехода ОПП в ХБП и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: острое поражение почек; хроническая болезнь почек; эпигенетические изменения; модификация гистонов; метилирование ДНК; некодирующие РНК; биомаркеры; эпигенетическая терапия.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Роль эпигенетической модификации и возможности эпигенетической терапии при трансформации острого поражения почек в хроническую болезнь почек. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):357–363. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-357-363>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Aitbaev K.A.¹, Murkamilov I.T.^{2,3}, Fomin V.V.⁴, Kudaibergenova I.O.², Yusupov F.A.⁵

THE ROLE OF EPIGENETIC MODIFICATION AND THE POSSIBILITY OF EPIGENETIC THERAPY IN THE TRANSITION OF ACUTE KIDNEY INJURY TO CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 720040, Bishkek, Kyrgyzstan

²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, 720000, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

⁵Osh State University, 723500, Osh, Kyrgyzstan

Acute kidney injury (AKI) is a clinically common and life-threatening disease. AKI has become a global problem for human health due to its high prevalence, increased risk of complications, high mortality and high medical costs. Initially, researchers believed that the kidneys had an effective ability to regenerate and recover, but studies over the past 20 years have shown that it's rarely true when we speak about the damage caused by AKI. Even when serum creatinine levels return to baseline, structural damage to the kidneys persists for a long time, leading to the development of chronic kidney disease (CKD). The mechanism for the transition of AKI to CKD has not been fully established. Epigenetic changes, such as histone modification, DNA methylation, and noncoding RNAs, can play an important role in this process as regulators of gene expression. Epigenetic modifications are induced by hypoxia, which promotes the gene expression associated with inflammatory factors and collagen secretion. This review discusses in detail the role of epigenetic modifications in the progression of AKI to CKD, the diagnostic value of biomarkers of epigenetic modifications in the chronic outcome of AKI, and the potential role of influencing epigenetic modifications that inhibit the transition of AKI to CKD and improve disease prognosis.

Key words: acute kidney injury; chronic kidney disease; epigenetic changes; histone modification; DNA methylation; noncoding RNA; biomarkers; epigenetic therapy.

For citations: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A. The role of epigenetic modification and the possibility of epigenetic therapy in the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(7–8):357–363. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-357-363>

For correspondence: Ilhom T. Murkamilov — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Острое поражение почек (ОПП) представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения и характеризуется высокими заболеваемостью, смертностью и медицинскими затратами [1]. Ежегодно в мире около 13,3 млн человек страдают ОПП, что приводит к 2 млн смертей [2, 3]. В прошлом считалось, что ОПП — преходящее состояние, которое не оставляет после себя никаких «рубцов» в будущем. Однако недавние исследования показывают, что у 20–50% выживших после ОПП развивается хроническая болезнь почек (ХБП) [4]. У пациентов с ОПП может развиваться ХБП или даже ее терминальная стадия несмотря на то, что функция почек частично или полностью восстановилась [4–9]. Риск развития ХБП у пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП выше примерно в 8 раз, а терминальной стадии почечной недостаточности — в 3 раза [10]. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что ОПП является доказанным предиктором развития ХБП, включая терминальную стадию поражения почек [11, 12].

ОПП может быть вызвано ишемически-реперфузионным повреждением, нефротоксичностью и обструкцией мочевыводящих путей. Механизм перехода ОПП в ХБП до конца не ясен и, как полагают, может быть связан с эпигенетической модификацией, гипоксией, хроническим воспалением, остановкой клеточного цикла, митохондриальной дисфункцией, старением и активацией ренин-ангиотензиновой системы [13–17]. Тяжелое повреждение тканей, вызванное ОПП, приводит в конечном итоге к почечной гипоксии, последующему асептическому воспалению и неадекватному восстановлению. Другими словами, несмотря на множество причин, вызвавших ОПП, переход ОПП в ХБП индуцируется в основном гипоксией вследствие предшествующей травмы [13, 14, 16]. Гипоксия является предпосылкой для развития эпигенетической модификации, хронического воспаления, апоптоза и других биологических процессов [18, 19]. Эпигенетические модификационные изменения, инициированные гипоксией, также известны под названием «гипоксическая память» [19].

За последние несколько десятилетий большое количество исследований подтвердило, что эпигенетические модификации (такие как метилирование ДНК и модификации гистонов) играют важную роль в возникновении и развитии заболеваний почек, а использование их в клинической практике в качестве мишеней для терапии ХБП дало весьма хорошие результаты. В данной статье подробно изложены роль эпигенетических модификаций в инициировании перехода ОПП в ХБП, диагностическая ценность эпигенетических биомаркеров в прогнозировании исходов ОПП, а также возможности эпигенетической терапии с целью торможения процесса перехода ОПП в ХБП.

Эпигеномика

Эпигенетика — новая дисциплина, получившая развитие в последние десятилетия и изучающая в основном роль обратимых и наследуемых изменений функции генов в регуляции экспрессии генов, наследования призна-

ков и возникновения заболеваний при отсутствии каких-либо изменений в последовательности ядерной ДНК [20]. Как известно, все клетки тела имеют одинаковую информацию о ДНК, но разные органы экспрессируют разные гены, что является результатом эпигенетической регуляции. В частности, эпигенетическая модификация относится к наследуемым изменениям активности генов, независимым от изменений нуклеотидной последовательности, и включает метилирование ДНК, модификацию гистонов, хромосомное ремоделирование, транскрипцию генов и изменения активности трансляции, опосредованные РНК и ее модификациями [21, 22]. Текущие исследования показали, что на развитие эпигенетической модификации существенное влияние оказывают изменения внутренней и внешней среды клетки. В свою очередь, эпигенетическая модификация играет важную регулируемую роль в межпоколенческом наследовании приобретенных признаков, определении судьбы стволовых клеток и развитии рака [23]. Изменения в эпигеноме могут также способствовать прогрессированию основного заболевания.

Механизм эпигенетических изменений при переходе от ОПП к ХБП

Важнейшим патологическим проявлением перехода ОПП в ХБП является гипоксия вследствие редуцирования перитубулярных капилляров и, как следствие, апоптоза эпителиальных клеток почечных канальцев. Гипоксия играет исключительно важную роль в трансформации ОПП в ХБП и является основным распространенным путем, опосредующим переход от ОПП в ХБП [18, 19]. В случае незначительного или кратковременного повреждения почек для восстановления почечной функции необходима адаптивная репарация, например пролиферация выживших эпителиальных клеток почечных канальцев вместо апоптотических эпителиальных клеток. Однако тяжелое или стойкое повреждение приводит к неадекватному восстановлению, то есть к асептическому воспалению и фиброзу [14]. После повреждения почек гипоксия вызывает воспаление и фиброз почек, что приводит к уменьшению перитубулярных капилляров, снижению эффективности диффузии кислорода, усугублению гипоксии, усилению апоптоза эпителиальных клеток почечных канальцев и, наконец, возникновению ХБП [24]. Так, было показано, что эпителиальные клетки почечных канальцев быстро, всего лишь через 3–7 дней после почечного ишемически-реперфузионного повреждения, экспрессируют индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1, hypoxia inducible factor 1), чтобы опосредовать последующие эпигенетические модификации [25]. HIF-1 состоит из α - и β -единиц, которые связываются с элементами ответа на гипоксию в регуляторной области генов-мишеней, чтобы регулировать их экспрессию в условиях гипоксии. Эпигенетические изменения, вызванные гипоксией, сохраняются в клетках и имеют долговременный эффект, известный как «память о гипоксии». Эти изменения, в том числе метилирование ДНК, модификация гистонов, ремоделирование хроматина и изменения уровня некодирующей РНК, могут вызы-

вать переход от ОПП к ХБП спустя долгое время после выздоровления от ОПП. Эпигенетические изменения, индуцированные гипоксией, способствуют экспрессии генов воспаления и фиброза, таких как хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, transforming growth factor $\beta 1$) и коллаген III типа [19, 25].

Роль и механизм эпигенетической модификации при переходе от ОПП к ХБП

Модификация гистонов и ремоделирование хроматина. Основными химическими компонентами хроматина являются ДНК и гистоны. Гистоны — это белки, богатые аргинином и лизином, которые содержат 5 компонентов: H1, H2A, H2B, H3 и H4. На аминоконце гистонов могут происходить различные посттрансляционные ковалентные модификации, включающие в основном метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, SUMO и т.д. [26]. Ацетилирование и деацетилирование катализируются гистоновой ацетилтрансферазой (HAT, histone acetyltransferase) и гистоновой деацетилазой (HDAC, histone deacetylase) соответственно [22]. Модификации гистонов и ремоделирование хроматина связаны в первую очередь с экспрессией воспалительных и фиброзных генов и поэтому могут инициировать активацию этих генов [27].

Метилирование гистонов. В настоящее время данные по анализу метилирования гистонов при заболеваниях почек представлены лишь несколькими специфическими метилированиями гистонов. Так, при односторонней обструкции мочеточников (UUO, unilateral ureteral obstruction) в фиброзных почках экспериментальных животных и почках человека с ХБП были значительно усилены как триметилирование гистона 3 лизина 27 (H3K27me3), так и триметилирование гистона 3 лизина 4 (H3K4me3), которые были тесно связаны с фиброзным процессом [28, 29]. После начала ишемически-реперфузионного повреждения повышенное метилирование H3K4me3 было тесно связано с усиленной экспрессией как генов, ассоциированных с воспалением (TNF- α , tumor necrosis factor alpha), фиброзом (TGF- $\beta 1$, transforming growth factor beta 1, type III collagen), так и генов, регулирующих уровень холестерина (HMGRC, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), что в конечном итоге способствовало постепенному переходу ОПП в ХБП [30–33]. Процесс метилирования вышеуказанных гистонов катализируется их специфическими гистоновыми метилтрансферазами: EZH2 — для H3K27me3 и H3K9me3, и SET7/9 — для H3K4me3 соответственно. После возникновения ОПП они индуцируют соответствующее специфическое метилирование гистонов и способствуют почечному фиброзу. Воспаление или фиброз почек значительно уменьшались после блокады указанных гистоновых метилтрансфераз (EZH2 и SET7/9) их специфическими ингибиторами 3-DZNep и синефунгином соответственно [34–37]. Лизин-специфическая деметилаза KDM3A индуцируется HIF-1 в условиях гипоксии и рекрутируется в сайт пе-

реносчика глюкозы 3, чтобы деметилировать лизин 9 гистона 3, максимизируя индуцирующий гипоксию эффект переносчика глюкозы 3 и участвуя в формировании «гипоксической памяти» [38].

Ацетилирование гистонов. Ацетилирование гистонов широко изучалось при ОПП и почечном фиброзе. После ишемического повреждения уровень ацетилирования гистонов в целом снижался и начинал восстанавливаться через 24 ч после реперфузии, что было связано со снижением активности HAT при гипоксии и снижением активности HDAC после реперфузии [39]. Однако при прогрессировании почечного фиброза после реперфузии уровень ацетилирования H3 был значительно выше исходного значения, что сопровождалось усилением экспрессии генов воспаления и фиброза [39]. Через 3 нед. после ишемически-реперфузионного повреждения отмечалось значительное усиление ацетилирования остатка лизина 9 гистона 3, а также увеличение экспрессии MCP-1, TGF- $\beta 1$ и коллагена [40]. В результате совокупного действия ацетилированного остатка лизина 9 гистона 3 и H3K4me3 происходит стимулирование выработки и активации холестерина, а также фактора транскрипции 3, чтобы защитить почку и, в определенной степени, смягчить почечное повреждение [41]. В качестве ферментов каталитического ацетилирования и деацетилирования HAT и HDAC действуют на свои специфические гистоны и играют важную роль в переходе от ОПП к ХБП [42]. Вследствие больших молекулярных размеров они легко обнаруживаются и тем самым имеют больше шансов для быстрого внедрения в клиническую практику; ожидается, что в будущем они могут стать привлекательной терапевтической мишенью.

Ингибитор HAT куркумин ослаблял почечный окислительный стресс и содействовал восстановлению почечной функции, что свидетельствовало о способствующей роли HAT в повреждении почек [43]. HDAC в основном вызывает воспаление почек и фиброз и подразделяется на 4 категории (I, II, III и IV) [42]. Помимо этого, данный фермент ингибирует также активирующий фактор транскрипции 3, вызывает агрегацию хроматина и в некоторой степени ингибирует транскрипцию воспалительных генов, таких как IL-6 и P-селектин, хотя этих действий оказывается явно недостаточно для устранения повреждения [44]. Сообщалось, что ингибиторы HDAC, такие как трихостатин А (TSA, trichostatin A), фенилтиобутановая кислота (PTBA, phenylthiobutanoic acids) и ее аналоги UPHD 25 и 186, способствуют восстановлению функции почек и уменьшают фиброз после ОПП. Так, TSA снижал индуцированную тромбоцитарным фактором роста пролиферацию фибробластов после ишемически-реперфузионного повреждения [45]. PTBA как низкомолекулярный ингибитор HDAC способствовала восстановлению почек после ОПП у рыбок данио и мышей, индуцируя пролиферацию эпителиальных клеток почечных канальцев и уменьшая почечный фиброз [46]. Метилвый эфир PTBA UPHD 25 как аналог PTBA ингибировал переход от ОПП к ХБП за счет увеличения экспрессии генов почечных клеток-предшественников,

усиления дедифференцировки эпителиальных клеток почечных канальцев, снижения экспрессии молекулы повреждения почек 1 и уменьшения количества инфильтрирующих макрофагов [47]. Ингибитор гистоновой деацетилазы FR276457 защищал от УУО-индуцированного почечного интерстициального фиброза, предотвращая секрецию MCP-1 [48]. Вальпроевая кислота, ингибитор HDAC класса I, предотвращала переход от ОПП к ХБП за счет уменьшения воспалительной клеточной инфильтрации и провоспалительных цитокинов [49]. Недавно опубликованные результаты исследования показали, что предварительное лечение ингибитором HDAC MS-275 улучшает функцию почек, уменьшая выраженность воспалительного процесса и выработку активных форм кислорода у мышей с ОПП [50]. Введение MS-275 ингибировало также все УУО-индуцированные фиброзные реакции и подавляло продукцию TGF- β 1 [51]. Такой же эффект MS-275 наблюдался и в модели ишемически-реперфузионного повреждения [45]. Сообщалось, что TMP195 и MC1568, селективные ингибиторы HDAC класса IIa, обладают мощным ренопротекторным эффектом в модели LPS и УУО-индуцированного ОПП у мышей соответственно [52, 53]. HDAC3-селективный ингибитор RGFP966 вызывал дерепрессию Klotho и смягчал почечные фиброзные повреждения у мышей как с нефропатией УУО, так и с аристолохической нефропатией [54]. Было обнаружено, что риколиностат (ACY-1215) смягчает почечный фиброз при УУО-индуцированном повреждении почек [55].

Метилирование/деметилирование ДНК

Метилирование ДНК происходит в основном в цитозине CpG-островков, где пятый атом углерода цитозина метилируется ДНК-метилтрансферазами с образованием 5-метилцитозина [56]. Метилирование ДНК является одной из наиболее специфически охарактеризованных эпигенетических модификаций, которые могут непосредственно предотвращать связывание факторов транскрипции с промоторами и вызывать молчание генов.

Деметилирование ДНК осуществляется деметилтрансферазой или за счет окисления из 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин транслокационным белком 10/11 [57]. Клинические данные свидетельствуют о том, что гиперметилирование таких генов, как Klotho, эритропоэтин и Ras-ГТФаза-активирующий белок 1 (RASAL1, Ras GTPase activating-like protein 1), участвует в патогенезе ХБП после ОПП и может играть роль в развитии фиброза [58, 59]. Ингибиторы DNMTs (DNA methyltransferases), такие как 5-азацитидин, 5-аза-2-дезоксцитидин и антигипертензивный гидралазин, замедляют переход от ОПП к ХБП за счет снижения уровня метилирования вышеуказанных генов и усиления их экспрессии [60]. Метилирование гена RASAL1 способствует развитию ХБП после ОПП. Этот ген ингибирует активность фибробластов, но его экспрессия подавляется после метилирования, которое может активировать фибробласты, что приводит к увеличению секреции TGF- β и коллагена I типа и усугублению интерстициального

фиброза. По сравнению с мышами со сверхэкспрессией RASAL1 фиброз был более тяжелым у мышей с делецией RASAL1 [61]. Лечение деметилированием может эффективно восстановить его экспрессию, что отсрочит переход от ОПП к ХБП. Метилирование RASAL1 в основном опосредует развитие фиброза после ишемически-реперфузионного повреждения. Метилирование RASAL1 не наблюдалось у мышей с легким и обратимым повреждением, тогда как уровень метилирования RASAL1 положительно коррелировал с почечным интерстициальным фиброзом у мышей с тяжелым и необратимым повреждением. Низкая доза гидралазина ингибировала активность фибробластов, индуцируя деметилирование RASAL1 и подавляя тем самым почечный фиброз после ишемии/реперфузии; ожидается, что гидралазин в будущем может стать терапевтическим средством для ингибирования процесса перехода от ОПП к ХБП [62].

Токсическое поражение почек также является важным фактором в развитии ОПП и прогрессировании ОПП до ХБП. У мышей с повреждением почек, вызванным цисплатином, К. Тiкоо и соавт. [63] обнаружили, что комбинация 5-азацитидина с цисплатином приводит к заметному снижению нефротоксичности за счет ингибирования экспрессии металлотионеина, индуцированного цисплатином. Y.T. Chang и соавт. [64] продемонстрировали, что нетоксичные дозы 5-азацитидина восстанавливают выработку эритропоэтина и уменьшают анемию при почечном фиброзе у мышей УУО. S. Yin и соавт. [65] показали, что 5-аза-2-дезоксцитидин отменяет индуцированную УУО супрессию Klotho и гиперметилирование промотора, ослабляя тем самым экспрессию профибротического белка и почечный фиброз.

Некодирующие РНК

Некодирующие РНК, главным образом микроРНК (microRNA, miR), также играют роль в патогенезе фиброза почек [66]. MiRs представляют собой короткие молекулы РНК длиной около 21–23 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию других генов и ингибируют посттранскрипционную экспрессию генов путем связывания с мРНК-мишенью [67]. MiRs участвуют в регуляции различных физиологических процессов (пролиферации клеток, апоптоза, развития клеточного цикла, дифференцировки и воспаления), в том числе в развитии почек, гомеостазе и наиболее изучены в связи с различными заболеваниями. MiRs связываются с генами-мишенями, чтобы регулировать воспалительный ответ, апоптоз и клеточный цикл на стадии повреждения и репарации после ОПП, и играют соответствующую роль в переходе к ХБП. Например, miR-27a-3p, miR-205, miR-17-5p, miR-126 и miR-688 могут ингибировать превращение ОПП в ХБП за счет улучшения функции почек, уменьшения фиброза и воспалительной реакции [68–71]. Так, miR-27a-3p ингибирует повреждение почек и способствует их восстановлению. MiR-205 обеспечивает защитный эффект путем ингибирования пролингидроксилазы 1 и снижения внутриклеточных активных форм кислорода. Активация miR-17-5p играет роль в предотвращении ухудше-

ния ОПП путем ингибирования апоптоза или воспалительной реакции. miR-126 способствует восстановлению после ишемически-реперфузионного повреждения почки путем усиления регенерации перитубулярных капилляров. miR-688 индуцируется HIF-1 и защищает функцию почек, поддерживая митохондриальную динамику в эпителиальных клетках почечных канальцев. Напротив, miR-24, miR-494, miR-150, miR-181a и miR-687 могут способствовать процессу перехода ОПП в ХБП [72–76]. В то же время miR-21 представляет собой «палку о двух концах»: при легкой активации она ингибирует фиброз и воспалительную реакцию, а при устойчивой активации — способствует тубулоинтерстициальному фиброзу после ОПП [77]. Повышенная экспрессия miR-687 и miR-181a способствует апоптозу и повреждению почек путем ингибирования гомолога фосфатазы и тензина (PTEN, phosphatase and tensin homolog). Недавно также было показано, что активация miR-382 способствует фиброзу почек, вторичному по отношению к повреждению почек, вызванному аристолоховой кислотой, через сигнальный путь PTEN [78]. Повышенная экспрессия miR-24 может медирировать развитие ХБП, индуцируя апоптоз в капиллярных эндотелиальных клетках и эпителиальных клетках почечных канальцев. Также сообщалось, что miR-494 (стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход тубулярных эпителиальных клеток) и miR-150 (индуцирует воспалительную реакцию и мезенхимальный апоптоз) способствуют конверсии ОПП в ХБП.

Таргетная терапия при переходе от ОПП к ХБП

Ингибирование процесса перехода ОПП в ХБП является важным средством улучшения прогноза ОПП. Эпигенетическая модификация играет ключевую роль в патогенезе заболевания, и в этой связи целенаправленное вмешательство по ее коррекции может напрямую блокировать возникновение или прогрессирование заболевания. Использование таргетных интервенционных препаратов для лечения ОПП и предотвращения возникновения ХБП является одним из перспективных направлений будущих исследований. Ингибиторы DNMTs, такие как 5-азациитидин, 5-аза-2'-дезоксцитидин и гидралазин в низких дозах, могут эффективно ингибировать прогрессирование почечного интерстициального фиброза после ишемически-реперфузионного повреждения почек [60, 62, 64]. Сообщалось, что ингибиторы HDAC, такие как TSA, РТВА и их аналоги UPHD 25 и 186, уменьшают повреждение почек, способствуют восстановлению почечной функции, смягчают фиброз и задерживают переход от ОПП к ХБП в моделях ОПП у мышей [45–47]. В будущем ингибиторы HDAC могут быть рассмотрены для лечения ОПП и блокирования хронических исходов после ОПП. Ингибирование гистонметилтрансферазы EZH2 также может стать новой мишенью для торможения почечного фиброза. Как уже указывалось выше, некодирующие РНК могут стимулировать или ингибировать переход от ОПП к ХБП. Следовательно, путем активации микроРНК, например, таких как miR-687 и miR-27a-3p, которые ингибируют переход от ОПП к ХБП,

или подавления экспрессии miR-24, miR-494, и miR-150, способствующих развитию фиброза после ОПП, можно эпигенетически напрямую влиять на прогрессирование заболевания. Одним словом, ожидается, что целенаправленное воздействие на эпигенетические факторы станет новым подходом к целевому торможению перехода от ОПП к ХБП и улучшению прогноза ОПП, однако необходимы постоянные усилия для его успешного внедрения в клиническую практику.

Заключение и будущие перспективы

Неоспоримым фактом является то, что ОПП имеет тенденцию перехода в ХБП. В связи с этим все пациенты с ОПП (независимо от частичного или полного восстановления функции почек) должны быть осмотрены после выписки, а прогрессирование ОПП с трансформацией в ХБП — своевременно диагностировано и проконтролировано, чтобы в зависимости от степени прогрессирования можно было принять соответствующие меры. Основной задачей является получение надежных биомаркеров для клинического мониторинга изменений заболевания при переходе от ОПП к ХБП. Эпигенетическая модификация играет роль в возникновении и прогрессировании ОПП в ХБП. Кроме того, молекулы эпигенетической модификации достаточно стабильны как в жидких, так и в тканевых образцах, обычно используемых в клинической практике. Поэтому эпигенетические модификации являются надежными маркерами для клинического мониторинга изменений заболевания при переходе от ОПП к ХБП. Помимо высокой стабильности, они характеризуются простой и надежной техникой обнаружения, а также широким спектром источников для получения образцов (кровь, моча, слюна и ткани). По сравнению с традиционным гистологическим исследованием биоптата неинвазивные диагностические или прогностические некодирующие микроРНК могут уменьшить дискомфорт пациента, риск осложнений, вариабельность интерпретации гистопатологии и высокие затраты. Следовательно, некодирующие микроРНК потенциально могут предоставить жизненно важную диагностическую и прогностическую информацию и помочь предсказать ответ на лечение в некоторых клинических условиях. Кроме того, эпигенетические изменения являются обратимыми по сравнению с генетическими факторами, что облегчает достижение целенаправленных вмешательств и является перспективным в качестве лечения для отсрочки заболевания. Таким образом, помимо объяснения механизма возникновения и развития заболеваний, эпигенетика все чаще используется на клиническом уровне. В этой связи эпигенетическая модификация как одна из важных модификаций при переходе от ОПП к ХБП имеет большую потенциальную клиническую ценность и исследовательские перспективы как в качестве биомаркера для прогнозирования поражений, так и в качестве терапевтического инструмента для целенаправленного вмешательства. В будущем необходимы дополнительные исследования как в области эпигенетики, так и в области разработок лекарственных средств,

чтобы обеспечить надежные диагностические маркеры и новые терапевтические мишени для вмешательства с целью замедления или отмены прогрессирования ОПП в ХБП путем изменения эпигенетики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Büttner S., Stadler A., Mayer C., Patyna S., Betz C., Senft C. et al. Incidence, risk factors, and outcome of acute kidney injury in neurocritical care. *J. Intensive Care Med.* 2020;35(4):338–46.
- Lewington A.J., Cerdá J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84(3):457–67.
- Mehta R.L., Cerdá J., Burdman E.A., Tonelli M., García-García G., Jha V. et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet.* 2015;385(9987):2616–43.
- Kurzhaagen J.T., Dellepiane S., Cantaluppi V., Rabb H. AKI: an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. *J. Nephrol.* 2020;33(6):1171–87.
- Chawla L.S., Bellomo R., Bihorac A., Goldstein S.L., Siew E.D., Bagshaw S.M. et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13(4):241–57.
- Hannan M., Ansari S., Meza N., Anderson A.H., Srivastava A., Waiakar S. et al. Risk factors for CKD progression: overview of findings from the CRIC study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;16(4):648–59.
- Jiang M., Bai M., Lei J., Xie Y., Xu S., Jia Z. et al. Mitochondrial dysfunction and the AKI to CKD transition. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020;319(6):F1105–16.
- Li C., Shen Y., Huang L., Liu C., Wang J. Senolytic therapy ameliorates renal fibrosis postacute kidney injury by alleviating renal senescence. *Faseb J.* 2021;35(1):e21229.
- Wen Y., Parikh C.R. The aftermath of AKI: recurrent AKI, acute kidney disease, and CKD progression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;32(1):2–4.
- Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442–8.
- Рей С.И., Бердников Г.А., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2020;5:63–69. [Rey S.I., Berdnikov G.A., Vasina N.V. Acute renal injury 2020: epidemiology, diagnostic criteria, indications, timing of initiation and modality of renal replacement therapy. *Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;5:63–69. (In Russian)].
- Рей С.И., Васина Н.В., Марченкова Л.В., Котенко О.Н. Принципы организации заместительной почечной терапии в неотложной медицине Департамента здравоохранения города Москвы 2017. *Медицинский алфавит.* 2018;2(18–355):5–11. [Rey S.I., Vasina N.V., Marchenkova L.V., Kotenko O.N. Principles of organization of renal replacement therapy in emergency medicine of the Department of Health of the City of Moscow 2017. *Medical Alphabet.* 2018;2(18–355):5–11. (In Russian)].
- Fiorentino M., Grandaliano G., Gesualdo L., Castellano G. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition. *Contrib. Nephrol.* 2018;193:45–54.
- Guzzi F., Cirillo L., Roperto R.M., Romagnani P., Lazzeri E. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(19):4941.
- Ogbadu J., Singh G., Aggarwal D. Factors affecting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease: potential mechanisms and future perspectives. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;865:172711.
- Ullah M.M., Basile D.P. Role of renal hypoxia in the progression from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2019;39(6):567–80.
- de Valle Duraes F., Lafont A., Beibel M., Martin K., Darribat K., Cuttat R. et al. Immune cell landscaping reveals a protective role for regulatory T cells during kidney injury and fibrosis. *JCI Insight.* 2020;5(3):e130651.
- Tanaka S., Tanaka T., Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014;307(11):F1187–95.
- Tanaka T. Epigenetic changes mediating transition to chronic kidney disease: hypoxic memory. *Acta Physiol.* 2018;222(4):e13023.
- Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P.A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature.* 2004;429(6990):457–63.
- Kelsey G., Stegle O., Reik W. Single-cell epigenomics: recording the past and predicting the future. *Science.* 2017;358(6359):69–75.
- Feinberg A.P. The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(14):1323–34.
- Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nat. Rev. Genet.* 2018;19(2):81–92.
- Guo C., Dong G., Liang X., Dong Z. Epigenetic regulation in AKI and kidney repair: mechanisms and therapeutic implications. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019;15(4):220–39.
- Shu S., Wang Y., Zheng M., Liu Z., Cai J., Tang C. et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair. *Cells.* 2019;8(3):207.
- Zhang Y., Sun Z., Jia J., Du T., Zhang N., Tang Y. et al. Overview of histone modification. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1283:1–16.
- Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol.* 2010;28(10):1057–68.
- Zhou X., Zang X., Ponnusamy M., Masucci M.V., Tolbert E., Gong R. et al. Enhancer of zeste homolog 2 inhibition attenuates renal fibrosis by maintaining Smad7 and phosphatase and tensin homolog expression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;27(7):2092–108.
- Hewitson T.D., Holt S.G., Tan S.J., Wigg B., Samuel C.S., Smith E.R. Epigenetic modifications to H3K9 in renal tubulointerstitial cells after unilateral ureteric obstruction and TGF- β 1 stimulation. *Front. Pharmacol.* 2017;8:307.
- Naito M., Bomsztyk K., Zager R.A. Endotoxin mediates recruitment of RNA polymerase II to target genes in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(7):1321–30.
- Naito M., Bomsztyk K., Zager R.A. Renal ischemia-induced cholesterol loading: transcription factor recruitment and chromatin remodeling along the HMG CoA reductase gene. *Am. J. Pathol.* 2009;174(1):54–62.
- Zager R.A., Johnson A.C. Renal ischemia-reperfusion injury upregulates histone-modifying enzyme systems and alters histone expression at proinflammatory/profibrotic genes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009;296(5):F1032–41.
- Johnson A.C., Ware L.B., Himmelfarb J., Zager R.A. HMG-CoA reductase activation and urinary pellet cholesterol elevations in acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(9):2108–13.
- Sasaki K., Doi S., Nakashima A., Irifuku T., Yamada K., Kokoroshi K. et al. Inhibition of SET domain-containing lysine methyltransferase 7/9 ameliorates renal fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;27(1):203–15.
- Fontecha-Barriso M., Martín-Sánchez D., Ruiz-Andrés O., Poveda J., Sánchez-Niño M.D., Valiño-Rivas L. et al. Targeting epigenetic DNA and histone modifications to treat kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018;33(11):1875–86.
- Liang H., Huang Q., Liao M.J., Xu F., Zhang T., He J. et al. EZH2 plays a crucial role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by regulating p38 signaling. *Inflamm. Res.* 2019;68(4):325–36.
- Yu C., Zhuang S. Histone methyltransferases as therapeutic targets for kidney diseases. *Front Pharmacol.* 2019;10:1393.
- Mimura I., Nangaku M., Kanki Y., Tsutsumi S., Inoue T., Kohro T. et al. Dynamic change of chromatin conformation in response to hypoxia enhances the expression of GLUT3 (SLC2A3) by cooperative interaction of hypoxia-inducible factor 1 and KDM3A. *Mol. Cell Biol.* 2012;32(15):3018–32.
- Marumo T., Hishikawa K., Yoshikawa M., Fujita T. Epigenetic regulation of BMP7 in the regenerative response to ischemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(7):1311–20.
- Zager R.A., Johnson A.C., Becker K. Acute unilateral ischemic renal injury induces progressive renal inflammation, lipid accumulation, histone modification, and “end-stage” kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011;301(6):F1334–45.
- Tang J., Zhuang S. Histone acetylation and DNA methylation in ischemia/reperfusion injury. *Clin. Sci.* 2019;133(4):597–609.
- Hyndman K.A. Histone deacetylases in kidney physiology and acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2020;40(2):138–47.
- Hassan F.U., Rehman M.S., Khan M.S., Ali M.A., Javed A., Nawaz A. et al. Curcumin as an alternative epigenetic modulator: mechanism of action and potential effects. *Front Genet.* 2019;10:514.

44. Li H.F., Cheng C.F., Liao W.J., Lin H., Yang R.B. ATF3-mediated epigenetic regulation protects against acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21(6):1003–13.
45. Levine M.H., Wang Z., Bhatti T.R., Wang Y., Aufhauser D.D., McNeal S. et al. Class-specific histone/protein deacetylase inhibition protects against renal ischemia reperfusion injury and fibrosis formation. *Am. J. Transplant.* 2015;15(4):965–73.
46. Novitskaya T., McDermott L., Zhang K.X., Chiba T., Pauksakon P., Hukriede N.A. et al. A PTBA small molecule enhances recovery and reduces postinjury fibrosis after aristolochic acid-induced kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014;306(5):F496–504.
47. Skrypnik N.I., Sanker S., Skvarca L.B., Novitskaya T., Woods C., Chiba T. et al. Delayed treatment with PTBA analogs reduces postinjury renal fibrosis after kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2016;310(8):F705–16.
48. Kinugasa F., Noto T., Matsuoka H., Urano Y., Sudo Y., Takakura S. et al. Prevention of renal interstitial fibrosis via histone deacetylase inhibition in rats with unilateral ureteral obstruction. *Transpl. Immunol.* 2010;23(1–2):18–23.
49. Costalonga E.C., Silva F.M., Noronha I.L. Valproic acid prevents renal dysfunction and inflammation in the ischemia-reperfusion injury model. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:5985903.
50. Zhang H., Zhang W., Jiao F., Li X., Zhang H., Wang L. et al. The nephroprotective effect of MS-275 on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute kidney injury by inhibiting reactive oxygen species (ROS)-oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:2620–30.
51. Liu N., He S., Ma L., Ponnusamy M., Tang J., Tolbert E. et al. Blocking the class I histone deacetylase ameliorates renal fibrosis and inhibits renal fibroblast activation via modulating TGF-beta and EGFR signaling. *PLoS One.* 2013;8(1):e54001.
52. Xiong C., Guan Y., Zhou X., Liu L., Zhuang M.A., Zhang W. et al. Selective inhibition of class IIa histone deacetylases alleviates renal fibrosis. *Faseb J.* 2019;33(7):8249–62.
53. Zhang W., Guan Y., Bayliss G., Zhuang S. Class IIa HDAC inhibitor TMP195 alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020;319(6):F1015–26.
54. Chen F., Gao Q., Wei A., Chen X., Shi Y., Wang H. et al. Histone deacetylase 3 aberration inhibits Klotho transcription and promotes renal fibrosis. *Cell Death. Differ.* 2021;28(3):1001–12.
55. Chen X., Yu C., Hou X., Li J., Li T., Qiu A. et al. Histone deacetylase 6 inhibition mitigates renal fibrosis by suppressing TGF-β and EGFR signaling pathways in obstructive nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020;319(6):F1003–14.
56. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):23–38.
57. Parry A., Rulands S., Reik W. Active turnover of DNA methylation during cell fate decisions. *Nat. Rev. Genet.* 2021;22(1):59–66.
58. Zhang C., Liang Y., Lei L., Zhu G., Chen X., Jin T. et al. Hypermethylations of RASAL1 and KLOTHO is associated with renal dysfunction in a Chinese population environmentally exposed to cadmium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013;271(1):78–85.
59. Xu X., Tan X., Tampe B., Wilhelm T., Hulshoff M.S., Saito S. et al. High-fidelity CRISPR/Cas9-based gene-specific hydroxymethylation rescues gene expression and attenuates renal fibrosis. *Nat. Commun.* 2018;9(1):3509.
60. Chen J., Zhang X., Zhang H., Liu T., Zhang H., Teng J. et al. Indoxyl sulfate enhance the hypermethylation of Klotho and promote the process of vascular calcification in chronic kidney disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2016;12(10):1236–46.
61. Bechtel W., McGoochan S., Zeisberg E.M., Müller G.A., Kalbacher H., Salant D.J. et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat. Med.* 2010;16(5):544–50.
62. Tampe B., Steinle U., Tampe D., Carstens J.L., Korsten P., Zeisberg E.M. et al. Low-dose hydralazine prevents fibrosis in a murine model of acute kidney injury-to-chronic kidney disease progression. *Kidney Int.* 2017;91(1):157–76.
63. Tikoo K., Ali I.Y., Gupta J., Gupta C. 5-Azacytidine prevents cisplatin induced nephrotoxicity and potentiates anticancer activity of cisplatin by involving inhibition of metallothionein, pAKT and DNMT1 expression in chemical induced cancer rats. *Toxicol. Lett.* 2009;191(2–3):158–66.
64. Chang Y.T., Yang C.C., Pan S.Y., Chou Y.H., Chang F.C., Lai C.F. et al. DNA methyltransferase inhibition restores erythropoietin production in fibrotic murine kidneys. *J. Clin. Invest.* 2016;126(2):721–31.
65. Yin S., Zhang Q., Yang J., Lin W., Li Y., Chen F. et al. TGFβ-incurred epigenetic aberrations of miRNA and DNA methyltransferase suppress Klotho and potentiate renal fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2017;1864(7):1207–16.
66. Liu Z., Wang Y., Shu S., Cai J., Tang C., Dong Z. Non-coding RNAs in kidney injury and repair. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2019;317(2):C177–88.
67. Fan Y., Chen H., Huang Z., Zheng H., Zhou J. Emerging role of miRNAs in renal fibrosis. *RNA Biol.* 2020;17(1):1–12.
68. Bijkerk R., van Solingen C., de Boer H.C., van der Pol P., Khairoun M., de Bruin R.G. et al. Hematopoietic microRNA-126 protects against renal ischemia/reperfusion injury by promoting vascular integrity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25(8):1710–22.
69. Hao J., Wei Q., Mei S., Li L., Su Y., Mei C. et al. Induction of microRNA-17-5p by p53 protects against renal ischemia-reperfusion injury by targeting death receptor 6. *Kidney Int.* 2017;91(1):106–18.
70. Wei Q., Sun H., Song S., Liu Y., Liu P., Livingston M.J. et al. MicroRNA-668 represses MTP18 to preserve mitochondrial dynamics in ischemic acute kidney injury. *J. Clin. Invest.* 2018;128(12):5448–64.
71. Chen W., Ruan Y., Zhao S., Ning J., Rao T., Yu W. et al. MicroRNA-205 inhibits the apoptosis of renal tubular epithelial cells via the PTEN/Akt pathway in renal ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Transl. Res.* 2019;11(12):7364–75.
72. Lorenzen J.M., Kaucsar T., Schauerte C., Schmitt R., Rong S., Hübner A. et al. MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25(12):2717–29.
73. Bhatt K., Wei Q., Pabla N., Dong G., Mi Q.S., Liang M. et al. MicroRNA-687 induced by hypoxia-inducible factor-1 targets phosphatase and tensin homolog in renal ischemia-reperfusion injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(7):1588–96.
74. Yuan J., Benway C.J., Bagley J., Iacomini J. MicroRNA-494 promotes cyclosporine-induced nephrotoxicity and epithelial to mesenchymal transition by inhibiting PTEN. *Am. J. Transplant.* 2015;15(6):1682–91.
75. Guan H., Peng R., Mao L., Fang F., Xu B., Chen M. Injured tubular epithelial cells activate fibroblasts to promote kidney fibrosis through miR-150-containing exosomes. *Exp. Cell Res.* 2020;392(2):112007.
76. Huang S.J., Huang J., Yan Y.B., Qiu J., Tan R.Q., Liu Y. et al. The renoprotective effect of curcumin against cisplatin-induced acute kidney injury in mice: involvement of miR-181a/PTEN axis. *Ren Fail.* 2020;42(1):350–7.
77. Lv W., Fan F., Wang Y., Gonzalez-Fernandez E., Wang C., Yang L. et al. Therapeutic potential of microRNAs for the treatment of renal fibrosis and CKD. *Physiol. Genomics.* 2018;50(1):20–34.
78. Wang X., Xue N., Zhao S., Shi Y., Ding X., Fang Y. Upregulation of miR-382 contributes to renal fibrosis secondary to aristolochic acid-induced kidney injury via PTEN signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2020;11(8):620.

Поступила 20.06.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Айтбаев Кубаныч Авеннович (Aitbaev Kubanych A.) — д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркамилев Илхом Торобекович (Murkamilov Ilkhom T.) — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; старший преподаватель ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», нефролог, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович (Fomin Viktor V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова Индира Орозобаевна (Kudaibergenova Indira O.) — д-р мед. наук, профессор, ректор Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупов Фуркат Абдулахатович (Yusupov Furkat A.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Милюков В.Е.¹, Шарифова Х.М.², Нгуен К.К.³**РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ РЕГИОНАРНОГО ГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА**¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия³Университет им. Йерсена, Далат, Вьетнам

В современной клинической медицине определение диапазона variability нормы, границ перехода нормы в патологию и изучение динамики перехода приспособительных реакций в патологические является узловым звеном в понимании патогенеза и клинических проявлений заболеваний. Построение и ангиоархитектоника гемокциркуляторного русла обусловлены и непосредственно связаны с топографо-анатомическими особенностями развития органов, их конструкцией органов, формированием структурно-функциональных единиц и, следовательно, обеспечением функционального назначения данного органа и его изменениями приспособительного и патологического характера. В дальнейшей разработке нуждаются вопросы пластичности ангиоархитектоники и тканевых структур стенок сосудов гемокциркуляторного русла, в которых реализуются адапционно-приспособительные механизмы, компенсирующие гемодинамические нарушения и обеспечивающие достаточность кровообращения. Выявления системных изменений сосудистых структурно-функциональных модулей могут стать объективной основой для системного объединения заболеваний, возникновения и развитие которых достоверно связано с преобразованием гемокциркуляторных структур органов. Определение характера и динамики этих изменений также может способствовать выработке системного подхода в выборе лечебной тактики и терапии этих заболеваний.

Ключевые слова: патогенез заболеваний; гемокциркуляторное русло; приспособительные реакции; сердечно-сосудистая система.

Для цитирования: Милюков В.Е., Шарифова Х.М., Нгуен К.К. Роль морфологических реакций регионарного гемокциркуляторного русла в патогенезе заболеваний человека. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):364–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-364-367>

Для корреспонденции: Милюков Владимир Ефимович — e-mail: milyucov@mail.ru

Milyukov V.E.¹, Sharifova Kh.M.², Nguen C.C.³**THE ROLE OF MORPHOLOGICAL REACTIONS OF THE REGIONAL HEMOCIRCULATORY BED IN PATHOGENESIS OF HUMAN DISEASES**¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 117997, Moscow, Russia²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia³Yersin University of Da Lat of Viet Nam, Da Lat city, Viet Nam

The determination of the range of norm variability, the boundaries of the transition of norm to pathology, and the study of the dynamics of the transition of adaptive reactions to pathological ones is a key link in understanding the pathogenesis and clinical manifestations of diseases in modern clinical medicine. The construction and angioarchitecture of the hemocirculatory bed are caused and directly related to the topographic and anatomical features of organogenesis, formation of the structural-functional units and, therefore, ensuring the functional purpose of the organ and its changes of an adaptive and pathological nature. The issues of angioarchitecture plasticity and tissue architecture of blood vessels walls of the hemocirculatory bed, in which adaptive mechanisms that compensate for hemodynamic disturbances and ensure the sufficiency of blood circulation are implemented, need to be further developed. The identification of systemic changes in vascular structural and functional modules can become an objective basis for the systemic association of diseases, the occurrence and development of which is reliably associated with the transformation of hemocirculatory architecture of organs. Determining the nature and dynamics of these changes can also contribute to the development of a systematic approach to the choice of treatment tactics and therapy for these diseases.

Keywords: pathogenesis of diseases; blood circulation; adaptive responses; cardiovascular system.

For citation: Milyukov V.E., Sharifova Kh.M., Nguen C.C. The role of morphological reactions of the regional hemocirculatory bed in pathogenesis of human diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(7–8):364–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-364-367>

For correspondence: Vladimir E. Milyukov — e-mail: milyucov@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.05.2022

В основах современной клинической медицины одним из определяющих положений признается заключение, что в организме человека в динамике развития бо-

лезни многие возникающие анатомо-морфологические и физиологические реакции являются приспособительными. Однако под влиянием чрезвычайных раздражителей

лей, которые становятся пусковым звеном развития заболевания, направленность приспособительных реакций резко изменяется и, приобретая опасное для организма значение, они становятся реакциями патологическими. Следовательно, определение диапазона variability нормы, границ перехода нормы в патологию и изучение динамики перехода приспособительных реакций в патологические является узловым звеном в понимании патогенеза и клинических проявлений заболеваний [1, 2]. Исходя из этой абсолютно объективной позиции очевидно, что понимание динамики развития клинической картины заболевания любой системы органов предполагает знание клинко-анатомических и физиологических проявлений нормы, симптомов, характерных для отклонений от этой нормы, приспособительного характера и знание «узла» или той «точки», от которых приспособительная реакция переходит в патологическую, потому что приспособительные реакции обеспечивают компенсацию, а патологические реакции обуславливают декомпенсацию страдающего органа или страдающей системы, требующих коррекции, которая и является основной задачей клинической медицины.

Достаточно большим объемом исследований доказано, что построение и ангиоархитектоника гемоциркуляторного русла обусловлены и непосредственно связаны с топографо-анатомическими особенностями развития органов, их конструкцией, формированием структурно-функциональных единиц и, следовательно, обеспечением функционального назначения данного органа и его изменениями как приспособительного, так и патологического характера [3–8].

Исследователи, используя пленочные препараты, в которых сеть микрососудов имеет двухмерную ориентацию, показали, что гемоциркуляторное русло органов состоит из повторяющихся сосудистых комплексов или модулей [6–8], объединяющих сосуды разного функционального назначения, а эти объединения выступают в качестве структурно-функциональной единицы гемоциркуляторного русла конкретного органа. Регуляция кровотока на макро- и микрососудистом уровне обеспечивается анатомо-физиологическими приспособлениями для перераспределения крови, состоянием проницаемости сосудистых стенок и вместимостью кровеносного русла [3–11].

В настоящее время установлена структура и функциональное назначение каждого из звеньев гемоциркуляторного русла, показано, что для них характерна неукоснительно соблюдаемая органная специфичность. Строение и функциональные особенности каждого элемента гемососудистого бассейна, а также строгая соподчиненность их общей задаче поддержания тканевого гомеостаза показаны во многих исследованиях [3–12].

Из всех предложенных классификаций сосудистой системы наиболее практичной, по нашему мнению, оказалась классификация Б. Фолкова (1976) в модификации В. Туркина и В. Чурсина (2003). Согласно этой классификации, одними из основополагающих элементов сосудистой системы являются не только аорта и крупные

артерии, которые имеют много эластических волокон и представляются как буферные сосуды, благодаря чему резко пульсирующий кровопоток превращается в более плавный и ламинарный, но и прекапиллярные сосуды. Это мелкие артерии, артериолы, метартериолы, прекапиллярные жомы (сфинктеры), которые имеют много мышечных волокон и могут существенно изменить свой диаметр (просвет). Они определяют не только величину сосудистого сопротивления в малом и большом кругах кровообращения (поэтому и называются резистивными сосудами), но и распределение кровотока.

Кроме того, в пределах микроциркуляторной системы авторы выделяют основные структурно-функциональные звенья путей микроциркуляции, такие как звено притока и распределения, звено обмена и дренажно-депонирующее звено [3, 4, 6].

Благодаря достижениям медицинской науки, мелкие артерии, артериолы и даже метартериолы и прекапиллярные стали доступны для прижизненного изучения современными методами диагностики.

Тканевой кровоток и, следовательно, объем перфузии органа обычно «установлен» на минимальном уровне, который обеспечивает кислородно-энергетические потребности [10–12]. В случае необходимости включаются краткосрочные и долгосрочные механизмы регуляции местного кровотока. При этом краткосрочные механизмы как элементы сил быстрого реагирования в зависимости от ситуации приводят к локальной вазодилатации или вазоконстрикции прекапиллярных сосудов, перераспределению плотности функционирующих капилляров и изменению их вазомоции, т.е. спонтанному ритмическому изменению диаметра артериол и метартериол, что в конечном итоге отражается на величине фильтрации и абсорбции в системе микроциркуляции [10–12].

Долгосрочная регуляция обусловлена не средним, а максимальным уровнем потребности ткани в кровоснабжении, охватывает период от нескольких дней до месяцев и подразумевает реконструкцию микроциркуляторного русла с увеличением или уменьшением числа кровеносных сосудов. Говоря другими словами, длительная активизация метаболических процессов в данной ткани или органе с изменением ангиоархитектоники и ростом новых кровеносных сосудов вызывает усиление кровоснабжения. Чем более высоко дифференцирована ткань, тем медленнее осуществляется этот процесс. Чаще изменения ангиоархитектоники не могут в полной мере обеспечить насущные потребности ткани, но если произошла избыточная васкуляризация, то срабатывает защитный механизм в виде сужения (спазма) кровеносных сосудов.

Подводя итог выше сказанному, можно заключить, что благодаря многочисленным клинко-морфологическим исследованиям обстоятельно изучена структурная организация гемоциркуляторного русла в различных органах, выделены структурно-функциональные единицы (функциональные сосудистые модули) и выяснены особенности строения каждого из их элементов, специфические для каждого из органов. Исходя из этого, значительный интерес в настоящее время представляют

исследования морфологических и функциональных изменений ангиоархитектоники гемоциркуляторного русла при воспроизведении патологических состояний, без знания которых невозможно понять патогенез развития и течения процессов в органах и тканях, а также их клинические проявления при соответствующих заболеваниях в клинике.

О нарушениях гемоциркуляции как непереносимом звене многих заболеваний, когда наступает несостоятельность тканевой перфузии органа [3–5, 14–19], влекущая за собой функциональную его недостаточность, говорят результаты работ ряда исследователей [6–8, 14–19] и др. Они прямо указывают на то, что при острых хирургических и особенно при кардиологических заболеваниях гемоциркуляторные нарушения наступают раньше клинических проявлений и исчезают позже последних. Другими словами, патологический процесс в динамике развития заболеваний начинается и заканчивается на гемоциркуляторном уровне.

Следовательно, определение variability нормы организации органной ангиоархитектоники, границ перехода этой нормы в патологию, изучение динамики перехода приспособительных реакций в патологические и ее детальный анализ являются одной из главных задач клинической медицины и физиологии кровообращения. Дальнейшие исследования и систематизация преобразований структуры и функции гемоциркуляторного русла в условиях патологии позволит внести элементы нового в понимание механизма возникновения и течения ряда многих заболеваний.

В дальнейшей разработке нуждаются вопросы пластичности ангиоархитектоники и тканевых структур стенок сосудов гемоциркуляторного русла при сравнении вариантов нормы и в условиях патологии, при воздействии на организм различных экстремальных факторов и оценке эффективности проводимого лечения. Особое внимание при изучении пластичности гемоциркуляторного русла следует уделить структурам, обуславливающим его морфологические свойства, в которых реализуются адаптационно-приспособительные механизмы, компенсирующие гемодинамические нарушения и обеспечивающие достаточность кровообращения. Выявление системных изменений сосудистых структурно-функциональных модулей может стать объективной основой для системного объединения заболеваний, возникновение и развитие которых достоверно связано с преобразованием гемоциркуляторных структур органов. Определение характера и динамики этих изменений также может способствовать выработке системного подхода в определении лечебной тактики и терапии этих заболеваний, в котором реализуются адаптационно-приспособительные механизмы, компенсирующие гемодинамические нарушения и обеспечивающие достаточность кровообращения на системном и органном уровне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парин В.В., Меерсон Ф.З. Очерки клинической физиологии кровообращения. М., Медгиз. 1960. [Parin V.V., Meerson F.Z. Essays on clinical physiology of blood circulation. Moscow, Medgiz. 1960. (In Russian)].
2. Парин В.В., Меерсон Ф.З. О сходстве старческих изменений с изменениями, развивающимися в органах вследствие их длительной гиперфункции. Молекулярные и функциональные основы онтогенеза. К 60-летию со дня рождения акад. АН УССР В.Н. Никитина. М., 1970:235–241. [Parin V.V., Meerson F.Z. On the similarity of senile changes with changes developing in organs due to their prolonged hyperfunction. Molecular and functional foundations of ontogenesis: To the 60th anniversary of the birth of acad. Academy of Sciences of the Ukrainian SSR V.N. Nikitina. Moscow, 1970:235–24. (In Russian)].
3. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. М., Медицина, 1975. [Kuprijanov V.V., Karaganov Ja.L., Kozlov V.I. Microcirculatory bed. Moscow, Meditsina, 1975. (In Russian)].
4. Банин В.В. Вопросы функциональной микроангиологии и микроциркуляции. М., 1972. [Banin V.V. Questions of functional microangiology and microcirculation. Moscow, 1972. (In Russian)].
5. Wiedeman M.P., Tuma R.F., Mayrovitz H.N., An Introduction to microcirculation. Academic Press, New York, especially Chapters 2, 3, 1981.
6. Козлов В.И. Модель гемодинамических отношений в микроциркуляторном русле брыжейки тонкой кишки морской свинки. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* 1970;58(5):61–69. [Kozlov V.I. A model of hemodynamic relations in the microcirculatory bed of the mesentery of the small intestine of a guinea pig. *Archive of Anatomy, Histology and Embryology.* 1970;58(5):61–69. (In Russian)].
7. Frasher W.G., Meiselman H.J., Wayland H. A Variable Shear Rate Capillary Viscometer for Outflow Viscometry in Dogs. In: Hartert H.H., Copley A.L. (eds) *Theoretical and Clinical Hemorheology.* Springer, Berlin, Heidelberg. 1971;10:365–379. DOI: 10.1007/978-3-642-65156-4_47
8. Fitz-Roy E., Curry, Roger H., Adamson. Tonic regulation of vascular permeability. *Acta Physiol. (Oxf).* 2013;207(4):628–649. DOI: 10.1111/apha.12076
9. Adamson R.H., Ly J.C., Sarai R.K., Lenz J.F., Altangerel A., Drenckhahn D., Curry F.E. Epac/Rap1 pathway regulates microvascular hyperpermeability induced by PAF in rat mesentery. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;294:H1188–96.
10. Trinity J.D., Broxterman R.M., Richardson R.S. Regulation of Exercise Blood Flow: Role of Free Radicals. *Free Radic. Biol. Med.* 2016;98:90–102. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.017
11. Roland N., Pittman. Oxygen transport in the microcirculation and its regulation. *Microcirculation.* 2013;20(2):117–137. DOI: 10.1111/micc.12017
12. Kris Noel Dahl, Agnieszka Kalinowski, Kerem Pekkan. Mechanobiology and the microcirculation: cellular, nuclear and fluid mechanics. *Microcirculation.* 2010;17(3):179–191. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2009.00016.x
13. Волобоев Н.А. Микроциркуляция при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. *Хирургия.* 1976;10:72–78. [Voloboev N.A. Microcirculation in acute surgical diseases of the abdominal cavity. *Surgery.* 1976;10:72–78. (In Russian)].
14. Потемкина Е.В., Евдокимов В.В., Ярема И.В., Уртаев Б.М., Мильников А.В. Нарушение микроциркуляции при экспериментальном перитоните. *Хирургия.* 1980;9:49–53. [Potemkina E.V., Evdokimov V.V., Jarema I.V., Urtaev B.M., Mylnikov A.B. Violation of microcirculation in experimental peritonitis. *Surgery.* 1980;9:49–53. (In Russian)].
15. Мелькумянц А.М. Физиология сердца и сосудистой системы: исследования механизмов регуляции сосудистой системы в России. *Вестник российского фонда фундаментальных исследований.* 2017;S1:87–95. [Mel'kumjanc A.M. Physiology of the heart and vascular system: studies of the mechanisms of regulation of the vascular system in Russia. *Bulletin of the Russian Foundation for Fundamental Research.* 2017;S1:87–95 (In Russian)].
16. Goodwill A.G., Dick G.M., Kiel A.M., Tune J.D. Regulation of Coronary Blood Flow. *Compr. Physiol.* 2017;7(2):321–382. DOI: 10.1002/cphy.c160016.
17. Rita Monahan-Earley, Ann M. Dvorak, William C. Aird. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(1):46–66. DOI: 10.1111/jth.12253

18. Zoltan Ungvari, Stefano Tarantini, Anthony J. Donato, Veronica Galvan, Anna Csiszar. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ. Res.* 2018;123(7):849–867. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378
19. Ungvari Z., Kaley G., de Cabo R., Sonntag W.E. and Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2010;65:1028–41.

Поступила 12.05.2022

Информация об авторах/Information about authors

Милоков Владимир Ефимович (Milyukov Vladimir E.) — д-р мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследо-

вательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», <https://orcid.org/0000-0002-8552-6727>
Шарифова Хейля Муришуд кызы (Sharifova Kheyala Murshud) — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-3966-0738>
Нгуен Као Кыонг (Nguyen Cao Cuong) — канд. мед. наук, декан факультета фармако-медсестринского дела, Университет им. Йерсена, <https://orcid.org/0000-0003-2190-6648>

© ПАРОВА Е.Б., КУРОЕДОВ А.В., 2022

Парова Е.Б.¹, Куроедов А.В.^{1,2}

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ОПРОСНИКИ, ОЦЕНИВАЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

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

На основании анализа литературы установлена значимость оценки качества жизни (КЖ) больных глаукомой среди пациентов с иными офтальмологическими заболеваниями. Из-за высокого риска полной потери зрения важно добиться остановки прогрессирования глаукомы. Для этого развивающиеся нарушения зрительных функций отслеживают по уровню КЖ и ограниченной работоспособности. В литературе подчеркивается важность адекватного контроля за течением заболевания и предлагаются различные методы оценки КЖ. Тем не менее задача поиска более чувствительных методов, позволяющих обнаружить наиболее ранние клинические проявления заболевания, остается нерешенной. Данная проблема важна для контроля приверженности к лечению, так как прогрессирующее ухудшение зрения вследствие глаукомы влияет на КЖ, поэтому такой мониторинг находит широкое применение при хронических заболеваниях, к которым относится и глаукома. Понимание влияния болезни на жизнедеятельность больных позволяет выбрать правильную стратегию лечения, улучшить сотрудничество с пациентом и его комплаенс, то есть соблюдение им рекомендаций врача.

Ключевые слова: качество жизни пациентов; первичная открытоугольная глаукома; опросники; анкеты.

Для цитирования: Парова Е.Б., Куроедов А.В. Специальные опросники, оценивающие качество жизни у пациентов с глаукомой. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):368–376. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-368-376>

Для корреспонденции: Парова Елизавета Башировна — e-mail: eliza_0691@mail.ru

Parova E.B.¹, Kuroedov A.V.^{1,2}

SPECIAL QUESTIONNAIRES ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH GLAUCOMA

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 117997, Moscow, Russia

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

The significance of assessing the quality of life (QoL) in patients with glaucoma among those with other ophthalmic diseases has been established based on the analysis of literature. Due to the high risk of complete loss of vision, it is important to stop the progression of glaucoma. To do this, developing disorders of visual functions are monitored by the level of QoL and disability. The literature emphasizes the importance of adequate control over the course of the disease and offers various methods for assessing QoL. Nevertheless, the goal of finding more sensitive methods of the earliest clinical manifestations detection, remains unresolved. This problem is important for monitoring adherence to treatment, since the progressive vision deterioration due to glaucoma, affects QoL, so such monitoring is widely used in chronic diseases, which include glaucoma. Understanding the impact of the disease on the life of patients allows one to choose the right treatment strategy, improve cooperation with the patient and his compliance, that is, compliance with the doctor's recommendations.

Key words: quality of life; primary open-angle glaucoma; questionnaires; application form.

For citations: Parova E.B., Kuroedov A.V. Special questionnaires assessing the quality of life in patients with glaucoma. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(7–8):368–376. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-368-376>

For correspondence: Elizaveta B. Parova — e-mail: eliza_0691@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.06.2022

Существующая возможность оценки результатов клинико-эпидемиологических исследований и публикуемая медико-статистическая отчетность нашей страны свидетельствует, что на протяжении последних десятилетий именно глаукома является одной из наиболее актуальных проблем офтальмологии, занимая лидирующие позиции среди причин слепоты и слабовидения. Наиболее часто (более 90% всех случаев) встречается открытоугольная форма этого заболевания. Она протекает преимущественно незаметно для пациента и обнаруживается лишь при значительном нарушении зрительных функций [1]. В свою очередь, добиться стабилизации процесса в этом состоянии становится сложновыполнимой задачей.

Поскольку прогрессирующие нарушения зрительных функций приводят к ограничению работоспособности и ухудшению качества жизни (КЖ), крайне важно проводить адекватный контроль за течением заболевания. В этой связи поиск более чувствительных методов, позволяющих выявить наиболее ранние клинические проявления заболевания, а также разработка новых способов прогнозирования характера течения болезни, способствующих своевременному качественному лечению пациентов и предотвращению их инвалидизации, представляются актуальной задачей современной офтальмологии. Все вышеуказанное также предопределяет характер отношения пациентов к своему состоянию на

разных стадиях заболевания [2]. Контроль самооценки КЖ пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) также способствует соблюдению большей приверженности к лечению.

Подразумевается, что низкая оценка КЖ пациентов может спровоцировать отказ от текущего лечения, а это значит, что следует использовать точные и простые в использовании методики оценки. Таким образом, пациенты с уже диагностированной глаукомой помимо необходимости проведения основного лечения, направленного на сохранение зрительных функций, нуждаются в обязательном дополнительном контроле, который в том числе позволяет изучить поведенческую деятельность пациента, что предполагает выполнение прогнозирования характеристик КЖ и приверженности к лечению.

Показатели КЖ изучаются с помощью международных опросников, которые можно разделить на более общие, используемые при различных заболеваниях глаз, и более специфичные, которые применяются, например, только у пациентов с глаукомой [3]. Специальные опросники более понятны для пациентов, так как они обычно короче, чем общие (которые охватывают множество общих для многих заболеваний признаков, а их недостатком является невозможность учета изменений в КЖ, присущих отдельным заболеваниям), а надежность их результатов выше, что доказано рядом исследований. Специфические опросники также более приемлемы для оценки влияния методов лечения на КЖ. Каждый из них отличается необходимым для заполнения объемом исследования, способами заполнения, количественной оценкой показателей качества жизни и другими особенностями [4].

Показатели КЖ, связанные со здоровьем (Health Related Quality of Life, HRQOL), — это многомерное понятие, которое можно описать как «степень влияния состояния здоровья или лечения на обычное или ожидаемое физическое, эмоциональное и социальное благополучие» [5]. Факторы, которые играют определенную роль в КЖ, варьируют в зависимости от личных предпочтений. Важное место среди показателей качества жизни занимают хорошие зрительные функции. Качество зрения является неотъемлемой частью HRQOL, и влияние офтальмологических заболеваний на качество жизни было ранее отражено в ряде исследований [6–9]. Пациенты часто не воспринимают КЖ в соотношении с объективными характеристиками, такими как острота и поле зрения, так как это не связано с оценкой восприятия болезни.

В современной науке предлагается множество инструментов для оценки субъективных представлений пациентов о КЖ. Хотя универсальные методики могут эффективно оценивать HRQOL, они не учитывают специфику оценки качества зрения у лиц с разными нарушениями [10]. Поэтому предложено большое количество разнообразных анкет, разработанных специально для пациентов с офтальмологическими заболеваниями, в том числе и с глаукомой.

Как и другие специальные опросники, опросники для оценки КЖ при глаукоме должны отвечать следующим критериям: простота использования в клинических ус-

ловиях, наличие минимального количества математических расчетов, воспроизводимость полученных данных, наличие простых понятных вопросов, подразумевающих однозначные ответы [11].

Все опросники для изучения КЖ являются стандартизированными, что означает их составление при помощи специальных психометрических методов. В США и Европе созданы специальные центры, занимающиеся разработкой современных типов опросников для использования в международной практике стандартизированных типов решений, апробированных и в клинических исследованиях, и в клинической практике [5, 12–16].

После процедуры культурной и языковой адаптации каждый опросник подвергается проверке его психометрических свойств: надежности, валидности и чувствительности. Так, надежность (reliability) показывает вероятность отклонения случайной ошибки при использовании инструмента [17]. Для оценки надежности исследуется воспроизводимость ответов, даваемых одними и теми же респондентами на одни и те же вопросы с интервалом в 2–4 дня. Удовлетворительной считается та формулировка вопросов, на которую не более 20% респондентов отвечают по-разному во время первого и повторного тестирования. Другими словами, это способность опросника давать постоянные и точные измерения [18].

Показатель валидность (validity) означает степень, с которой данная методика способна измерить то, что требуется оценить в исследовании. Внутри этого свойства выделяют несколько видов. В частности, содержательная характеристика отражает степень, с которой измеряемый признак представляет исследуемое явление. Конструктивная — демонстрирует вклад каждого из разделов инструмента в итоговый показатель КЖ, конвергентная — определяется степенью, с которой различные инструменты, измеряющие один и тот же параметр КЖ, коррелируют друг с другом, а дискриминативная — отражает возможность различия в результатах оценки КЖ с применением исследуемой методики при разной тяжести заболевания.

Способность опросника давать достоверные изменения баллов КЖ в соответствии с изменениями в состоянии респондента (например, в процессе лечения) определяет чувствительность к изменениям (sensitivity to change). Наиболее оптимальными будут являться короткие и простые опросники, доступные для более легкого восприятия человека независимо от возраста и уровня образования [17].

Далее рассмотрим более подробно опросники, предназначенные для исследования КЖ пациентов с глаукомой.

Специально разработана для больных глаукомой «Шкала симптомов глаукомы» (the Glaucoma Symptom Scale, GSS, 1998). Это короткий и простой в использовании опросник, состоящий из всего из 10 вопросов, ответы на которые даются по 5-балльной шкале и позволяют оценить не только основные симптомы глаукомы, но и эффективность проводимого лечения. Максималь-

ное количество баллов в тесте GSS составляет 100, что свидетельствует об отсутствии у пациента признаков патологического изменения уровня внутриглазного давления (ВГД). I. Sencanic и соавт. (2019) оценивали психометрические свойства GSS в исследовании «Шкала симптомов глаукомы: психометрические свойства сербской версии», включив в работу 177 пациентов с глаукомой. Все пациенты прошли анкетирование с использованием опросника GSS и дополнительно — опросника Национального глазного института (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25, NEI VFQ-25). Индекс надежности для опросника GSS был достаточно высоким, что указывает на адекватную воспроизводимость, и может использоваться для анализа степени тяжести симптомов/жалоб. Следовательно, GSS может быть использован для пациентов с глаукомой разных стадий. Однако опросник не очень хорошо дифференцирует физические возможности людей с нарушениями зрения и их влияние на качество жизни [19–22].

Опросник NEI VFQ-25 был разработан в США и официально переведен на ряд языков: итальянский, французский, немецкий, испанский, турецкий, китайский, японский, греческий и португальский. Он является модификацией более длинного опросника, состоящего из 51 вопроса и 12 шкал. NEI VFQ-25 состоит из 25 пунктов и 13 шкал: общее здоровье, общий показатель состояния зрительных функций, боль в глазах, зрение вдаль, зрение вблизи, периферическое зрение, цветовое зрение, вождение автомобиля, участие в общественной жизни, психическое здоровье в связи с изменением зрения, ожидаемые изменения в состоянии зрительных функций, ограничения в привычной деятельности и степень зависимости от окружающих в связи с состоянием зрительных функций. На каждый вопрос предлагается от двух до шести вариантов ответа. Полученные результаты имеют значения от 0 (минимальное значение) до 100 баллов (максимальное), что соответствует полному здоровью. NEI VFQ-25 является улучшенной версией своего предшественника, так как в нем уделяется больше внимания именно клиническим вопросам. Заполнение опросника занимает всего несколько минут, он прост в использовании и служит основой многих офтальмологических исследований. В 2004 г. во Франции данный тест прошел массовую апробацию при опросе 20 000 респондентов, в ходе которого был выявлен 581 пациент с глаукомой или офтальмогипертензией (ОГ). Часть из них ($n = 204$) в результате случайной выборки приняли участие в телефонном опросе — опросник NEI VFQ-25 был заполнен пациентами, которые в этот момент использовали по крайней мере один антиглаукомный топический препарат. Для оценки конструктивной валидности опросника был проведен анализ по нескольким признакам. Достоверность данных оценивалась путем сравнения результатов пациентов, сгруппированных по длительности течения заболевания, с поправкой на возраст и пол. В итоговый протокол были включены данные 173 пациентов, для которых оценивались показатели остроты зрения для дали и близи, а также специфические

возможности, связанные со зрительными функциями, например вождение автомобиля. Было установлено, что NEI VFQ-25 является хорошим инструментом для измерения КЖ людей с офтальмологическими заболеваниями и может использоваться для пациентов с глаукомой.

Проверка валидности каждого из вариантов теста NEI VFQ-25 показала его эффективность. Так, в результатах исследования с применением сербской версии опросника не было указаний о серьезных нарушениях в повседневной деятельности (инвалидности пациентов), болеющих глаукомой. В результате данного исследования была предложена новая версия NEI VFQ-25 в соответствии со стандартными методами, которые были приняты на международном уровне. Для оценки надежности и достоверности обновленного NEI VFQ-25 местные специалисты использовали данные 105 пациентов, которые имели четыре различных хронических офтальмологических заболевания. Всего были изучены результаты обследования четырех групп пациентов: с катарактой 40 (38,1%) человек, диабетической ретинопатией 31 (29,5%) человек, возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) 22 (21,0%) человека и ПОУГ 12 (11,4%) человек. Общий индексный балл по NEI VFQ-25 составил 67 (65,3; 67,8). Индекс надежности и внутренней согласованности варьировал от 0,643 до 0,889 для разных субшкал опросника. Были сделаны выводы, что данная локальная версия опросника является надежным инструментом для оценки КЖ пациентов с проблемами зрения в возрасте 40 лет и старше. Но вместе с тем анализ корреляции субшкал опросника выявил существенные недостатки анкеты, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов [23–28].

А.Ф. Габдрахманова и С.А. Курбанов [29] изучали корреляционные взаимосвязи показателей КЖ и зрительных функций, уровня ВГД у пациентов с ПОУГ. В данном исследовании приняли участие 213 пациентов с ПОУГ ($n = 112$), первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) ($n = 35$) и подозрением на глаукому ($n = 35$) в период с 2010 по 2014 г. Контролем стали результаты 30 здоровых добровольцев без офтальмологической патологии. Возраст пациентов с глаукомой составил в среднем $62,9 \pm 0,6$ года, группы здоровых лиц — $62,2 \pm 1,1$ года. Достоверность различий и корреляционных связей считалась установленной при $p < 0,05$. КЖ оценивали с помощью опросника NEI VFQ-25 путем его самостоятельного заполнения пациентами. Суммарный балл всех показателей шкал опросника NEI VFQ-25 у пациентов с глаукомой оказался достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц ($723 \pm 5,2$ и $943 \pm 4,5$; $p < 0,001$). Было также установлено, что при всех видах первичной глаукомы показатели КЖ достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц, где средняя сумма баллов составила $943 \pm 4,5$ ($p < 0,001$). Была выявлена статистически значимая корреляция между визометрическими и периметрическими данными пациентов с показателями шкал опросника NEI VFQ-25 при ПОУГ ($r = 0,25-0,49$), обратная средняя корреляционная связь ($r = -0,51$) между остротой зрения и стадиями ПОУГ, а также была выяв-

лена умеренная обратная корреляция стадий ПОУГ со шкалами «психическое здоровье» ($r = -0,40$) и «периферическое зрение» ($r = -0,44$). В результате исследования было доказано, что ухудшение зрительных функций вследствие ПОУГ (снижение остроты зрения, сужение полей зрения) неблагоприятно отражается на состоянии КЖ пациентов и на ухудшении субъективной самооценки психического здоровья в зависимости от стадии заболевания. Опросник NEI VFQ-25 можно применять в повседневной практике врача для детальной оценки КЖ пациентов с различными стадиями ПОУГ.

Опросник «Качество жизни при глаукоме-15» (the Glaucoma Quality of Life-15, GQL-15), предложенный P. Nelson (2003), содержит всего 15 пунктов и 4 шкалы и также является коротким и простым в применении. Он основан на исследовании специфики восприятия зрительных объектов при глаукоме (например, адаптация зрения в темноте, реакция на блики, повседневная деятельность с использованием периферического зрения), связанной с потерей бинокулярного зрения. Этот опросник концентрируется на оценке степени тяжести состояния пациента и не затрагивает другие показатели КЖ, например психологические или социальные. Таким образом, опросник становится менее удобным в клинической практике.

J. Khadka и соавт. [30] исследовали точность опросника GQL-15 и оценивали возможность оптимизировать ее психометрические свойства. Для этого 118 пациентов с глаукомой (средний возраст 65,7 года) заполнили немецкую версию этого опросника. Исследователи провели анализ по пяти разным критериям (как респонденты различают варианты ответа, как они соответствуют сложности заданных вопросов и т.д.). Результат показал, что GQL-15 имел отличную точность измерения, но продемонстрировал неточности в оценке физических способностей респондентов. В этой связи были удалены 6 несоответствующих пунктов, что позволило создать новый опросник с хорошей точностью измерения общего показателя оценки КЖ. Для краткой версии было предложено новое название: «Опросник по ограничению активности вследствие глаукомы» (Glaucoma Activity Limitation, GAL-9), что стало лучше отражать измеряемый показатель. Единственным его ограничением оказалась плохая оценка отдельных компонентов снижения КЖ пациентов, например ограничения активности жизни, связанной со зрением, для пациентов с глаукомой, большинство из которых имеют только периферические дефекты зрения и небольшие трудности с повседневной деятельностью. Опросник GAL-9 состоит из 9 вопросов, а каждый ответ оценивается по шкале от 1 до 5, где цифра 1 означает отсутствие трудностей, а 5 — серьезные затруднения.

S.E. Skaliky и соавт. [31] оценивали влияние ВМД на течение глаукомы. В указанном исследовании приняли участие 200 пациентов с диагнозом ПОУГ старше 40 лет, из них у 73 пациентов сопутствующий диагноз включал ВМД, а контрольная группа состояла из здоровых лиц. Все пациенты заполняли анкеты GLA-9 и опросник «Ин-

декс полезности зрительных функций» (Visual Function Questionnaire-Utility Index, VFQ-UI). Было определено, что значения VFQ-UI уменьшились по мере увеличения стадии ВМД ($p = 0,006$). При этом результаты в случае использования обоих опросников были намного ниже для пациентов с глаукомой и ВМД, что свидетельствовало о больших ограничениях в их активности.

Опросник VFQ-UI является улучшенной версией опросника NEI VFQ, который специализируется в области изучения центральных и периферических зрительных функций, а также нескольких психосоциальных аспектов КЖ. В свою очередь, опросник VFQ-UI был разработан именно для измерения показателей полезности и включает в себя всего 6 элементов. L.Z. Goh и соавт. [32] оценили обоснованность применения опросника VFQ-UI в поперечном исследовании с изучением результатов 141 пациента старше 40 лет с развитой ($n = 64$) или далеко зашедшей ($n = 36$) стадиями ПОУГ и лиц контрольной группы ($n = 41$). В ходе исследования пациенты прошли анкетирование с применением двух опросников (VFQ-UI и GAL-9). Результаты показали, что VFQ-UI не отличает пациентов с разной степенью тяжести течения ПОУГ.

Коллегами было проведено исследование по сравнению результатов применения двух опросников (GQL-15 и NEI VFQ-25), в которое были включены результаты 177 пациентов с глаукомой с дополнительной оценкой клинических составляющих. Пациенты были подразделены по стадиям: на начальную, развитую и далеко зашедшую. Средний общий балл по GQL-15 составил $20,7 \pm 7,3$, а коэффициент Кронбаха (показатель внутренней согласованности характеристик, описывающих один объект; этот коэффициент часто используется в общественных науках и психологии при построении тестов и для проверки их надежности) — 0,89. Факторный анализ (многомерный метод, применяемый для изучения взаимосвязей между значениями переменных) выявил четыре фактора (70,3% дисперсии): два — соответствующих исходным факторам и два новых фактора, характерных для места локального опроса. Результаты GQL-15 положительно коррелировали почти со всеми клиническими параметрами, а данные NEI VFQ-25 показали хорошую обоснованность применения. Корреляция общего балла GQL-15 при повторном тестировании подтвердила соответствующую воспроизводимость шкалы ($r = 0,96$; $p < 0,001$). Опросник GQL-15 позволил дифференцировать ответы пациентов с III стадией ПОУГ от начальной и развитой стадий заболевания, продемонстрировав адекватную надежность и пригодность применения в будущем.

H. Mahdaviyad и соавт. [33] оценили психометрические свойства опросника GQL-15, представленного на персидском языке. В исследование были включены 190 пациентов с ПОУГ, ПЗУГ и вторичной глаукомой (ВГ). Социально-демографические характеристики пациентов регистрировались в бланке сбора данных и включали возраст, пол, семейное положение, жизненную ситуацию, уровень образования, род занятий, со-

путствующие заболевания, семейный анамнез глаукомы, тип глаукомы и длительность заболевания. В результате исследования были получены статистически значимые различия в показателях качества жизни между легкой и средней ($p < 0,008$), а также между легкой и тяжелой стадиями заболевания ($p < 0,001$); однако статистически значимых различий между показателями качества жизни у пациентов с умеренной и тяжелой ($p = 0,09$) стадиями глаукомы не было. Персидская версия GQL-15 является упрощенной и укороченной версией опросника и может быть использована офтальмологами в ежедневной клинической практике лишь в качестве дополнительного инструмента. К недостаткам данного опросника следует отнести невозможность оценить разницу КЖ у пациентов с различными стадиями глаукомы.

Опросник «Изучение переносимости топических офтальмологических препаратов» (the Comparison of Ophthalmic Medication for Tolerability, COMTOL) включает 37 пунктов и 12 шкал с 4 общими вопросами. Данный опросник применяется для определения эффективности и переносимости медикаментозной терапии у пациентов с глаукомой и связанных с этим изменений КЖ. В.Л. Varber и соавт. [34] оценивали измерительные характеристики опросника COMTOL. В исследование были включены результаты комплексного обследования и лечения 70 пациентов с ПОУГ или ОГ. В двухнедельном рандомизированном параллельном исследовании оценивались измерительные характеристики опросника, предназначенного для сравнения побочных эффектов различных антиглаукомных топических препаратов, а также того, как эти побочные эффекты влияли на показатели КЖ этих пациентов. Опросник показал хорошую и отличную внутреннюю согласованность результатов (0,73–0,98), надежность (0,76–0,94) и воспроизводимость (0,75–0,93). Была отмечена сильная корреляция в ожидаемом направлении эффективности лечения и различных побочных эффектов.

«Шкала симптомов глаукомы» (Symptom Impact Glaucoma Score, SIG) и «Индекс восприятия здоровья при глаукоме» (Glaucoma Health Perceptions Index, GHPI) — это два специфических для глаукомы опросника, разработанных группой исследователей, занимающихся изучением эффективности начальных подходов лечения у пациентов с глаукомой (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, CIGTS). Оба опросника посвящены физическим, эмоциональным, социальным аспектам жизни пациентов с глаукомой и изучению уровня стресса, связанному с заболеванием. Опросник SIG состоит из 43 пунктов (4 шкалы), а GHPI — из 4 пунктов, направленных на исследование физического, эмоционального, социального и стрессового состояния, связанного с заболеванием. Оба опросника были предназначены в первую очередь для использования в научных исследованиях и имеют ограниченную клиническую значимость. D.C. Much и соавт. [35] проводили исследование, целью которого была необходимость дать характеристики тенденций и факторов, позволяющих прогнозировать депрессивные симптомы у пациентов

после диагностирования глаукомы у участников опроса по методике CIGTS. В когортном исследовании приняли участие 607 пациентов с впервые выявленной ПОУГ. Все участники наблюдались в 14 клинических центрах США с октября 1993 по апрель 1997 г. До 2014 г. все пациенты каждые 6 мес. проходили повторные плановые осмотры. Кроме этого, была проведена рандомизация пациентов согласно подходам, используемым в лечении (например, медикаментозные и хирургические). Авторами были исследованы 3 показателя: общий балл депрессии, наличие легкой или тяжелой депрессии (≥ 7 баллов) и количество подтвержденных депрессивных симптомов. В результате средний исходный балл составил $2,4 \pm 3,8$, 12,5% испытуемых сообщили о симптоматике, связанной с легкой или тяжелой степенью депрессии, а 55,3% сообщили хотя бы об одном депрессивном симптоме. К концу первого года лечения показатели депрессии снизились (1,5, 6,7 и 38,4% соответственно) с последующим далее умеренным снижением показателей. Исходные факторы появления легкой или тяжелой степеней депрессии включали ухудшение зрения, связанное с изменением КЖ. Исследование, в частности, показало, что депрессивная симптоматика значительно уменьшилась в течение первого года после начала лечения, но была повышена у пациентов с нарушением КЖ. Учитывая потенциальную возможность снижения приверженности к лечению в результате депрессии и, следовательно, увеличения риска прогрессирования глаукомы, врачам-офтальмологам следует контролировать риск возникновения депрессивных симптомов, обеспечивать уверенность в лечении, когда это уместно, и направлять их к специалистам по мере необходимости.

Опросник «Краткий обзор исследования состояния здоровья» (Medical Outcomes Study Health Survey Short Form 36-item, MOS SF-36) был создан J.E. Ware в 1992 г. в США (the Health Institute, New England Medical Center, Boston, США) и до настоящего времени распространяется компанией QMetric Inc. (McHorney C.A., 1994). С его помощью можно оценить КЖ пациентов с разными нозологиями и сравнить их показатели с данными здоровых лиц. Кроме этого, данный опросник позволяет обрабатывать результаты молодых респондентов (начиная с 14 лет), так как обладает высокой чувствительностью. В странах Европы и в США, где MOS SF-36 широко используется, были проведены обширные исследования и получены данные про типичные показатели для здорового населения и для больных различными хроническими заболеваниями. Многими исследованиями неоднократно была доказана чувствительность русифицированной версии методики у пациентов с глаукомой. Опросник MOS SF-36 включает 36 вопросов (8 шкал): физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье. Ответы на вопросы предполагают возможность выбора одного из нескольких

вариантов. Полученный результат, отдельный для каждой из шкал, имеет значение от 0 до 100, при этом более высокий показатель указывает на более высокий уровень КЖ. Недостатком данного опросника является то, что в нем нет ни одного вопроса о зрительных функциях, в связи с чем были разработаны специфические опросники по отдельным нозологиям.

М. Iester и соавт. (2002) оценивали КЖ пациентов с глаукомой с помощью двух опросников: опросника MOS SF-36 и опросника «Качество жизни пациентов с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы» (Quality of Life in Patients with Early, Moderate and Advanced Glaucoma), предложенного позже Viswanathan и соавт. (1999). В исследовании Viswanathan приняли участие 77 пациентов с ПОУГ, которые заполняли оба опросника. Результаты исследования показали, что SF-36 хорошо отражает показатель КЖ, но так как начальная стадия глаукомы не имеет специфических для заболевания симптомов, результаты этой группы пациентов оказались неинформативными. Однако важно помнить, что даже у пациентов с начальной стадией глаукомы могут быть эмоциональные проблемы, которые должны быть выявлены [39]. М. Iester, М. Zingirian (2002) исследовали влияние ПОУГ на КЖ у пациентов-индусов. В аналитическое перекрестное исследование были включены 180 пациентов (основная группа — 140, контроль — 40). Показатели КЖ оценивали с использованием анкет GQL-15, Viswanathan-10 и NEI VFQ-25. Используя NEI VFQ-25, они смогли выявить пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы ($p < 0,001$). Однако разница между баллами, полученными у пациентов с начальной стадией глаукомы и контрольной группой, не была статистически значимой ($p > 0,05$). С помощью опросника GQL-15 были идентифицированы пациенты с терминальной стадией глаукомы, а разница между средними баллами КЖ контрольной группы и пациентов с I стадией болезни не была статистически значимой ($p > 0,05$). В то же время разница баллов в группе с II и III стадиями ПОУГ была статистически значимой ($p = 0,03$ и $p < 0,001$ соответственно). По мнению авторов, опросники NEI VFQ-25, GQL-15 и Viswanathan-10 могут использоваться взаимозаменяемо для оценки КЖ у пациентов с глаукомой. Было установлено, что все три инструмента имеют умеренную корреляцию с показателями центрального зрения. Использование вышеуказанных опросников может помочь пациентам осознать связанные с болезнью проблемы и, следовательно, улучшить соблюдение режима лечения и последующего наблюдения. Однако ни один из опросников не смог различить пациентов с начальной стадией глаукомы и контрольной группой. Таким образом, до сих пор нет ясности в отношении «золотого стандарта» для оценки КЖ, особенно у пациентов с начальной стадией глаукомы, что определяет необходимость дальнейших исследований для оценки этого аспекта [36–38].

Опросник «Идентификатор симптомов глаукомы» (Glaucoma Symptom Identifier, GSI) — это краткий опросник, состоящий из одной страницы. Он включа-

ет 32 вопроса и предназначен для оценки множественных возможных симптомов глаукомы и их влияния на КЖ пациентов. Пункты GSI охватывают 10 основных областей возможных нарушений: мобильность в помещении и на открытом воздухе, выполнение домашних обязанностей в повседневной деятельности, состояние центрального и периферического зрения, адаптация к яркому или слабому освещению, посещение общественных мероприятий и вождение автомобиля. J.G. Walt и соавт. [39] оценивали психометрические свойства влияния симптомов глаукомы с помощью перекрестного онлайн-опроса. Исследование прошло в виде онлайн-опроса, проведенного среди мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше в течение 3 дней (с 15 по 17 апреля 2008 г.) через веб-сайт Zoomerang.com (онлайн-исследовательская компания, которая представляет общенациональную группу участников, заинтересованных в научных исследованиях). Целью исследования было протестировать опросник GSI, выявить способность определения важных симптомов глаукомы и проверить его пригодность в качестве психометрического надежного инструмента для определения КЖ пациентов с глаукомой. На основании данных обследования 718 пациентов было установлено, что GSI показал хорошую надежность, конвергентную и дискриминантную достоверность (конвергентная и дискриминантная достоверность — это два подтипа обоснованности применения). Пункты GSI адекватно отражали влияние глаукомы на КЖ, но не позволяли обнаруживать пациентов с начальной стадией заболевания. K.L. Tap и соавт. [40] провели анализ результатов GSI 155 пациентов с ПОУГ и ПЗУГ и оценили точность полученных результатов, сравнив их с данными статической автоматической периметрии (САП). На основании данных, полученных с помощью GSI, 122 пациента были классифицированы на группы: 89 — с минимальной тревожностью, 21 — с легкой тревожностью, а у 12 пациентов была отмечена умеренная или сильной степени тревожность. Не было установлено никакой корреляции между оценкой, полученной в результате применения опросника GSI, и показателями надежности САП, но была обнаружена отрицательная линейная зависимость между возрастом и размером ложноположительной ошибки. Так, при каждом увеличении возраста на 1 год наблюдалось снижение ложноположительной ошибки на 0,2% (доверительный интервал ДИ 95% [–0,376, –0,059], $p = 0,008$). Наличие высшего образования снизило количество ложноотрицательных ошибок на 3,5% (ДИ 95% [–6,640, –0,279], $p = 0,028$). Таким образом, возраст, уровень образования и количество предыдущих тестов являются основными факторами, влияющими на надежность полученной оценки.

Опросник «Удовлетворенность состоянием уровня внутриглазного давления» (Treatment Satisfaction Survey-Intraocular Pressure, TSS-IOP) — анкета, которая оценивает реакцию пациента на лечение препаратами, понижающими уровень ВГД. Опросник TSS-IOP содержит вопросы о предполагаемой эффективности лечения, в которых пациентов спрашивают, насколько они удовлетво-

рены своим лечением и насколько убеждены, что лечение будет помогать поддерживать уровень ВГД в пределах нормы. Кроме этого, включен ряд вопросов, касающихся непреднамеренных побочных эффектов лечения, таких как покраснение или жжение в глазах, ощущение «песка» или чувство инородного тела в глазах, а также вопросы, касающиеся удобства использования лекарств (например, возникают ли трудности в момент использования капель). Все эти вопросы оцениваются по 5 уровням ответов, варьирующих от «очень уверен» до «очень не уверен», а более высокие баллы свидетельствуют о большей удовлетворенности результатами лечения.

M.J. Atkinson и соавт. [41] исследовали удовлетворенность пациентами уровнем своего офтальмотонуса. В данном исследовании приняли участие 250 пациентов, принимавшие топические антиглаукомные препараты. Выборка включала 44% мужчин ($n = 109$), 44% афроамериканцев ($n = 109$) и 57% кареглазых ($n = 142$) участников со средним возрастом 64,6 года и повышенным уровнем ВГД, средней продолжительностью анамнеза заболевания около 8,4 года. Большинство пациентов получали монотерапию (60%, $n = 151$). По полученным данным проводился стандартный психометрический анализ. Факторами удовлетворения были следующие: степень раздражения и гиперемии, удобство использования, простота использования и гипотензивная эффективность лекарственных препаратов. Оценка клиницистами контроля уровня ВГД, тяжести побочных эффектов и сложности использования лекарств коррелировала с оценкой удовлетворенности пациентов по этим параметрам ($r = 0,13-0,26$, $p < 0,01$). Результаты этого исследования показывают, что опросник является психометрически обоснованным и предоставляет возможность оценить важные аспекты жизни пациентов, а также побочные эффекты применения местных гипотензивных препаратов.

Опросник «Качество жизни с глаукомой» (Glaucoma Quality of Life-36, GlauQoL-36) предоставляет собой первый комплексный инструмент для измерения КЖ пациентов со всеми клиническими стадиями заболевания. Он охватывает вопросы, которые пациенты часто задают о своем заболевании («Ослепну ли я?», «Насколько прогрессировала моя болезнь?», «Какой у меня прогноз?»). В отличие от существующих опросников КЖ, используемых при глаукоме, GlauQoL-36 можно использовать и у пациентов ОГ (Sloane и соавт., 1992; Steinberg и соавт., 1994; Nordmann и соавт., 2007). Кроме того, опросник GlauQoL-36 охватывает физические, психологические и социальные критерии КЖ пациентов с глаукомой. Более того, каждый пункт вопросника GlauQoL-36 способен независимо фиксировать конкретные изменения КЖ, ожидаемые в ходе прогрессирования заболевания, и устанавливать различия между результатами пациентов с разными стадиями глаукомы. Опросник GlauQoL-36 предоставляет информацию о специфических для глаукомы проблемах повседневной жизни, предполагая, что глаукома и ее лечение влияют на КЖ пациента, включая его психологическое состояние. Эти

результаты также подтверждают важность отношений между пациентом и врачом и подчеркивают негативное влияние диагностики и прогрессирования заболевания на показатели КЖ пациентов даже на более ранних стадиях, когда пациент не испытывает функциональных ограничений.

A. Béchetoille и соавт. [42] оценили возможности опросника GlauQoL-36 у пациентов с глаукомой. Ими было проведено два исследования: первое — с целью сокращения объема опросника, который затем был дополнительно проверен на его надежность и клиническую достоверность (573 пациента с ПОУГ и ОГ); второе было направлено на подтверждение воспроизводимости этого опросника (244 пациента). В результате исследования клиническая валидность GlauQoL-36 была оценена как превосходная, четко продемонстрировав, что по мере увеличения тяжести заболевания и ухудшения периферии зрения показатели КЖ для оценки психологического благополучия, самооценки, повседневной жизни, вождения, беспокойства и лечения влияли отрицательно. Возраст пациента и более низкие показатели остроты зрения также были связаны с более низкими показателями КЖ. Ухудшение показателей КЖ коррелировало с клиническими стадиями глаукомы. Опросник GlauQoL-36 демонстрирует отличную корреляцию с прогрессированием заболевания у пациентов с глаукомой на всех стадиях заболевания и у лиц с ОГ. Однако GlauQoL-36 все еще содержит большой объем информации, что затрудняет его использование в повседневной клинической практике.

Опросник «Контрольный список симптомов и проблем здоровья» (Symptom and Health Problem Checklist, SHPC-18) — это относительно короткий, психометрически обоснованный опросник для выявления симптомов, связанных с глаукомой. D.C. Musch и соавт. [43] разработали сокращенную версию опросника симптомов глаукомы (18 вопросов) на основе проведенного и упомянутого ранее исследования SIGTS, оценив его психометрические свойства. Данное исследование включало результаты обследования и лечения 607 пациентов в возрасте от 25 до 75 лет с впервые выявленной глаукомой. Было установлено, что SHPC-18 является надежным, чувствительным и психометрически «правильным» опросником для измерения симптомов глаукомы. Этот показатель зависит от назначенного лечения и также определяет степень тяжести глаукомы. Более короткая версия опросника может быть полезна в клинических и исследовательских целях, чтобы лучше понять влияние симптомов глаукомы на повседневную жизнь пациентов. SHPC-18 — более короткий и удобный в использовании в повседневной практике.

Опросник «Шкала самоэффективности и ожидаемых результатов лечения глаукомы» (Glaucoma Self-Efficacy and Outcome Expectations Scale, GS-EOES) включает 43 вопроса, которые разделены на пункты «А» (22 вопроса о причинах, которые могут мешать пациенту использовать антиглаукомные препараты), «В» (правильность инстилляций глазных капель — 15 вопросов),

и «С» (ожидания, связанные с лечением, — 6 вопросов). Категории ответов для пункта «А» и «В»: «совсем не уверен», «несколько уверен», «очень уверен» и «не применяю». Варианты ответов для пункта «С» верифицируются по 9-балльной шкале в диапазоне от «совсем нет» до «несколько» и «чрезвычайно».

В.В. Sleath и соавт. [44] разработали и оценили психометрические свойства двух шкал этого опросника («А» и «В»). Материалом послужили результаты обследования 225 пациентов с глаукомой из 3 офтальмологических клиник в период с августа по декабрь 2007 г. В финальный протокол исследования были включены данные 191 (85%) пациента. Было установлено, что обе шкалы самоэффективности были достоверно связаны с двумя показателями приверженности пациентов к лечению глаукомы по показателям улучшения КЖ. Авторы посчитали необходимым заявить, что данные опросники могут быть полезны офтальмологам и исследователям для выявления пациентов с низким самоконтролем при использовании антиглаукомных лекарственных препаратов. Они также могут быть полезны пациентам, которые не верят, что все рекомендации врача-офтальмолога могут помочь сохранению их зрительных функций.

Опросник «Удовлетворенность глазами каплями» (Eye Drop Satisfaction Questionnaire, EDSQ) предложен J.-P. Nordmann и соавт. (2007) и состоит из 43 пунктов. Он был разработан для оценки степени удовлетворенности пациентов с глаукомой своим лечением и их приверженности к назначенному лечению. А. Regnault и соавт. [45] оценивали психометрические свойства и определяли степень удовлетворенности от лечения глазами каплями у 184 пациентов с ПОУГ в ретроспективном исследовании. Опросник EDSQ показал удовлетворительные психометрические свойства и может быть использован в будущих исследованиях для оценки удовлетворенности пациентов с глаукомой своим лечением.

Все опросники по глаукоме, направленные на изучение КЖ пациентов с этим заболеванием, определяют ряд ключевых качественных характеристик: эффективность, в том числе и при внедрении новых видов лекарственных препаратов/методов лечения; успешность реабилитационных и профилактических мероприятий; индивидуальный мониторинг состояния. Результаты использования различных методик показывают, что оценка КЖ пациентов с ПОУГ является средством для оценки важных аспектов опыта пациентов и может использоваться в отдельных случаях для прогнозирования приверженности пациентов к дальнейшему лечению. Однако оценка пригодности применения опросников доказывает сложность интерпретации их результатов в связи с различной степенью оценки влияния факторов КЖ и удобства лечения. В связи с этим в последние годы принято использовать два и более опросников для получения достоверных результатов при положительной корреляции данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парова Е.Б., Куроедов А.В. Преимущества и недостатки современных опросников для пациентов с глаукомой. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;3(34):34–35. [Parova E.B., Kuroedov A.V. Advantages and disadvantages of modern questionnaires for patients with glaucoma. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2020;3(34):34–35. (In Russian)].
2. Апрелев А.Е., Барбос Ю.А., Муханько И.Ж. Эффективность нейропротекторной терапии у пациентов с глаукомой. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(4):828–831. [Aprelev A.E., Barbos Yu.A., Mukhanko I.J. The effectiveness of neuroprotective therapy in patients with glaucoma. *Saratov J. Scientific Medical*. 2018;14(4):828–831. (In Russian)].
3. Овечкин И.Г., Малышев А.В., Карапетов Г.Ю. и др. Методы оценки качества жизни пациента в офтальмологической практике. *Современная оптометрия*. 2015;7(87):34–39. [Ovetchkin I.G., Malyshev A.V., Karapetov G.Yu. et al. Methods of assessing the patient's quality of life in ophthalmological practice. *Modern Optometry*. 2015;7(87):34–39. (In Russian)].
4. Корелина В.Е., Газизова И.Р. Возрастные аспекты приверженности терапии глаукомы. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(37):34–39. [Korelina V.E., Gazizova I.R. Age-related aspects of adherence to glaucoma therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(37):34–39. (In Russian)]. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-37-34-39
5. Радыш И.В., Рагозин О.Н., Шаламова Е.Ю. Выявление латентных факторов качества жизни, связанного со здоровьем, как методологический подход к его оценке и коррекции: Учеб. пособие. Москва, Российский университет дружбы народов (РУДН), 2017. [Radysh I.V. Identification of latent factors of health-related quality of life as a methodological approach to its assessment and correction: Textbook. I.V. Radysh, O.N. Ragozin, E. Y. Shalamova. Moscow, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), 2017 (In Russian)].
6. Cahill M.T., Banks A.D., Stinnett S.S. et al. Vision-related quality of life in patients with bilateral severe age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112(1):152–158. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.06.036
7. Jacobs J.M., Hammerman-Rozenberg R., Maaravi Y. et al. The impact of visual impairment on health, function and mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* 2005;17:281–286. DOI: 10.1007/BF03324611
8. Nutheti R., Shamanna B.R., Nirmalan P.K. et al. Impact of impaired vision and eye disease on quality of life in Andhra Pradesh. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:4742–4748. DOI: 10.1167/iovs.06-0020
9. Testa M.A., Simonson D.C. Assessment of quality-of-life outcomes. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:835–840. DOI: 10.1056/NEJM199603283341306
10. Макогон С.И., Макогон А.С. Влияние различных моделей терапевтического обучения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на качество жизни. *Клиническая геронтология*. 2018;24(7–8):12–19. [Makogon S.I., Makogon A.S. The influence of various models of therapeutic training of patients with primary open-angle glaucoma on the quality of life. *Clinical Gerontology*. 2018;24(7–8):12–19. (In Russian)]. DOI: 10.26347/1607-2499201807-08012-019
11. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: Элби, 1999. [Novik A.A., Ionova T.I., Kaind P. The concept of quality of life research in medicine. St. Petersburg: Albi, 1999. (In Russian)].
12. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. *Control Clin. Trials*. 1989;10(4):195–208. DOI: 10.1016/0197-2456(89)90058-5
13. Bullinger M., Power M.J., Aaronson N.K. et al. Creating and evaluating cross-cultural instruments. In: Spilker B., editor. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996:659–669.
14. Calvert M., Blazeby J., Altman D.G. et al. CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *JAMA*. 2013;309(8):814–822. DOI: 10.1001/jama.2013.879
15. Pollard W.E., Bobbitt R.A., Bergner M. et al. The sickness impact profile: reliability of a health status measure. *Med. Care*. 1976;14(2):146–155. DOI: 10.1097/00005650-197602000-00004

16. Snyder C.F., Aaronson N.K., Choucair A.K. et al. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. *Qual. Life Res.* 2012;21(8):1305–1314. DOI: [10.1007/s11136-011-0054-x](https://doi.org/10.1007/s11136-011-0054-x)
17. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриницина С.И. Валидизация методик оценки качества жизни у больных стабильной стенокардией. *Клиническая медицина.* 2001;79(1)1:22–25. [Syrkin A.L., Pechorina E.A., Drinitsina S.I. Validation of methods for assessing the quality of life in patients with stable angina pectoris. *Clinical Medicine.* 2001;79(1)1:22–25. (In Russian)].
18. Курышева Н.И., Шарова Г.А., Беликова Е.И. Исследование роли хориоидеи и хрусталика в развитии первичного закрытия угла передней камеры: оценка качества жизни пациентов. *Глаукома.* 2022;21(1):3–13. [Kuryshva N.I., Sharova G.A., Belikova E.I. Investigation of the role of the choroid and lens in the development of primary closure of the anterior chamber angle: assessment of the quality of life of patients. *Glaucoma.* 2022;21(1):3–13. (In Russian)]. DOI: [10.53432/2078-4104-2022-21-1-3-13](https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-1-3-13)
19. Сахнов С.Н. Качество жизни больных глаукомой как интегральный критерий эффективности лечения. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2018;62(5):234–238. [Sakhnov S.N. Quality of life of glaucoma patients as an integral criterion of treatment effectiveness. *Healthcare of the Russian Federation.* 2018;62(5):234–238. (In Russian)]. DOI: [10.18821/0044-197X-2018-62-5-234-238](https://doi.org/10.18821/0044-197X-2018-62-5-234-238)
20. Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scand. J. Rheumatol.* 1995;24:61–63. DOI: [10.3109/03009749509099285](https://doi.org/10.3109/03009749509099285)
21. Lee B.L., Gutierrez P., Gordon M. et al. The Glaucoma Symptom Scale. A brief index of glaucoma-specific symptoms. *Arch. Ophthalmol.* 1998;116:861–866. DOI: [10.1001/archophth.116.7.861](https://doi.org/10.1001/archophth.116.7.861)
22. Spaeth G., Walt J., Keener J. Evaluation of quality of life for patients with glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141:3–14. DOI: [10.1016/j.ajo.2005.07.075](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.07.075)
23. Broman A.T., Munoz B., West S.K. et al. Psychometric properties of the 25-item NEI-VFQ in a Hispanic population: Proyecto VER. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42:606–613.
24. Lin J.C., Chie W.C. Psychometric validation of the Taiwan Chinese version of the 25-Item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire. *J. Eval. Clin. Pract.* 2010;16:619–626. DOI: [10.1111/j.1365-2753.2009.01253.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01253.x)
25. Nordmann J.P., Viala M., Sullivan K. et al. Psychometric Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) French version: in a population of patients treated for ocular hypertension and glaucoma. *Pharmacoeconomics.* 2004;22:197–206. DOI: [10.2165/00019053-200422030-00005](https://doi.org/10.2165/00019053-200422030-00005)
26. Rossi G.C., Milano G., Tinelli C. The Italian version of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: translation, validity, and reliability. *J. Glaucoma.* 2003;12:213–220. DOI: [10.1097/00061198-200306000-00006](https://doi.org/10.1097/00061198-200306000-00006)
27. Simao L.M., Lana-Peixoto M.A., Araujo C.R. et al. The Brazilian version of the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: translation, reliability and validity. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2008;71(4):540–546. DOI: [10.1590/S0004-27492008000400014](https://doi.org/10.1590/S0004-27492008000400014)
28. Toprak A.B., Eser E., Guler C. et al. Cross-validation of the Turkish version of the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ 25). *Ophthalmic Epidemiol.* 2005;12:259–269. DOI: [10.1080/09286580590967763](https://doi.org/10.1080/09286580590967763)
29. Габдрахманова А.Ф., Курбанов С.А. Клинико-функциональное значение показателей качества жизни при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал Глаукома.* 2015;14(4):29–35. [Gabbrakhmanova A.F., Kurbanov S.A. Clinical and functional significance of quality of life indicators in primary open-angle glaucoma. *National J. Glaucoma.* 2015;14(4):29–35. (In Russian)].
30. Khadka J., Pesudovs K., McAlinden C. et al. Reengineering the glaucoma quality of life-15 questionnaire with rasch analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(9):6971–6977. DOI: [10.1167/iovs.11-7423](https://doi.org/10.1167/iovs.11-7423)
31. Skalicky S.E., Fenwick E., Martin K.R. et al. Impact of age-related macular degeneration in patients with glaucoma: understanding the patients' perspective. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016;44(5):377–387. DOI: [10.1111/ceo.12672](https://doi.org/10.1111/ceo.12672)
32. Goh R.L.Z., Fenwick E., Skalicky S.E. The Visual Function Questionnaire. *J. Glaucoma.* 2016;25(10):822–829. DOI: [10.1097/IJG.0000000000000441](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000441)
33. Mahdaviyad H., Roustaei N., Masoumpour, M.B. et al. Psychometric properties of the Glaucoma Quality of Life-15 questionnaire: Use of explanatory factor analysis. *J. Cur. Ophthalmol.* 2018;30(3):211–216. DOI: [10.1016/j.joco.2017.12.005](https://doi.org/10.1016/j.joco.2017.12.005)
34. Barber B.L., Strahlman E.R., Laibovitz R. et al. Validation of a Questionnaire for Comparing the Tolerability of Ophthalmic Medications. *Ophthalmology.* 2020;104(2):334–342. DOI: [10.1016/s0161-6420\(97\)30314-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30314-5)
35. Musch D., Lichten P., Guire K. et al. The collaborative initial glaucoma treatment study Study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 1999;106(4):653–662. DOI: [10.1016/s0161-6420\(99\)90147-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)90147-1)
36. Nelson P., Aspinall P., Papanicolaou O. Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function. *J. Glaucoma.* 2003;12(2):139–150. DOI: [10.1097/00061198-200304000-00009](https://doi.org/10.1097/00061198-200304000-00009)
37. Viswanathan A.C., Mcnaught A., Poinoosawmy D. et al. Severity and Stability of Glaucoma: Patient Perception Compared With Objective Measurement. *Arch. Ophthalmol.* 1999;117:450–454. DOI: [10.1001/archophth.117.4.450](https://doi.org/10.1001/archophth.117.4.450)
38. Iester M., Zingirian M. Quality of life in patients with early, moderate and advanced glaucoma. *Eye.* 2002;16(1):44–49. DOI: [10.1038/sj.eye.6700036](https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700036)
39. Walt J.G., Rendas-Baum R., Kosinski M. et al. Psychometric Evaluation of the Glaucoma Symptom Identifier. *J. Glaucoma.* 2011;20(3):148–159. DOI: [10.1097/IJG.0b013e3181e07970](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181e07970)
40. Tan K.L., Fhun L.C., Yaakub M. et al. Anxiety and Visual Field Assessment Reliability in Glaucoma Patients. *Asian J. Med. Health.* 2017;7(3):1–8. DOI: [10.9734/AJMAH/2017/36396](https://doi.org/10.9734/AJMAH/2017/36396)
41. Atkinson M. J., Stewart W.C., Fain J.M. et al. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:1–67. DOI: [10.1186/1477-7525-1-67](https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-67)
42. Béchettoille A., Arnould B., Bron A. et al. Measurement of health-related quality of life with glaucoma: validation of the Glau-QoL 36-item questionnaire. *Acta Ophthalmologica.* 2008;86(1):71–80. DOI: [10.1111/j.1600-0420.2007.00999.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.00999.x)
43. Musch D.C., Tarver M.E., Goren M.J., Janz N.K. Development of an 18-Item Measure of Symptom Burden in Patients With Glaucoma From the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study's Symptom and Health Problem Checklist. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(12):1345–1351. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2017.4574](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4574)
44. Sleath B., Blalock S.J., Robin A. Development of an instrument to measure glaucoma medication self-efficacy and outcome expectations. *Eye.* 2009;24(4):624–631. DOI: [10.1038/eye.2009.174](https://doi.org/10.1038/eye.2009.174)
45. Regnault A., Viala-Danten M., Gilet H., Berdeaux G. Scoring and psychometric properties of the Eye-Drop Satisfaction Questionnaire (EDSQ), an instrument to assess satisfaction and compliance with glaucoma treatment. *BMC Ophthalmol.* 2010;10(1):1–9. DOI: [10.1186/1471-2415-10-1/](https://doi.org/10.1186/1471-2415-10-1/)

Поступила 09.06.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Парова Елизавета Башировна (Parova Elizaveta V.) — аспирант кафедры офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3436-0293>

Куроедов Александр Владимирович (Kuroedov Aleksandr V.) — д-р мед. наук, начальник отделения офтальмологии ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, профессор кафедры офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

Юнисова А.С., Смоленский А.В.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ИНТЕРВАЛА QT И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СПОРТИВНОГО СЕРДЦА

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, 105122, Москва, Россия

В настоящий момент большой интерес представляет профилактика внезапной сердечной смерти у спортсменов. На данный момент накоплено большое количество литературных данных о взаимосвязи длины интервала QT и проаритмогенного потенциала миокарда. Однако в последние годы появились новые потенциальные предикторы возникновения фатальных аритмий у спортсменов — увеличение дисперсии интервала QT, а также краткосрочная вариабельность реполяризации. В данном обзоре представлены подробные данные о диагностике, распространенности, классификации, этиологии удлиненного QT как одного из проявлений дисперсии QT. Многообразие причин, приводящих к синдрому удлиненного интервала QT (LQTS), создает сложности в дифференциальной диагностике этого состояния, и в итоге LQTS часто остается за пределами внимания врачей, осуществляющих контроль за состоянием здоровья спортсменов. Также приведены результаты недавних исследований, посвященных изучению ремоделирования спортивного сердца.

Ключевые слова: интервал QT; внезапная сердечная смерть; спортсмены.

Для цитирования: Юнисова А.С., Смоленский А.В. Вариабельность интервала QT и ремоделирование спортивного сердца. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):377–381. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-377-381>

Для корреспонденции: Юнисова Алина Саидовна — e-mail: Yunisova.alina@yandex.ru

Yunisova A.S., Smolensky A.V.

QT INTERVAL VARIABILITY AND ATHLETE'S HEART REMODELLING

Russian State University of Physical Education, Sports, Youth and Tourism, 105122, Moscow, Russia

At present, the prevention of sudden cardiac death in athletes is of great interest. A large amount of literature data concerning the correlation between the length of the QT interval and the proarrhythmic potential of the myocardium has been accumulated. However, new potential predictors of the fatal arrhythmias occurrence in athletes have emerged in recent years — an increase in the dispersion of the QT interval, as well as short-term variability in repolarization. This review provides detailed data on the diagnosis, prevalence, classification, etiology of long QT as one of the manifestations of QT variance. The variety of causes leading to long QT syndrome (LQTS) causes difficulties in the differential diagnosis of this condition and, as a result, LQTS often remains outside the attention of practitioners. The data of recent studies of the athlete's heart remodelling are presented as well.

Key words: QT interval; sudden cardiac death; athletes.

For citation: Yunisova A.S., Smolensky A.V. QT interval variability and athlete's heart remodeling. *Klinicheskaya meditsina*. 2022; 100(7–8):377–381. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-377-381>

For correspondence: Alina S. Yunisova — e-mail: Yunisova.alina@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.04.2022

В настоящее время остается актуальной проблема жизнеугрожающих аритмий в спорте и внезапной смерти (ВС), к которой она приводит. Так, с 1980 по 2006 г. зарегистрировано 1866 случаев ВС во время занятия спортом (по данным Американского регистра ВС молодых спортсменов) [1].

Одним из часто встречающихся состояний, приводящих к возникновению фатальных аритмий, является синдром удлиненного QT (LQTS) и его дисперсия. Дисперсия QT является маркером неоднородности, гетерогенности процессов реполяризации, которая в свою очередь представляется одним из механизмов развития желудочковых тахикардий [2, 3].

Только в 2% случаев на аутопсиях спортсменов после внезапной сердечной смерти (ВСС) отсутствовали видимые сердечно-сосудистые структурные изменения. Среди причин смерти в возрасте до 35 лет доминируют врожденные структурные аномалии сердца: гипертро-

фическая кардиомиопатия, аномалии развития коронарных артерий, аритмогенная дисплазия правого желудочка, различные формы гипертрофии миокарда левого желудочка, синдромы Марфана, Бругада, врожденные пороки сердца и проч. [4].

Интервал QT — отрезок электрокардиограммы (ЭКГ) от начала зубца Q до нисходящего колена зубца T к изолинии. Он отражает процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков. Существует ряд причин, приводящих к удлинению интервала QT. К ним относятся наследственные факторы, ятрогенные причины (прием лекарственных препаратов), нарушения водно-электролитного баланса. Множество факторов, влияющих на продолжительность интервала QT, определяют значительные трудности в диагностике и профилактике этого состояния. Особо драматической является вероятность возникновения ВСС у спортсменов с удлиненным QT. В данном обзоре мы попытались обосновать важность

проведения скрининговой электрокардиографии у профессиональных спортсменов для ранней диагностики и профилактики удлинения QT .

Синдром удлиненного интервала QT является группой состояний, схожих по клинической картине, патогенезу, течению и прогнозу с электрокардиографическими проявлениями в виде различной степени удлинения интервала QT , приводящих к фатальным нарушениям сердечного ритма [5–7]. Основой удлинения интервала QT является асинхронность реполяризации участков миокарда желудочков и, как следствие, увеличение ее общей продолжительности [8, 9]. «Золотым стандартом» диагностики является регистрация ритма сердца в период возникновения симптомов, таких как потеря сознания или пресинкопальное состояние, холтеровское мониторирование в данном случае — один из основных методов обследования [10].

Подозрение на диагноз удлинения интервала QT основывается на данных ЭКГ (удлинение интервала QT , наличие эпизодов желудочковой тахикардии, альтернация T -волн и изменения морфологии T -волн — T -волна с широким основанием, зазубренные зубцы T в 3 отведениях) и семейном анамнезе. Также выделяют малые диагностические критерии: ранние желудочковые экстрасистолы и залпы полиморфной желудочковой тахикардии; эпизоды ригидной синусовой брадикардии с ЧСС менее 35 в минуту; паузы ритма более 3 с. Для каждого патологического состояния характерны специфические факторы риска, выявление которых и служит предметом клинко-электрофизиологических исследований. Разработаны алгоритмы прогнозирования жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у спортсменов с LQTS, синдромом слабости синусового узла и желудочковыми аритмиями [10].

Поскольку QT изменяется в зависимости от частоты сердечных сокращений, существует несколько формул для корректировки интервала QT , наиболее часто в исследованиях, оценивающих LQTS, применяется формула Базетта — $QTc = QT / \sqrt{RR}$ — с использованием интервала RR , предшествующего измеренному интервалу QT [11].

Формула Базетта не вполне корректна. Отмечена тенденция к излишней корректировке при тахикардии и недостаточная корректировка при брадикардии. Согласно признанным в мировой практике рекомендациям мужчины со значением $QTc > 440$ мс и женщины со значением $QTc > 460$ мс считаются имеющими аномально удлиненный интервал QTc [12].

В качестве одного из надежных предикторов ВСС может выступать также увеличение дисперсии интервала QT (ΔQT), которая представляет собой разницу между максимальным и минимальным значениями длительности интервала QT в 12 стандартных отведениях ЭКГ: $\Delta QT = QT_{max} - QT_{min}$. При LQTS удлинение QT -интервала может стать причиной возникновения *torsade de pointes* — полиморфной пируэтной желудочковой тахикардии, которая может перейти в фибрилляцию желудочков и привести к внезапной сердечной смерти.

Эпизоды желудочковой тахикардии могут иметь кратковременный характер, клинически проявляясь слабостью, головокружением, и заканчиваться самостоятельно, но могут рецидивировать и переходить в фибрилляцию желудочков и заканчиваться внезапной сердечной смертью [13–15].

Причиной развития LQTS является нарушение функционирования ионных каналов, которое может быть как врожденным, так и приобретенным. На врожденный характер развития синдрома указывает наличие симптомов в семейном анамнезе. Некоторые мутации вызывают более тяжелые, другие — менее тяжелые формы заболевания [16].

В исследовании S. Basavarajiah и соавт. (2007) [16] средний интервал QTc у 2000 спортсменов составил 397 ± 28 мс и находился в диапазоне от 346 до 570 мс. При этом удлиненный интервал QTc имели семь человек — шесть мужчин и одна женщина. Средняя частота сердечных сокращений у этих семи спортсменов составляла 58 ударов в минуту (диапазон 47–68 ударов в минуту), а QTc составлял от 460 до 570 мс. Из семи спортсменов у троих исходное значение QTc составляло 500 мс. Все семь спортсменов были бессимптомными; никто из них не принимал регулярно лекарства, которые могли быть связаны с удлинением интервала QTc , и не имел семейного анамнеза врожденного LQTS, преждевременной внезапной сердечной смерти, необъявленных обмороков или эпилепсии. Ни у одного из спортсменов не было нейросенсорной глухоты.

В этом же исследовании во время теста с физической нагрузкой все спортсмены достигли не менее 90% от прогнозируемой для их возраста частоты сердечных сокращений. Ни у одного из спортсменов не было эпизодов полиморфной желудочковой тахикардии; однако у двух человек наблюдалось удлинение интервала QTc на начальных этапах тренировки и сразу после нее. У обоих спортсменов исходное значение QTc составляло 0,500 мс.

Из пяти спортсменов, прошедших генетическое тестирование, только один имел положительный генетический диагноз. У остальных четырех спортсменов генетический диагноз не подтвердился после скрининга на все известные мутации, способные вызывать LQT1-3.

Исследование S. Sharma и соавт. [17] показывает, что распространенность удлиненного интервала QTc у профессиональных спортсменов составляет 0,4%. Эта цифра не отличается от АВ-блокады второй степени типа Мобитц I, блуждающего кардиостимулятора предсердий и блокады правой ножки пучка Гиса, которые считаются нормальными вариантами у спортсменов.

Врожденная форма удлинения интервала QT сочетается с такими симптомами, как нейросенсорная тугоухость, глухонмота, пролапс митрального клапана, миопатия, воронкообразное искривление грудной клетки, грыжи, сколиоз.

Учитывая это, удлинение интервала QT , обнаруженное при обследовании спортсменов, стоит рассматривать как приобретенное. Вместе с этим целесообразно проведение всестороннего клинического обследования

спортсменов для выявления состояний, ассоциированных с LQTS. Распространенность удлиненного интервала QT у профессиональных спортсменов составляет 1:250 или 0,4%, хотя это не обязательно означает, что у этих спортсменов есть LQTS [16].

Как было показано, многие причины ВСС являются известными, но редко бывает достаточно одной причины, чтобы спровоцировать опасную для жизни аритмию. Внезапная сердечная смерть — это многофакторный процесс, и мы, скорее всего, имеем дело с вероятностным событием, при котором каждый из факторов риска определяет только небольшую часть многофакторного процесса.

Имеются данные о повышении дисперсии QT при патологическом ремоделировании сердца юных спортсменов. Есть исследования, указывающие на то, что увеличение дисперсии QT не связано с видом нагрузки (статическая или динамическая), а зависит от продолжительности спортивной деятельности [18]. В исследовании C. Lengyel и соавт. (Increased Short-Term Variability of the QT Interval in Professional Soccer Players: Possible Implications for Arrhythmia Prediction, 2011), в котором сравнивались параметры интервала QT и его дисперсия у сопоставимых по возрасту групп атлетов и добровольцев, продемонстрировано, что краткосрочная дисперсия времени реполяризации у атлетов ($n = 76$) была выше, чем у добровольцев, не занимавшихся спортом ($n = 76$) — $4,8 \pm 0,14$ против $3,5 \pm 0,10$ мс ($p < 0,001$). Также стоит отметить, что интервал QTc у спортсменов составил $419 \pm 3,1$ мс и был достоверно больше, чем в группе добровольцев — $390 \pm 3,6$ ($p < 0,001$). Таким образом, возможно обсуждать вопрос о взаимосвязи краткосрочной дисперсии времени реполяризации с риском ВСС у спортсменов.

В настоящее время проводятся работы по моделированию сердца спортсменов у лабораторных животных. Эти исследования также направлены на исследования изменений структуры миокарда, что может приводить к ВСС у спортсменов. Одна из недавних — исследование P. Kui и соавт. [19]. В этой работе сравнивался ряд электрофизиологических и структурных параметров сердца кроликов, разделенных на 2 группы: группу без тренировок и группу со значительной (12 нед. ежедневные занятия на беговой дорожке) физической нагрузкой. Особенностью этого исследования является представленный авторами анализ экспрессии генов COL3A1, MMP-2 и TIMP-1, ответственных за деградацию миокардиального внеклеточного матрикса и формирование фиброза (Brown R.D., Ambler S.K., Mitchell M.D., 2005). У кроликов «тренированной» группы экспрессия вышеперечисленных генов была значительно интенсивнее, чем у группы кроликов без нагрузки. Данный процесс определенно вносит вклад в формирование проаритмогенного потенциала миокарда. Полученные результаты можно экстраполировать на человеческую популяцию, в частности на сердечно-сосудистую систему атлетов, однако необходимы дальнейшие исследования в этой сфере.

Самыми частыми причинами возникновения приобретенного удлинения интервала QT являются прием лекарственных препаратов, электролитные нарушения, в том числе вызванные приемом лекарственных средств, алиментарные нарушения, интоксикации [24].

Прием препаратов, а также различные состояния могут становиться триггерами для приобретенного удлинения интервала QT в связи с наличием «мягких» мутаций генов, связанных с белками ионных каналов, и генов, влияющих на метаболизм лекарственных средств [8, 20–23].

Следует обратить внимание на то, что полипрагмазия увеличивает риск лекарственного взаимодействия, это в свою очередь может увеличить интервал QT и повысить риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Взаимодействие препаратов может быть фармакодинамическим, при котором препараты блокируют калиевые каналы, или фармакокинетическим, когда один препарат влияет на выведение другого, или смешанным фармакодинамическим-фармакокинетическим [25].

Таким образом, информация о приеме лекарственных препаратов имеет большое значение для дифференциальной диагностики врожденных и приобретенных форм удлинения интервала QT .

Диагностика LQTS как правило носит ретроспективный характер — после эпизодов синкопе, остановки сердца или даже ВСС. Такие сердечные события могут провоцироваться физическими упражнениями, эмоциональным состоянием или возникать во время сна.

Итальянская программа предварительного отбора спортсменов из более 34 000 обследованных кандидатов дисквалифицировала 235 человек (0,69%) на основании выявления удлиненного интервала QTc (440 мс у мужчин и 460 мс у женщин) [26].

Результаты исследований могут быть интерпретированы как указывающие на более высокую распространенность LQTS у спортсменов по сравнению с другими расстройствами, как, например, гипертрофическая кардиомиопатия, обычно играющая особую роль в связанной с физическими упражнениями ВСС у спортсменов [27]. Если учесть тот факт, что до 40% людей с LQTS не будут идентифицированы на одной ЭКГ, распространенность LQTS может быть даже выше [28].

В исследовании не было возможности прокомментировать полезность генетического тестирования при оценке спортсменов с длинным интервалом QT , а также нельзя было использовать генотипирование для стратификации риска, поскольку двое из семи спортсменов отказались от теста и только один дал положительный результат на генетическое нарушение. Тем не менее результаты этого исследования убедительно доказывают, что значение QTc в 500 мс является диагностическим признаком LQTS у элитных спортсменов; последующее генотипирование может повлиять на принятие решения о продолжении занятий спортом [16].

LQTS — заболевание, сопряженное с высоким риском возникновения опасных жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. До 33% детей в дебюте заболевания

имеют остановку сердца, а 18% — внезапную сердечную смерть [22], поэтому раннее выявление этого заболевания крайне актуально. Ежегодная частота ВСС при LQTS составляет от 0,9% (в отсутствие синкопе) до 5% (при наличии приступов потери сознания в анамнезе), причем более чем в половине случаев смерть наступает в возрасте до 20 лет [8].

В нашем исследовании при оценке дисперсии интервала QT и выявлении ее повышенного значения мы обнаружили статистически значимые различия в частоте встречаемости повышенной дисперсии QT у юных спортсменов с изменениями на стандартной ЭКГ покая и у спортсменов с нормальной ЭКГ. Они составляют 61 и 2,5% соответственно, $p < 0,001$. Большая частота увеличения дисперсии QT выявлена у юных спортсменов с нарушениями процессов реполяризации на ЭКГ (57%), у спортсменов с экстрасистолией (100%), с выраженной брадиаритмией (33%).

Увеличение дисперсии интервала QT , отражающее гетерогенность процессов реполяризации, повышает вероятность развития у юных спортсменов нарушений ритма сердца и дисфункции синусового узла.

В настоящее время оценка дисперсии QT является одним из информативных, неинвазивных и достаточно простых методов, позволяющих оценить негетерогенность процессов реполяризации и выявить группы риска по развитию фатальных желудочковых аритмий [18].

Продолжаются исследования ремоделирования миокарда у спортсменов с использованием актуальной на данный момент методики измерения систолической функции миокарда — глобальной продольной деформации. В исследовании R. Sarikaya и соавт. [29] сравнивались геометрические и функциональные параметры ЛЖ группы спортсменов-баскетболистов ($n = 38$) и здоровых нетренированных добровольцев ($n = 40$). Было найдено, что у атлетов была достоверно большая дисперсия QT — $58,7 \pm 10,6$ (против $42,6 \pm 7,1$ в контрольной группе) ($p = 0,001$). Также атлеты имели больший конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ в сравнении с контрольной группой ($p = 0,009$ и $p = 0,005$ соответственно). Примечательно, что была выявлена взаимосвязь между показателем глобальной продольной деформации ЛЖ и величиной дисперсии QT и QTc ($p = 0,001$; $r = -0,804$, $p = 0,001$; $r = -0,764$ соответственно). Подобных корреляционных связей в группе добровольцев найдено не было. На данный момент недостаточно данных, чтобы охарактеризовать связь систолической функции миокарда спортсменов с дисперсией QT .

Выводы. Актуальность изучения синдрома удлиненного интервала QT определяется прежде всего доказанной связью с синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью, на что указывают результаты многочисленных исследований. Достижения в современном спорте предполагают значительное увеличение объема и интенсивности физических нагрузок, что в свою очередь создает предпосылку для возможной физической перегрузки (перенапряжения) спортсменов [30]. Следует отметить, что рациональное построение тренировочных

нагрузок для абсолютно здоровых спортсменов, подготовленных к их выполнению, не может быть причиной развития каких-либо осложнений. Одной из самых часто диагностируемых форм хронического перенапряжения сердечно-сосудистой системы у спортсменов является нарушение процессов реполяризации на ЭКГ. По мнению большинства исследователей, у высококвалифицированных спортсменов признаки хронического перенапряжения сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся изменениями ЭКГ и требующими углубленного кардиологического обследования, составляют до 40%, против 11,8% у лиц, занимающихся массовым спортом [10]. Суммируя вышесказанное, профилактика LQTS должна быть направлена на устранение модифицируемых факторов риска (прием определенных лекарственных средств, полипрагмазия), коррекцию тренировочного процесса. Также немаловажно проведение ЭКГ-скрининга у спортсменов, в том числе в динамике с целью выявления изменений интервала QT .

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Макаров Л.М. Внезапная смерть у молодых спортсменов. *Кардиология*. 2010;2:78–83. [Makarov L.M. Sudden death in young athletes. *Cardiology*. 2010;2:78–83. (In Russian)].
- Баум О.В., Попов Л.А., Волошин В.И., Муромцева Г.А. QT-Дисперсия в ортогональных системах отведений. *Вестник аритмологии*. 2002;26:49–56. [Baum O.V., Popov L.A., Voloshin V.I., Muromceva G.A. QT-Dispersion in Orthogonal Lead Systems. *Journal of Arrhythmology*. 2002;26:49–56. (In Russian)].
- Болдуева С.А., Ерчак Т.Я., Жук В.С. и др. Дисперсия интервала QT у больных в различные сроки инфаркта миокарда. *Вестник аритмологии*. 2001;22:34–37. [Boldueva S.A., Erchak T.Ya., Zhuk V.S. et al. Dispersion of the QT interval in patients at different times of myocardial infarction. *Journal of Arrhythmology*. 2001;22:34–37. (In Russian)].
- Аль-Обади И.С. Смоленский А.В. Генные маркеры как предикторы внезапной сердечной смерти в спорте. *Российский кардиологический журнал*. 2007 [Al'-Obadi I.S. Smolenskij A.V. Gene Markers as Predictors of Sudden Cardiac Death in Sports, *Russian Journal of Cardiology*. 2007. (In Russian)].
- Adler A., van der Werf C., Postema P.G., Rosso R., Bhuiyan Z.A., Kalman J.M. et al. The phenomenon of 'QT stunning': The abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):901–8.
- Border W.L., Benson D.W. Sudden infant death syndrome and long QT syndrome: the zealots versus the naysayers. *Heart Rhythm*. 2007;4(2):167–9.
- Viskin S., Postema P.G., Bhuiyan Z.A., Rosso R., Kalman J.M., Vohra J.K. et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: A bedside test for diagnosing long QT syndrome. *JACC*. 2010;55(18):1955–61.
- Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S. et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136–1144.
- Vatta M., Ackerman M.J., Ye B., Makielski J.C., Ughanze E.E., Taylor E.W. et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation*. 2006;114(20):2104–12.
- Смоленский А.В., Михайлова А.В. Спортивное сердце — мифы и реальность. *Медицина и спорт*. 2005. [Smolenskij A.V., Mihajlova A.V. Sports heart — myths and reality. *Medicine and sports*. 2005. (In Russian)].
- Bazett H.C. An analysis of time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353–370.

12. Corrado D. et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol, *Eur. Heart J.* 2005;26:516–524.
13. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S. et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *J. Europace.* 2011;13(8):1077–1109. DOI: 10.1093/europace/eur245
14. Nakano Y., Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *Journal of Human Genetics.* 2016;61(1):51–5. DOI: 10.1038/jhg.2015.74.
15. Michels G., Kochanek M., Pfister R. Life-threatening cardiac arrhythmias due to drug-induced QT prolongation. *Journal of Aug Medizinische Klinik — Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2016;111:302–309. DOI: 10.1007/s00063-015-0071-6
16. Basavarajiah S., Wilson M., Whyte G., Shah A., Behr E., Sharma S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur. Heart J.* 2007;28(23).
17. Sharma S., Whyte G., Elliott P., Padula M., Kaushal R., Mahon N., McKenna W.J. Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. *Br. J. Sports Med.* 1999;33:319–324.
18. Леонова Н.М., Коковина Г.Г., Михайлова А.В., Смоленский А.В. Дисперсия интервала QT и структурно-морфологические особенности сердца юных спортсменов. *Лечебная физкультура и спортивная медицина.* 2011. [Leonova N.M., Kokovina G.G., Mihajlova A.V., Smolenskij A.V. Dispersion of the QT interval and structural and morphological features of the heart of young athletes. *Therapeutic Exercise and Sports Medicine.* 2011. (In Russian)].
19. Kui P., Polyák A., Morvay N. et al. Long-term endurance exercise training alters repolarization in a new rabbit athlete's heart model. *Front Physiol.* 2021;12:741317. Published online 2022 Feb 14. DOI: 10.3389/fphys.2021.741317/
20. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J. Physiology.* 2016;594(9):2459–68. DOI: 10.1113/JP270526
21. Newman D.B., Fidahusseini S.S., Kashiwagi D.T. et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J. Heart Failure Reviews.* 2014;19(2):199–205. DOI: 10.1007/s10741-013-9371-1
22. Turan S. Current nomenclature of pseudohypoparathyroidism: inactivating parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein signaling disorder. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017;9(2):58–68. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.s006
23. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* 2011;96(10):3020–3030. DOI: 10.1210/jc.2011-1048
24. Meyer T., Ruppert V., Karatolios K., Maisch B. Hereditary long QT syndrome due to autoimmune hypoparathyroidism in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *J. Electrocardiol.* 2007;40(6):504–509.
25. Digby G.C., Riera A.R.P., Barros R.B., Simpson C.S., Redfearn D.P., Methot M., Femenia F., Baranchuk A. Acquired long QT interval: a case series of multifactorial qt prolongation. *Clin. Cardiol.* 2011;34(9):577–582.
26. Corrado D., Basso C., Pavei A., Michieli P., Schiavon M., Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA.* 2006;296:1593–1601.
27. Corrado D., Basso C., Schiavon M., Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N. Eng. J. Med.* 1998;339:364–369.
28. Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J., Bloise R., Ronchetti E., Nastoli J., Bottelli G., Cerrone M., Leonardi S. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA.* 2005;294:2975.
29. Sarikaya R., Giray D. Athletes' heart: QTC dispersion and speckle tracking echocardiography. *East J. Med.* 2021;26(2):322–328. DOI: 10.5505/ejm.2021.28034
30. Михайлова А.В., Смоленский А.В. Перенапряжение сердечно-сосудистой системы у спортсменов: монография. М., Спорт, 2019. [Mihajlova A.V., Smolenskij A.V. Overstrain of the cardiovascular system in athletes: monograph. M., Sport, 2019. (In Russian)].

Поступила 13.04.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Юнисова Алина Саидовна (Yunisova Alina S.) — аспирант кафедры спортивной медицины РГУФКСМиТ, <https://orcid.org/0000-0003-2861-6459>

Смоленский Андрей Вадимович (Smolensky Andrey V.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины РГУФКСМиТ

Оригинальные исследования

© ЗАСЛАВСКАЯ Р.М., 2022

Заславская Р.М.

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАМЕТИЛТЕТРААЗАБИЦИКЛООКТАНДИОНА КАК АДАПТОГЕНА НА МОЗГОВОЙ КРОВОТОК В УСЛОВИЯХ МЕТЕО- И ГЕОМАГНИТНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Институт космических исследований Российской академии наук, 117485, Москва, Россия

Статья посвящена исследованию с использованием транскраниальной доплерографии влияния тетраметилтетраазабициклооктандиона (мебикара) на мозговой кровоток у больных гипертонией и ишемической болезнью сердца. Представлены данные о применении мебикара в качестве адаптогена в условиях метео- и геомагнитной активности.

Ключевые слова: тетраметилтетраазабициклооктандион (мебикар); транскраниальная доплерография; мозговой кровоток; гипертония; ишемическая болезнь сердца; метео- геомагнитная активность.

Для цитирования: Заславская Р.М. Влияние тетраметилтетраазабициклооктандиона как адаптогена на мозговой кровоток в условиях метео- и геомагнитной активности у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца.

Клиническая медицина. 2022;100(7–8):382–387. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-382-387>

Для корреспонденции: Заславская Рина Михайловна — e-mail: rinazaslavskaya@mail.ru

Zaslavskaya R.M.

THE EFFECT OF TETRAMETHYLTETRAAZABICYCLOOCTANDIONUM AS AN ADAPTOGEN ON CEREBRAL BLOOD FLOW UNDER CONDITIONS OF METEOROLOGICAL AND GEOMAGNETIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

Cosmic Research Institute Russian Academy of Sciences, 117485, Москва, Россия

The article is devoted to investigation of influence of tetramethyltetraazabicyclooctandionum (mebicar) on cerebral blood circulation by help of transcranial dopplerography in patients with hypertension and ischemic heart disease. There are presented authors data, concerning about this drug as adaptogen in condition of meteo-geomagnetic activity.

Keywords: mebicar; cerebral blood circulation; transcranial dopplerography; hypertension; ischemic heart disease; geomagnetic activity; adaptogen.

For citation: Zaslavskaya R.M. The effect of tetramethyltetraazabicyclooctandionum as an adaptogen on cerebral blood flow under conditions of meteorological and geomagnetic activity in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Klinicheskaya meditsina.* 2022;100(7–8):382–387. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-382-387>

For correspondence: Rina M. Zaslavskaya — e-mail: rinazaslavskaya@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 31.03.2022

Психотропное действие тетраметилтетраазабициклооктандиона (мебикар, производство АО «Татхим-фармпрепараты» г. Казань [1]) связано с влиянием на 4 основные нейромедиаторные системы: препарат проявляет ГАМК-позитивный, центральный серотонин-позитивный, центральный адренолитический эффекты и потенцирует центральное м-холиномиметическое действие м-холиномиметиков [2]. Кроме того, мебикар препятствует увеличению содержания глутаминовой кислоты в мозгу у стрессированных животных. Благодаря повышению сбалансированности медиаторных систем, улучшаются гармонизация, интеграция и сбалансированность психических функций, нормализуется эмоциональное состояние и регуляция сна. Мибикар улучшает

трудовую деятельность как на уровне отдельных ее элементов — внимания, эмоциональной и волевой устойчивости, мышления, скорости и координации движений, так и на интегральном уровне. Эффективность и особенности спектра клинической активности мебикара как транквилизатора изучена в сравнении с «эталонным» транквилизатором седуксеном. Эти исследования показали, что эффективность данных препаратов практически одинакова. Ноотропные свойства мебикара изучены в сравнении с «эталонными» препаратами — пиррацетамом, пиридитолом и пантогамом. С типичными ноотропами мебикар сближает наличие у него антиастенического, психостимулирующего, антидепрессивного, седативного, собственно ноотропного и вазовегетативного

эффектов. Особенность мебикара состоит в гармоничности и сбалансированности этих эффектов в отсутствие гиперстимуляции.

Мибикар повышает эффективность лечения пациентов с соматическими заболеваниями, сопровождающимися пограничными психическими расстройствами. Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования мебикара, остается неизученным вопрос о состоянии мозгового кровообращения при воздействии этого препарата на церебральную гемодинамику в условиях метео- и геомагнитной активности [3]. Мы сочли целесообразным провести изучение состояния мозгового кровообращения под влиянием мебикара с помощью метода транскраниальной доплерографии (Заславская Р.М., Щербань Э.А., Тейблём М.М., 2012).

Материал и методы

Для изучения состояния сосудистой системы головного мозга выбрана транскраниальная доплерография (ТКДГ), которая проводилась на ультразвуковом сканере экспертного класса Vivid 7 (GE, USA). При исследовании оценивали:

1. Пиковую систолическую скорость кровотока (peak systolic velocity, Vps), которая характеризует амплитуду систолического пика, см/с.

2. Максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (end diastolic velocity circulation, Ved), характеризующую максимальную скорость кровотока в конце диастолы, см/с.

3. Усредненную по времени максимальную скорость кровотока (time average maximum velocity, TAMAX), которая является результатом усреднения скоростных составляющих огибающей доплеровского спектра за один или нескольких сердечных циклов, см/с.

4. Индекс периферического сопротивления (resistive index, RI), косвенно характеризующий состояние периферического сопротивления в исследуемом бассейне.

5. Индекс периферического сопротивления сосудов головного мозга (PI).

Определяли скоростные параметры кровотока в крупных артериях, венах и синусах. ТКДГ проводили через основные доступы — транстемпоральный и субокципитальный.

Из мозговых артерий наибольшие наружный и внутренний диаметр, а также толщину сосудистой стенки имеет средняя мозговая артерия (СМА). Как наиболее крупная ветвь внутренней сонной артерии, имеющая самый большой суммарный периметр всех своих ветвей, она несет большую гемодинамическую нагрузку, чем передняя мозговая артерия. В соответствии с задачами настоящего исследования анализировались фоновые доплеровские показатели кровотока в СМА.

В работе была проведена оценка влияния погодных факторов: температуры воздуха, атмосферного давления, относительной влажности, точки росы, облачности, направления и скорости ветра, а также геомагнитной активности на мозговой кровоток. В качестве индексов геомагнитной активности были использованы суточные

значения планетарных индексов (сумма трехчасовых значений Кр-индекса).

Корреляционный анализ проводили между показателями ТКДГ до и после курсов лечения. Изучали корреляционные отношения между показателями ТКДГ и погодных факторов накануне, во время исследования, на следующий день, а также с учетом перепада параметров погоды. Величины метеофакторов получали на сервере «Погода России» (meteo.infospace.ru).

Обследования проводили в группе из 36 больных артериальной гипертонией (АГ) 2-й–3-й степени, II–III стадии и ишемической болезнью сердца (ИБС). Среди пациентов было 25 женщин и 11 мужчин (средний возраст $63,5 \pm 1,5$ года). Длительность заболевания колебалась от 6 до 17 лет. Все пациенты на фоне традиционной терапии получали мебикар (производство АО «Татхимфармпрепараты» г. Казань) в дозе 0,3 мг по 1 таблетке 3 раза в день. Контрольную группу составили 38 больных АГ II–III стадии, 2-й–3-й степени в сочетании с ИБС, получавших традиционную терапию (ТТ) ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, диуретиками. Среди них было 23 женщины и 13 мужчин. Средний возраст пациентов контрольной группы был $58,6 \pm 1,5$ года. Основная и контрольная группы больных были рандомизированы с учетом возраста, пола, длительности заболевания, стадии и степени АГ.

Результаты

Оценка состояния церебральной гемодинамики по данным ТКДГ сосудов головного мозга до и после ТТ больных с АГ и ИБС контрольной группы. Исходно у больных, получавших ТТ, выявлено снижение скоростных показателей мозгового кровотока и повышение индексов периферического сосудистого сопротивления с обеих сторон.

Вероятно, эти изменения обусловлены возрастными особенностями больных и наличием признаков атеросклероза. После проведенного лечения отмечалось достоверное увеличение максимальной конечной диастолической скорости кровотока по левой мозговой артерии с $29,8 \pm 0,6$ до $31,6 \pm 9,8$ см/с ($p < 0,02$) и ускоренной по времени максимальной скорости кровотока по левой СМА с $50,8 \pm 1,0$ до $54,2 \pm 1,4$ см/с ($p < 0,05$) на фоне ТТ (табл. 1).

Скоростные показатели кровотока по правой СМА достоверно не изменились. Индексы периферического сопротивления мозговых сосудов, исходно повышенные по обеим СМА, не уменьшились после ТТ.

Оценка состояния церебральной гемодинамики по данным ТКДГ сосудов головного мозга до и после ТТ с включением мебикара представлена в табл. 2.

Под влиянием терапии с мебикаром Ved, будучи сниженной до лечения, достоверно увеличилась слева и справа. Показатель TAMAX, исходно сниженный справа, после лечения достоверно увеличился. После комбинированной терапии с мебикаром уменьшилось сосудистое сопротивление (PI) справа и слева.

Таблица 1

Показатели транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга у пациентов до и после традиционной терапии ($M \pm m$)

Показатели	До лечения ($n = 34$)	После лечения ($n = 34$)	p
Левая средняя мозговая артерия			
Vps, см/с	84,5 ± 1,5	87,8 ± 1,8	< 0,09
Ved, см/с	29,8 ± 0,6	31,6 ± 0,8	< 0,02
TAMAX, см/с	50,8 ± 0,6	54,2 ± 1,4	< 0,01
PI	1,1 ± 0,04	1,1 ± 0,05	< 0,59
RI	0,6 ± 0,01	0,6 ± 0,03	< 0,45
Правая средняя мозговая артерия			
Vps, см/с	82,9 ± 1,1	84,7 ± 1,6	< 0,11
Ved, см/с	29,9 ± 0,8	32,8 ± 1,6	< 0,08
TAMAX, см/с	48,3 ± 0,7	50,7 ± 1,5	< 0,18
PI	0,7 ± 0,01	0,6 ± 0,02	< 0,08
RI	0,58 ± 0,01	0,56 ± 0,02	< 0,07

Таблица 2

Показатели транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга у пациентов, получавших традиционную терапию с мебикаром ($M \pm m$)

Показатели	До лечения ($n = 34$)	После лечения ($n = 34$)	p
Левая средняя мозговая артерия			
Vps, см/с	101,2 ± 1,8	98,7 ± 1,5	< 0,20
Ved, см/с	39,8 ± 1,0	42,2 ± 1,0	< 0,02
TAMAX, см/с	68,4 ± 1,2	67,9 ± 1,7	< 0,68
PI	0,91 ± 0,03	0,85 ± 0,03	< 0,05
RI	0,61 ± 0,01	0,59 ± 0,01	< 0,10
Правая средняя мозговая артерия			
Vps, см/с	98,8 ± 1,9	100,1 ± 1,7	< 0,40
Ved, см/с	42,4 ± 0,9	45,0 ± 0,9	< 0,02
TAMAX, см/с	63,0 ± 0,8	65,0 ± 0,9	< 0,03
PI	0,9 ± 0,03	0,85 ± 0,04	< 0,05
RI	0,58 ± 0,01	0,56 ± 0,02	< 0,07

Влияние метео- и геомагнитной активности на показатели церебральной гемодинамики по данным ТКДГ до и после ТТ с мебикаром у больных с АГ и ИБС основной группы. Получены достоверные корреляционные отношения между параметрами погодных факторов и показателями церебральной гемодинамики у пациентов как до, так и после лечения. Исходно было выявлено 36 значимых корреляций. В большей степени на показатели мозговой гемодинамики влияют параметры атмосферного давления и скорости ветра (табл. 3).

Наиболее подвержены влиянию погоды Ved обеих СМА. Характерное время сдвига реакции организма относительно момента измерения метеорологических факторов сильно варьирует и в основном соответствует запаздыванию на 12 ч или 2 сут. Выявленная прямая зависимость Vps левой СМА с параметрами атмосферного давления приходится на момент измерения ($p < 0,02$), с параметрами направления ветра — временной сдвиг

(опережение) на 2 сут ($p < 0,05$), с параметрами скорости ветра — запаздывание на 1 день ($p < 0,001$). Параметры Ved левой СМА более чувствительны к влиянию погодных факторов. Определены корреляции с показателями атмосферного давления, на которые приходится временной сдвиг (запаздывание) на 2 сут, с показателями верхней и средней облачности с временным сдвигом (запаздыванием) на 12 ч ($p < 0,03$, $p < 0,001$), с параметрами направления ветра с запаздыванием на 12 ч ($p < 0,05$), скорости ветра в момент измерения ($p < 0,05$) и через 2 сут ($p < 0,001$). Прямая связь TAMAX левой СМА с показателями атмосферного давления приходится на временной сдвиг (запаздывание) на 2 сут ($p < 0,003$).

Прямая связь Vps правой СМА с показателями атмосферного давления приходится на временной сдвиг (опережение) на 1 и 2 дня ($p < 0,009$, $p < 0,008$); с параметрами скорости ветра — с опережением на 2 сут ($p < 0,01$). Параметры Ved правой СМА наиболее чувствительны

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями мозгового кровотока и факторами погоды у пациентов, получавших традиционную терапию с мебикаром (исходные данные)

Показатель	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMAX, см/с	PI	RI
Левая средняя мозговая артерия					
Атмосферное давление:					
в момент измерения	0,399 ($p < 0,02$)	–	–	–	–
через 2 сут	–	0,333 ($p < 0,05$)	0,482 ($p < 0,003$)	–	–
Облачность верхняя:					
через 12 ч	–	0,364 ($p < 0,03$)	–	–	–
на следующий день	–	–	–	0,351 ($p < 0,03$)	0,341 ($p < 0,04$)
через 2 сут	–	–	–	–	0,330 ($p < 0,05$)
Облачность средняя:					
за 12 ч до измерения	–	–	–	–	–
через 12 ч	–	0,449 ($p < 0,001$)	–	0,356 ($p < 0,03$)	–
Облачность нижняя:					
через 12 ч	–	0,403 ($p < 0,01$)	–	–	–
на следующий день	–	–	–	0,435 ($p < 0,001$)	0,429 ($p < 0,001$)
Направление ветра:					
за 2 сут до измерения	0,329 ($p < 0,05$)	–	–	–	–
через 12 ч	–	0,364 ($p < 0,03$)	–	–	–
Скорость ветра:					
в момент измерения	–	0,332 ($p < 0,05$)	–	–	–
на следующий день	0,384 ($p < 0,02$)	–	–	0,557 ($p < 0,001$)	–
через 2 сут	–	0,558 ($p < 0,001$)	–	–	–
Индекс геомагнитной активности:					
в момент измерения	–	–	–	–	0,344 ($p < 0,04$)
на следующий день	–	–	–	–	–
через 2 сут	–	–	–	0,353 ($p < 0,03$)	0,331 ($p < 0,05$)
Правая средняя мозговая артерия					
Атмосферное давление:					
накануне исследования	0,429 ($p < 0,009$)	0,375 ($p < 0,02$)	–	–	–
за 2 сут до измерения	–	–	–	–	–
через 2 сут	0,436 ($p < 0,008$)	0,381 ($p < 0,02$)	–	–	–
Облачность верхняя:					
через 12 ч	–	0,577 ($p < 0,001$)	–	–	–
Облачность средняя:					
через 12 ч	–	–	–	–	–
через 2 сут	–	0,553 ($p < 0,001$)	–	0,371 ($p < 0,02$)	0,500 ($p < 0,002$)
Направление ветра:					
за 2 сут до измерения	–	–	0,340 ($p < 0,04$)	–	–
через 12 ч	–	–	–	–	–
через 2 сут	–	0,529 ($p < 0,001$)	–	–	0,492 ($p < 0,003$)
Скорость ветра:					
в момент измерения	–	0,534 ($p < 0,001$)	–	–	–
за 2 сут до измерения	0,421 ($p < 0,01$)	–	–	–	–
через 2 сут	–	0,593 ($p < 0,001$)	–	0,341 ($p < 0,04$)	–

к факторам погоды. Выявлено влияние на Ved правой СМА показателей атмосферного давления накануне исследования ($p < 0,02$) и через 2 сут ($p < 0,02$); показателей верхней, средней и нижней облачности с временным сдвигом (запаздыванием) на 12 ч ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$); показателей скорости ветра в момент измерения ($p < 0,001$) и через 2 сут ($p < 0,001$). Прямая связь TAMAX правой СМА с показателями направления ве-

тра приходится на временной сдвиг (опережение) на 2 сут ($p < 0,04$). Выявлена прямая линейная зависимость PI правой СМА с параметрами средней облачности с временным сдвигом (запаздыванием) на 2 дня ($p < 0,02$), а также с показателями скорости ветра с опережением на 2 дня ($p < 0,04$). На RI правой СМА влияют параметры средней облачности и параметры Vps, направления ветра с запаздыванием на 2 дня ($p < 0,002$, $p < 0,003$) (табл. 4).

Таблица 4

Корреляционные связи между показателями мозгового кровотока и факторами погоды у пациентов, получавших традиционную терапию с мебикаром (после лечения)

Показатель	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMAX, см/с	PI	RI
Левая средняя мозговая артерия					
Атмосферное давление:					
в момент измерения	–	–	0,422 ($p < 0,01$)	–	–
накануне исследования	–	–	0,421 ($p < 0,01$)	–	–
за 2 сут	0,386 ($p < 0,03$)	–	–	0,385 ($p < 0,02$)	–
на следующий день	0,389 ($p < 0,03$)	–	–	–	–
через 12 ч	–	–	0,617 ($p < 0,001$)	–	–
Облачность верхняя:					
через 12 ч	–	0,353 ($p < 0,03$)	–	–	–
Облачность средняя:					
через 12 ч после измерения	0,474 ($p < 0,004$)	–	–	–	–
через 2 сут	0,417 ($p < 0,01$)	0,449 ($p < 0,001$)	–	0,356 ($p < 0,03$)	–
Направление ветра:					
за 12 ч	–	–	–	0,427 ($p < 0,009$)	–
Скорость ветра:					
накануне исследования	–	–	0,681 ($p < 0,001$)	–	–
на следующий день	–	–	0,477 ($p < 0,004$)	–	–
через 2 сут	–	0,366 ($p < 0,03$)	–	–	–
Индекс геомагнитной активности					
через 2 сут	–	–	–	–	0,339
Правая средняя мозговая артерия					
Атмосферное давление					
через 2 сут	–	–	0,338 ($p < 0,05$)	–	–
Облачность средняя:					
через 12 ч	–	–	–	0,484 ($p < 0,004$)	–
через 2 сут	–	–	–	–	0,350
Облачность нижняя:					
через 2 сут	–	–	–	0,365 ($p < 0,03$)	–
Направление ветра:					
накануне исследования	–	–	–	0,375 ($p < 0,03$)	–
через 12 ч	–	–	–	0,477 ($p < 0,005$)	–
через 2 сут	0,482 ($p < 0,004$)	–	–	0,525 ($p < 0,002$)	0,492
Скорость ветра:					
на следующий день	–	–	–	–	–
через 2 сут	–	–	0,444 ($p < 0,008$)	–	0,344
Индекс геомагнитной активности					
в момент измерения	0,492 ($p < 0,003$)	–	–	–	–

После ТТ с мебикаром выявлено 24 значимых корреляций. В большой степени на показатели мозговой гемодинамики влияют параметры атмосферного давления и скорости ветра. Примерно в одинаковой мере подвержены влиянию погоды исследуемые показатели церебральной гемодинамики по данным ТКДГ сосудов кровотока и факторами погоды у пациентов, получавших ТТ с мебикаром.

Между RI левой СМА, Vps правой СМА, а также PI правой СМА и метеофакторами у пациентов этой группы корреляционных связей не выявлено. Vps левой СМА коррелирует с показателями атмосферного давления накануне исследования ($p < 0,02$) и на следующий день ($p < 0,03$); с параметрами средней облачности с запаздыванием на 12 ч и 2 сут ($p < 0,004$, $p < 0,001$). Параметры Ved левой СМА коррелируют с показателями верхней облачности с запаздыванием на 12 ч ($p < 0,03$), а также с показателями скорости ветра с запаздыванием на 2 сут.

Прямая связь ТАМАХ левой СМА с показателями атмосферного давления приходится на момент измерения ($p < 0,01$), на опережение на 1 день ($p < 0,01$), на запаздывание на 12 ч после измерения ($p < 0,001$) и с параметрами скорости ветра — накануне исследования ($p < 0,001$) и на следующий день ($p < 0,004$). Выявлена прямая зависимость PI левой СМА с параметрами атмосферного давления с временным сдвигом (опережением) на 2 дня ($p < 0,02$), с показателями направления ветра — с опережением на 12 ч ($p < 0,009$). Геомагнитная активность влияет на показатели RI левой СМА с запаздыванием на 2 сут ($p < 0,02$). После проведенного лечения с мебикаром показатели церебрального кровотока правой СМА менее подвержены влиянию погоды. Параметры Vps правой СМА не коррелируют с метеофакторами. Показатели Ved правой СМА коррелируют с параметрами атмосферного давления в момент измерения ($p < 0,05$) и скорости ветра с временным сдвигом (опережением) на 12 ч ($p < 0,05$). Выявлена корреляционная связь ТАМАХ правой СМА с параметрами атмосферного давления в момент измерения ($p < 0,01$), средней облачности с временным сдвигом (опережением) на 2 сут ($p < 0,001$), направления ветра с опережением на 2 сут ($p < 0,001$), скорости ветра в момент измерения ($p < 0,001$) и запаздыванием на 1 день ($p < 0,009$). Корреляции между PI правой СМА и параметрами погоды не обнаружены.

На RI правой СМА влияют параметры средней облачности и направления ветра с опережением на 12 ч ($p < 0,004$, $p < 0,008$) и показатели скорости ветра в момент измерения ($p < 0,03$) кровотока и факторами погоды у пациентов, получавших ТТ с мебикаром (после лечения).

Заключение

Включение мебикара в традиционную терапию влияет на корреляционные отношения между состоянием церебральной гемодинамики и факторами погоды. Сократилось число корреляций с 36 до 24. Уменьшилась корреляционная взаимосвязь между показателями обеих СМА и метеофакторами (больше справа). Уменьшилось влияние облачности на параметры церебральной гемодинамики. Включение в традиционную терапию мебикара нормализует скоростные показатели мозгового кровотока и индексы периферического сосудистого сопротивления, что сопровождается уменьшением влияния метеофакторов на показатели транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга. Выявленные метеопротективные и магнитопротективные свойства мебикара с его адаптивным действием могут быть использованы как в терапии АГ и ИБС, так и в космической медицине.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. АО «Татхимфармпрепараты» Электронный ресурс. URL: <http://www.tatpharm.ru>. [JSC «Tatchempharmpreparaty» Electronic resource. URL: <http://www.tatpharm.ru>. (In Russian)].
2. Арушанян Э.Б. Анксиолитические средства. Э.Б. Арушанян. Ставроп. гос. мед. институт, 2001. [Arushanjan E.B. Anxiolytic agents. E.B. Arushanian. Stavropol. State med. institute, 2001. (In Russian)].
3. Заславская Р.М., Щербань Э.А., Тейблум М.М. Оптимизация лечения метео- и магниточувствительных больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. М., ИД «Медпрактика-М». 2012. [Zaslavskaya R.M., Shcherban E.A., Tejblum M.M. Therapy optimization in meteo- and magnetosensitive patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. M. PH «Medpractica-M». 2012. (In Russian)].

Поступила 31.03.2022

Информация об авторе/Information about the author

Заславская Рина Михайловна (Zaslavskaya Rina M.) — д-р мед. наук, профессор, главный специалист Института космических исследований Российской академии наук

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Сапунова Д.А.¹, Каченкова Е.С.², Медведев И.Н.³

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России», 127473, Москва, Россия

²ГАОУ ВО «Институт естествознания и спортивных технологий Московского городского педагогического университета», 129226, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», 129226, Москва, Россия

Несмотря на распространенность артериальной гипертонии среди обоих полов, имеются данные о наличии гендерных различий ее формирования и течения. **Цель исследования:** выявить гендерные особенности в клинико-биохимическом статусе пациентов, страдающих артериальной гипертонией I и II стадии. **Материал и методы.** Обследовано 80 пациентов второго зрелого возраста с подтвержденной артериальной гипертонией. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 44 пациентов с артериальной гипертонией I стадии (11 мужчин и 33 женщины), 2-я группа состояла из 36 пациентов со II стадией заболевания (25 мужчин и 11 женщин). Всем пациентам проводили биохимическое исследование крови, определяли скорость клубочковой фильтрации, толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии с обработкой результатов критерием Смирнова–Колмогорова. **Результаты.** При артериальной гипертонии I стадии у обоих полов уровень артериального давления находился на уровне I-й степени. При II стадии величина артериального давления у мужчин соответствовала уровню I-й степени, а у женщин 2-й степени артериальной гипертонии. Уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности во всех случаях превышали уровень нормы, превалируя в обеих группах у женщин. Это сопровождалось уже при I стадии гипертонии дисбалансом уровней тромбоксана B_2 и 6-кето-простогландина $F_{1\alpha}$, который был более выраженным у женщин и нарастал при повышении стадии заболевания. Скорость клубочковой фильтрации у мужчин обеих групп оказалась сохранной. У женщин она была снижена уже в начале заболевания, дополнительно снижаясь при II стадии заболевания. Ширина комплекса интима–медиа сосудов у женщин уже при I стадии превалировала над этим показателем у мужчин и дополнительно увеличивалась у них при II стадии. **Заключение.** У женщин с самого начала развития артериальной гипертонии возникают более выраженные и быстрее прогрессирующие липидные, гемостатические, почечные и склеротические изменения по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: артериальная гипертония; половые различия; степени гипертонии; артериальное давление; липиды крови; арахидоновая кислота.

Для цитирования: Сапунова Д.А., Каченкова Е.С., Медведев И.Н. Гендерные особенности больных артериальной гипертонией. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):388–394. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-388-394>

Для корреспонденции: Медведев Илья Николаевич — e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Sapunova D.A.¹, Kachenkova E.S.², Medvedev I.N.³

GENDER CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russia

²Institute of Natural Science and Sports Technologies of the Moscow City Pedagogical University, 129226, Moscow, Russia

³Russian State Social University, 129226, Moscow, Russia

Despite the prevalence of arterial hypertension among both sexes, there are data on the presence of gender differences in its formation and course. **The purpose of the study:** to identify gender characteristics in the clinical and biochemical status of patients suffering from stage 1 and 2 of arterial hypertension. **Material and methods.** 80 patients of the second mature age with confirmed arterial hypertension were examined. The patients were divided into 2 groups: the first group consisted of 44 patients with stage 1 arterial hypertension (11 men and 33 women), the second group consisted of 36 patients with stage 2 disease (25 men and 11 women). All patients underwent a biochemical blood test; the glomerular filtration rate, the thickness of the Intima-media complex of the common carotid artery with the processing of the results by the Smirnov–Kolmogorov test were determined. **Results.** With the stage I arterial hypertension in both sexes, the level of blood pressure was corresponding to it. With stage II, the blood pressure in men corresponded to the level of the 1st stage, and in women to the level of the 2nd stage arterial hypertension. The level of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in all cases exceeded the normal level, prevailing in both groups in women. This was accompanied by an imbalance in the levels of thromboxane B_2 and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ at stage I hypertension, which was more pronounced in women and increased with the higher stage of the disease. The glomerular filtration rate in men of both groups was intact. In women, it was reduced at the onset of the disease, and kept decreasing at stage II. The width of the intima-media complex in women prevailed over this indicator in men at stage I and further increased at stage II. **Conclusion.** From the start of the development of arterial hypertension, women have had more pronounced and faster progressive lipid, hemostatic, renal and sclerotic changes compared to men.

Key words: arterial hypertension; gender differences; degrees of hypertension; arterial pressure; blood lipids; arachidonic acid.

For citation: Sapunova D.A., Kachenkova E.S., Medvedev I.N. Gender characteristics of patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(7–8):388–394. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-388-394>

For correspondence: Ilya N. Medvedev — e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict interests.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 20.06.2022

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной временной утраты трудоспособности, инвалидизации и смертности среди мужчин и женщин [1, 2]. Одно из весьма распространенных в мире заболеваний, поражающее сердце и сосуды, — артериальная гипертония (АГ). Эта патология в последнее время встречается все чаще у пациентов среднего возраста и рассматривается в качестве ведущего фактора развития сердечно-сосудистых нарушений [3]. Распространенность АГ в популяции увеличивается по мере увеличения возраста. В среднем возрасте АГ встречается примерно в 30% случаев, тогда как среди лиц старше 70 лет ее регистрируют уже примерно у 70% людей [4]. Наиболее высокий показатель смертности от осложнений АГ характерен для людей трудоспособного возраста [5].

В рекомендациях European Society of Cardiology/European Society of Hypertension ведущими факторами риска развития артериальной гипертонии признаются метаболические и гемодинамические нарушения, социально-экономическое неблагополучие и эмоциональные перегрузки [6]. Современный взгляд на АГ требует индивидуализировать подход к ее профилактике и лечению. Такой вариант ведения пациентов рассматривается сейчас как основной современными исследователями, настаивающими на обязательном учете половых и индивидуальных особенностей [7].

Проводимые в последнее время исследования начинают акцентировать внимание на половые различия, которые ранее почти не учитывались. Большая часть предшествующих работ была проведена с участием только мужчин среднего возраста [8, 9].

Несмотря на распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы среди обоих полов, существуют несомненные факты, свидетельствующие о существенных гендерных различиях их формирования, течения и прогноза. Была замечена большая уязвимость сердечно-сосудистой системы у мужской части популяции [10]. Это связано с высокой распространенностью у мужчин зрелого возраста АГ, часто сочетающейся с избыточной массой тела, курением и гиперхолестеринемией [11]. По этой причине первый инфаркт миокарда у мужчин часто регистрируется между 55 и 65 годами, тогда как среди женщин он впервые регистрируется, как правило, в возрасте 65–72 года [12]. Несмотря на важность проблемы гендерных различий при АГ, имеются лишь единичные исследования, посвященные половым особенностям развития АГ. Это диктует необходимость углубленных исследований в этом направлении [13].

Цель исследования: выявить гендерные особенности в клинко-биохимическом статусе пациентов с АГ I и II стадий.

Материал и методы

Исследование проведено на клинической базе МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Все включенные в него пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Под наблюдением взято 80 пациентов второго зрелого возраста (45–55 лет) с ранее диагностированной АГ, из которых 44 пациента имели I стадию АГ и 36 пациентов имели II стадию заболевания.

Пациенты были разделены на 2 группы с учетом имеющейся у них стадии АГ. В 1-ю группу с АГ I стадии вошли 11 мужчин и 33 женщины. Во 2-ю группу с АГ II стадии были включены 25 мужчин и 11 женщин. В обеих группах мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту.

Критерии включения в исследование были следующие: наличие клинических проявлений первичной АГ I и II стадии и длительность течения АГ не менее 2 лет, отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, острых форм или обострения хронических воспалительных заболеваний, онкологических заболеваний.

Критерии исключения из исследования: выявление у пациентов обоих полов клинических проявлений АГ III стадии, гипертонический криз на момент осмотра, выявление у пациентов симптоматической АГ, развитие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы или сахарного диабета.

Клиническое обследование всех пациентов включало выяснение жалоб, уточнение гинекологического анамнеза у женщин, клинический осмотр, в который входило измерение артериального давления, пульса, роста, массы тела, объема талии и бедер, вычисление индекса массы тела (ИМТ) — индекса Кетле [масса тела (кг)/рост (м²)]. Пациентам проводили биохимическое исследование крови: определяли уровни холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, глюкозы, креатинина. В плазме у всех обследованных путем иммуноферментного анализа и с помощью набора, произведенного фирмой Enzo Life science (США), определяли уровни тромбксана В₂ и 6-кето-простагландин F_{1α}. Традиционным способом рассчитывали скорости клубочковой фильтрации. Для оценки состояния стенки общей сонной артерии и определения толщины в ней комплекса интима-медиа проводили ультразвуковое доплерографическое исследование этого сосуда.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью системы статистического анализа Statistica 5,5. Проводилось вычисление среднего арифметического значения соответствующего параметра и стандартного отклонения (M ± SD). Группы срав-

нивали с использованием *t*-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Смирнова–Колмогорова (для парных сравнений показателей внутри групп). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки гендерных особенностей учитываемых показателей у пациентов, страдающих АГ I стадии, представлены в табл. 1.

При сравнении мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертонией I стадии, по возрасту и росту найдена сравнимость учитываемых показателей. Масса тела мужчин достоверно превышала массу тела у женщин этой группы на 12,4%. При этом ИМТ у больных разных полов в группе с артериальной гипертонией I стадии не отличался. Объем бедер у них был сравним, а объем талии имел склонность к превалированию у мужчин. При этом соотношение объема талии к объему бедер у мужчин достоверно превышал аналогичный показатель у женщин на 12,8%.

Уровни систолического и диастолического артериального давления были у обоих полов повышены до уровня АГ I-й степени с некоторой тенденцией к превалированию у мужчин. При этом величина пульса оказалась в группе с АГ I стадии выше на 14,7% у женщин.

Уровень общего холестерина в крови больных АГ I стадии у обоих полов превышал нормативные значения с тенденцией к превалированию у женщин. Уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности были сравнимы у больных разных полов и находились в границах нормы. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности превышал у всех больных уровень нормы. При этом у женщин его уровень был выше, чем у мужчин, на 24,5%.

Уровни глюкозы и креатинина у обследованных пациентов находились в границах нормы и не имели половых различий. Концентрации метаболитов тромбоксана и простаглицлина выходили за пределы нормативных значений. В плазме пациентов уровень тромбоксана B_2 превышал, а 6-кето-простаглицлина F_{1a} уступал нормативным значениям. У женщин изменения их уровней в крови оказались более выраженными, формируя тенденцию к большему дисбалансу метаболитов арахидоновой кислоты.

Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с АГ I стадии продемонстрировала достоверные половые различия. У мужчин данный показатель оставался в границах нормы, у женщин оказался снижен, уступая уровню мужчин на 20,8%. Ширина комплекса интима–медиа сосудов у женщин несколько превышала нормативный

Таблица 1

Показатели пациентов с АГ I стадии

Оцениваемые показатели	Мужчины, $n = 11$	Женщины, $n = 33$	Нормативные значения
Возраст, годы	49,1 ± 11,43	51,6 ± 7,08	–
Рост, см	176,8 ± 3,06	168,4 ± 5,34	–
Масса тела, кг	82,8 ± 10,15	73,7 ± 14,31*	–
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 ± 3,16	27,3 ± 4,64	< 25
Объем талии, см	91,0 ± 5,61	83,3 ± 11,73	< 102 для мужчин < 88 для женщин
Объем бедер, см	102,2 ± 2,87	106,3 ± 10,36	–
Объем талии/объем бедер	0,88 ± 0,05	0,78 ± 0,06*	< 0,9 для мужчин < 0,85 для женщин
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	145,0 ± 7,82	142,4 ± 14,33	< 140
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	98,0 ± 6,32	93,4 ± 10,49	< 90
Пульс, уд./мин	68,2 ± 7,96	78,4 ± 10,71*	< 80 в мин
Общий холестерин, ммоль/л	5,48 ± 0,79	5,68 ± 0,91	< 5
Триглицериды, ммоль/л	1,57 ± 0,85	1,40 ± 0,85	< 1,7
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,18 ± 0,67	3,96 ± 0,83**	< 3
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,43 ± 0,41	1,48 ± 0,42	< 1,0 для мужчин < 1,2 для женщин
Глюкоза, ммоль/л	5,29 ± 0,93	5,19 ± 0,70	≤ 5,5
Креатинин, ммоль/л	84,4 ± 8,11	79,2 ± 18,54	< 115 для мужчин < 107 для женщин
Тромбоксан B_2 , пг/мл	174,2 ± 0,52	182,9 ± 0,64	< 160
6-кето-простаглицлин F_{1a} , пг/мл	93,6 ± 0,39	89,2 ± 0,46	> 95
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	92,3 ± 11,25	76,4 ± 17,79*	> 90
Толщина комплекса интима–медиа, мм	0,69 ± 0,35	0,95 ± 0,15	< 0,9

Примечание: достоверность различий между группами мужчин и женщин с АГ: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

уровень и существенно превалировала над значением этого показателя у мужчин (на 37,7%).

Гендерные особенности учитываемых показателей группы пациентов с АГ II стадии представлены в табл. 2.

При сравнении мужчин и женщин с АГ II стадии по возрасту, массе тела и росту не удалось найти значимых различий. При этом ИМТ у женщин превышал этот показатель мужчин на 13,3%. Объем бедер у женщин был больше на 11%, а объем талии был сравним у мужчин и женщин. При этом соотношение объема талии к объему бедер у мужчин достоверно превышало аналогичный показатель у женщин на 10%.

Среди пациентов с АГ II стадии величины систолического и диастолического артериального давления были повышены у мужчин до уровня 1-й степени, а у женщин — до значений 2-й степени. Величина пульса в группе с АГ II стадии находилась у обоих полов в границах нормы.

Уровень общего холестерина в крови больных АГ II стадии обоих полов превышал нормативные значения с достоверным превалярованием у женщин. Уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности были сравнимы у больных разных полов и находились в границах нормы. Концентрации в крови холестерина липопротеидов низкой плотности в исходной степени превышали у больных обоих полов уровень нормы.

Концентрации в крови глюкозы и креатинина у всех больных с АГ II стадии были в пределах нормы и не имели половых различий. Уровни метаболитов тромбксана и простаглицлина у всех обследованных выходили за пределы нормативных значений. У женщин нарушения их уровня имели тенденцию к большей выраженности, формируя склонность к более явному дисбалансу в их крови метаболитов арахидоновой кислоты.

Скорость клубочковой фильтрации у страдающих АГ II стадии продемонстрировала достоверные половые различия. У мужчин данный показатель оказался чуть ниже нормы, тогда как у женщин он был существенно снижен, уступая уровню мужчин на 25%. Толщина комплекса интима–медиа сосудов у женщин с АГ II стадии превышала нормативный уровень и превалировала над величиной этого показателя у мужчин на 23%.

Изучение различных аспектов АГ ведется достаточно давно [14]. Это проводится и в клинике, и в ходе различных экспериментов [15, 16]. Твердо установлены основные неизменяемые факторы риска развития АГ — возраст и пол [17]. При этом большинство исследователей отмечают, что распространенность АГ увеличивается с возрастом [18]. В то же время изучение половых особенностей в развитии и течении АГ начаты не так давно. Framingham Heart Study стало первым исследованием,

Таблица 2

Показатели пациентов с АГ II стадии

Оцениваемые показатели	Мужчины, <i>n</i> = 25	Женщины, <i>n</i> = 11	Нормативные значения
Возраст, годы	49,7 ± 5,52	54,8 ± 6,31	–
Рост, см	175,2 ± 4,98	164,6 ± 3,91	–
Масса тела, кг	85,5 ± 11,55	84,2 ± 9,62	–
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 ± 2,98	31,3 ± 3,15*	< 25
Объем талии, см	94,8 ± 6,82	95,7 ± 11,66	< 102 для мужчин < 88 для женщин
Объем бедер, см	102,4 ± 4,87	113,1 ± 9,49*	–
Объем талии/объем бедер	0,93 ± 0,07	0,85 ± 0,05*	< 0,9 для мужчин < 0,85 для женщин
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	156,0 ± 12,33	163,3 ± 18,72	< 140
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	95,0 ± 6,53	105,8 ± 9,82*	< 90
Пульс, уд./мин	66,5 ± 9,05	68,8 ± 7,09	< 80 в мин
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 ± 0,93	6,3 ± 1,53*	< 5
Триглицериды, ммоль/л	1,36 ± 0,98	1,49 ± 0,38	< 1,7
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,29 ± 0,88	3,36 ± 0,26	< 3
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,23 ± 0,34	1,31 ± 0,27	< 1,0 для мужчин, < 1,2 для женщин
Глюкоза, ммоль/л	5,28 ± 0,49	5,19 ± 0,47	≤ 5,5
Креатинин, ммоль/л	89,6 ± 13,73	83,8 ± 9,43	< 115 для мужчин, < 107 для женщин
Тромбксан В ₂ , пг/мл	179,4 ± 0,48	188,7 ± 0,73	< 160
6-кето-простогландин F _{1α} , пг/мл	90,8 ± 0,35	83,6 ± 0,42	> 95
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	88,8 ± 15,05	71,3 ± 8,41**	> 90
Толщина комплекса интима–медиа, мм	0,84 ± 0,29	1,03 ± 0,09**	< 0,9

Примечание: достоверность различий между группами мужчин и женщин с АГ: * — *p* < 0,05, ** — *p* < 0,01.

в котором были найдены существенные различия между гипертониками мужчинами и женщинами. Есть наблюдения, что в возрасте до 50 лет распространенность АГ выше среди мужчин, тогда как в более старших возрастных группах данная закономерность меняется, что может объясняться увеличением числа факторов риска, формирующих АГ у женщин [19, 20].

В нашем исследовании отмечено, что у мужчин с I стадией АГ к возрасту 49 лет начинали отмечаться более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления по сравнению с женщинами. У женщин средний возраст манифестации АГ составил 51 год. Средний возраст регистрации АГ II стадии у женщин — около 55 лет. У мужчин-гипертоников этот возраст составил 50 лет. При этом при АГ II стадии цифры артериального давления оказались выше у женской части наблюдаемых.

Избыточная масса тела и особенно ожирение тесно связаны с повышенным риском возникновения многочисленных патологических состояний, в том числе дислипидемии, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, фокально-сегментарного гломерулосклероза [21]. В нашем исследовании у пациентов с I стадией АГ у обоих полов отмечена склонность к повышению ИМТ. В группе со II стадией АГ у женщин ИМТ достигал 30, в то время как у мужчин данный показатель практически не менялся. Полученные данные можно объяснить гормональными изменениями в организме женщины, которые могут приводить к увеличению массы тела и способствовать развитию абдоминального ожирения [22, 23].

Метаболические факторы риска сердечно-сосудистой патологии при высоком артериальном давлении встречаются намного чаще, чем при низком его уровне. В научной литературе последних лет большее внимание уделяется показателям объема талии и отношению объема талии к бедрам, нежели ИМТ. Это связано с тем, что эти показатели способны более точно отражать наличие абдоминального ожирения [22, 24]. По полученным в исследовании данным, при I стадии АГ у всех наблюдаемых средняя величина объема талии не превысила нормативных значений. При этом отношение объема талии к объему бедер было выше у мужчин и превысило пороговое значение. У женщин со II стадией АГ уровень объема талии и соотношение объема талии к объему бедер превысили рекомендуемые значения. При этом у мужчин средние значения объема талии не превышали порогового уровня, тогда как показатель отношения объема талии к объему бедер не только не превысил рекомендуемое значение, но оказался ниже аналогичного показателя у женщин. Таким образом, полученные в работе сведения согласуются с известными данными о том, что по мере увеличения уровня артериального давления нарастает показатель отношения объема талии к объему бедер, являющегося маркером абдоминального ожирения вне зависимости от пола [7].

Многочисленные эпидемиологические исследования доказали, что между повышенным уровнем в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой

плотности, триглицеридов и риском развития атеросклероза имеется четкая положительная связь, в то время как для холестерина липопротеидов высокой плотности эта связь негативная [6]. В нашей работе получены данные о схожести среднего показателя общего холестерина между пациентами обоих полов с I и II стадиями АГ. Обращает на себя внимание тот факт, что все полученные средние значения по общему холестерину превышают рекомендуемый уровень. При этом с уровнем триглицеридов ситуация оказалась противоположной — средние значения у обоих полов при I и II стадии АГ не превысили пороговое значение.

При анализе данных по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности в группе с АГ I стадии у женщин отмечено достоверно более высокое его содержание, чем у мужчин. При II стадии АГ различий по атерогенному холестерину липопротеидов низкой плотности между полами найдено не было. Современная концепция формирования атеросклеротической бляшки в соответствии с липидно-инфильтрационной теорией предполагает поступление в субэндотелиальное пространство нативных и окисленных молекул — липопротеидов низкой плотности. При этом, чем выше их уровень в крови, тем интенсивнее всегда протекает этот процесс [25]. Следовательно, женщины весьма подвержены риску развития атеросклероза уже на начальной стадии АГ.

В проведенной работе у пациентов с I стадией АГ определяется схожий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности у мужчин и женщин. В группе наблюдаемых с АГ II стадии также достоверных различий не было получено. При этом средние значения у пациентов со II стадией АГ оказались ниже, чем у пациентов с I стадией, однако не опустились до порогового уровня.

По уровню глюкозы достоверность различий по полу не получена у пациентов как с I, так и со II стадией АГ. Это указывает на сохранение у всех обследованных пациентов углеводного обмена на нормальном уровне.

При оценке скорости клубочковой фильтрации отмечены достоверные различия этого показателя между полами в обеих группах сравнения. Средние значения у мужчин были достоверно выше и при I, и при II стадии АГ. Это позволяет говорить, что женщины-гипертоники склонны к более раннему развитию хронической патологии почек. Известно, что эстроген проявляет антипролиферативный эффект в отношении клеток гладкой мускулатуры, а прогестерон понижает тонус артериол и снижает резорбцию натрия в почечных канальцах, тем самым оказывая антиминералокортикоидное действие. Утрата оптимального уровня данных гормонов у женщин после менопаузы, особенно при АГ, неизбежно приводит к ухудшению почечных функций [26, 27].

При этом у женщин-гипертоников в тромбоцитах и стенках сосудов были отмечены более выраженные нарушения синтеза биологически активных веществ, влияющих на агрегацию клеток крови. По мере прогрессирования АГ у женщин более выражено, чем у мужчин, в крови повышался уровень проагрегантов. Развивающаяся у женщин большая интенсификация синтеза

тромбоксана, сочетающаяся у них с большим ослаблением генерации его функционального антагониста простаглицлина, создает более выраженный дисбаланс антиагрегантов и проагрегантов. Можно думать, что развивающееся при АГ нарушение соотношения активности производных арахидоната создает условия для более выраженного ухудшения микроциркуляции у женщин начиная уже с I стадии АГ.

По определению Всемирной организации здравоохранения, атеросклерозом называется «вариабельная комбинация изменений интимы артерий, включающая в себя накопление липидов, липопротеидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию в средней оболочке сосудистой стенки». Общеизвестно, что в артериях у пациентов с АГ под влиянием нагрузки давлением происходит постепенное увеличение толщины комплекса интима–медиа, связанное с процессами прогрессирования атеросклероза [28]. Согласно известным сведениям о наличии при АГ бессимптомного поражения органов-мишеней правомочно при выявлении у пациента с АГ утолщения стенки общей сонной артерии говорить о наличии субклинического атеросклероза [29].

Мировой медицинской наукой признается наличие гендерных различий формирования атеросклеротического поражения сосудов, обусловленных прежде всего особенностями влияния на организм существующего эндокринного профиля [30]. Эстрогены замедляют ремоделирование крупных артерий и тормозят накопление в сосудистой стенке пенистых клеток. Также они способны снижать жесткость артериальной стенки и величину систолического артериального давления, расслабляя гладкие миоциты в стенках сосудов. Прогестерон также понижает тонус артериол и тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках коронарных артерий за счет блокады в их мембранах медленных кальциевых каналов [31, 32].

В проведенном исследовании у мужчин с I стадией АГ отмечались достоверно более низкие значения сосудистого комплекса интима–медиа, нежели у женщин с I стадией АГ. В группе с АГ II стадии мужчины вновь продемонстрировали достоверно меньшее значение показателя комплекса интима–медиа, чем женщины. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными работами, где у пациенток в менопаузе была выявлена положительная взаимосвязь увеличения толщины комплекса интима–медиа общей сонной артерии с повышением пульсового давления, уровнем триглицеридов, ИМТ и возрастом [31, 33]. Таким образом, по полученным в проведенном исследовании данным правомочно предположить у обследованных мужчин отсутствие, а у взятых под наблюдение женщин наличие субклинического атеросклероза.

Анализируя метаболические показатели наблюдавшихся пациенток с АГ, следует отметить, что все обследованные женщины имели повышенное значение ИМТ, соответствующее различным степеням ожирения, а также нарушение липидного обмена, соответствующее

атерогенной дислипидемии (повышение концентрации холестерина липопротеидов низкой степени и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности) [34]. Таким образом, можно считать, что метаболические нарушения различной степени выраженности присутствуют даже на ранних стадиях развития АГ у женщин. Это согласуется с мнением о существенном ослаблении кардиопротективных эффектов женских половых гормонов уже в условиях менопаузы [30, 35].

Заключение

Артериальная гипертензия — это весьма распространенное заболевание среди населения всего мира. Распространенность АГ возрастает по мере увеличения возраста. Ее наличие всегда усугубляет работу сердечно-сосудистой системы, ускоряя развитие атеросклероза. Во всем мире АГ является важной причиной временной утраты трудоспособности, инвалидизации и смертности среди и мужчин, и женщин. Учет половых различий позволяет выявить гендерные особенности величин патогенетически значимых показателей у больных с АГ. Есть основания считать, что у женщин с самого начала развития АГ возникают более выраженные и более быстро прогрессирующие липидные, гемостатические и почечные нарушения по сравнению с мужчинами. Это существенно ухудшает у них прогноз и требует большего внимания клиницистов к женщинам-гипертоникам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Работа выполнена с соблюдением этических стандартов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crea F., Battipaglia I., Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):157–168. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.802
2. Komarov M.N., Zavalishina S.Yu., Karpushkin A.A., Malyshev A.V., Kumantsova E.S. Rehabilitation Potential of Physical Activity Complex with Elements of Sports and Health Tourism in Case of Dysfunction of the Cardiovascular System in Adolescence. *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2019;10(10):1814–1818. DOI: 10.5958/0976-5506.2019.03108.5
3. Karpov V.Yu., Zavalishina S.Yu., Komarov M.N., Koziakov R.V. The Potential of Health Tourism Regarding Stimulation of Functional Capabilities of the Cardiovascular System. *Bioscience Biotechnology Research Communications*. 2020;13(1):156–159. DOI: <http://dx.doi.org/10.21786/bbr/13.1/28>
4. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
5. Skoryatina I.A., Zavalishina S.Yu., Makurina O.N., Mal G.S., Gamolina O.V. Some aspects of treatment of patients having dyslipidemia on the background of hypertension. *Prensa Med. Argent*. 2017;103(3). DOI: 10.4172/lpma.1000250
6. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. ESC Scientific Document Group. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial

- hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39:3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
7. Minges K.E., Strait K.M., Owen N., Dunstan D.W., Camhi S.M., Lichtman J., Geda M., Drever R.P., Bueno H., Beltrame J.F., Curtis J.P., Krumholz H.M. Gender differences in physical activity following acute myocardial infarction in adults: a prospective, observational study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017;24:192–203. DOI: 10.1177/2047487316679905
 8. Lee Y. Slender women and overweight men: gender differences in the educational gradient in body weight in South Korea. *Int. J. Equity Health.* 2017;16:202. DOI: 10.1186/s12939-017-0685-9
 9. Zavalishina S.Yu., Vinichenko M.A., Makurina O.N., Mal G.S. Optimization of the Functional State of the Cardiovascular System in Women with a Complex of Dosage Physical Exertion. *Biomedical & Pharmacology Journal.* 2021;14(2):549–555. DOI: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2157>
 10. Skoryatina I.A., Zavalishina S.Yu. A Study of the Early Disturbances in Vascular Hemostasis in Experimentally Induced Metabolic Syndrome. *Annual Research & Review in Biology.* 2017;15(6):1–9. DOI: 10.9734/ARRB/2017/34936
 11. Jankauskiene R., Baceviciene M. Body Image Concerns and Body Weight Overestimation Do Not Promote Healthy Behaviour: Evidence from Adolescents in Lithuania. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2019;16(5):864. DOI: 10.3390/ijerph16050864
 12. Kanic V., Vollrath M., Naji F.H., Sinkovic A. Gender related survival differences in ST-elevation myocardial infarction patients treated with primary PCI. *Int. J. Med. Sci.* 2016;13:440–444. DOI: <http://doi.org/10.7150/ijms.15214>
 13. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Mackey R.H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Palaniappan L., Pandey D.K., Thiagarajan R.R., Reeves M.J., Ritchey M., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C.W., Turner M.B., Virani S.S., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics. Subcommittee Heart disease and stroke statistics — 2017 update u report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:146–156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485
 14. Mehta L.S., Beckie T.M., De Von H.A., Grines C.L., Krumholz H.M., Johnson M.N., Lindley K.J., Vaccarino V., Wang T.Y., Watson K.E., Wenger N.K. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute myocardial infarction in women: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:916–947. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351
 15. Mal G.S., Zavalishina S.Yu., Makurina O.N., Zaitsev V.V., Glagoleva T.I. Functional Features of Vascular Endothelium with Developing Arterial Hypertension. *Prensa Med. Argent.* 2019;105(1):1000331
 16. Skoryatina I.A., Zavalishina S.Yu. Impact of Experimental Development of Arterial Hypertension and Dyslipidemia on Intravascular Activity of Rats' Platelets. *Ann. Res. Rev. Biology.* 2017;14(5):1–9. DOI: 10.9734/ARRB/2017/33758
 17. Kachenkova E.S., Zavalishina S.Y., Makurina O.N., Kulkova I.V., Tkacheva E.S. Physiological Reaction of the Cardiovascular System of Men 50–59 Years to Feasible Regular Physical Activity. *Biomed. Pharmacol. J.* 2020;13(4):1719–1727. DOI: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2046>
 18. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science.* 2005;308:1583–1587. DOI: 10.1126/science.1112062
 19. Liu Y., Ding J., Trudy L.B., Longenecker J.C., Nieto F.J., Golden S.H., Szklo M. Relative androgen excess and cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation. *Am. J. Epidemiol.* 2001;154:489–494. DOI: 10.1093/aje/154.6.489
 20. Stramba-Badiale M., Fox K.M., Priori S.G., Collins P., Daly C., Graham I., Jonsson B., Schenck-Gustafsson K., Tendera M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006;27:994–1005. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi819
 21. Skoryatina I.A., Zavalishina S.Yu. Ability to aggregation of basic regular blood elements of patients with hypertension and dyslipidemia receiving non-medication and simvastatin. *Bali Med. J.* 2017;6(3):521–528. DOI: 10.15562/bmj.v6i3.553
 22. Karvonen-Gutierrez C., Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare (Basel).* 2016;4(3):1–16. DOI: 10.3390/healthcare4030042
 23. Orgaz Gallego M.P., Bermejo López P., Tricio Armero M.A., Abellan Aleman J., Solera Albero J., Tarraga Lopez P.J. Metabolic syndrome and its components in Spanish postmenopausal women. *Nutr. Hosp.* 2015;32(2):656–666. DOI: 10.3305/nh.2015.32.2.9211
 24. Zavalishina S.Y., Karpov V.Y., Eremin M.V., Bakulina E.D., Bol-dov A.S., Dorontsev A.V. Optimization of Physiological Processes in Conditions Staged Activation of Motor Activity in Cardiac Patients. *Biomed. Pharmacol. J.* 2020;13(4):1653–1658. DOI: 10.13005/bpj/2040
 25. Kachenkova E.S., Zavalishina S.Yu., Zbrueva Yu.V., Kosukhina O.I. The dynamics of the functional state of the body of men 50–59 years old against the backdrop of health training. *Intern. J. Pharmaceutical Res.* 2020;1:1378–1385. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP1.185
 26. Hodis H.N., Mark W.J., Azen S.P., Lobo R.A., Shoupe D., Mahrer P.R., Faxon D.P., Cashin-Hemphill L., Sanmarco M.E., French W.J., Shook T.L., Gaarder T.D., Mehra A.O., Rabbani R., Sevastian A., Shil A.B., Torres M., Vogelbach K.H., Selzer R.H., Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(6):535–545. DOI: 10.1056/NEJMoa030830
 27. Zavalishina S.Yu., Pravdov D.M., Bakulina E.D., Eremin M.V., Ry-sakova O.G., Dorontsev A.V. Strengthening the General Functional Capabilities of the Body in the Conditions of a Feasible Increase in Muscle Activity after Intervention on the Heart. *Biomed. Pharmacol. J.* 2020;13(2):597–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1923>
 28. Finn A.V., Kolodgie F.D., Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: A point of view from pathology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30:177–181. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.173609
 29. Karpov V.Yu., Zavalishina S.Yu., Dorontsev A.V., Voronova N.N., Shulgina A.M., Sharagin V.I., Koz'yakov R.V. Influence of Regular Feasible Physical Activity on the Platelet's Functional Activity of the Second Mature Age People. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2020;11(8):439–445.
 30. Monleiro P.P. Gender influences on coronary disease. *Eur Heart J.* 2005;26:217.
 31. Bonithon-Kopp C., Touboul P.J., Berr C., Leroux C., Mainard F., Courbon D., Ducimetiere P. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The vascular aging study. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996;16(2):310–316. DOI: 10.1161/01.ATV.16.2.310
 32. Bots M.L., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Atheroscler. Thromb.* 1994;14(12):1885–1891. DOI: 10.1161/01.atv.14.12.1885
 33. Fröhlich M., Albermann N., Sauer A., Walter-Sacr I., Haefeli W.E., Weiss J. In vitro and ex vivo evidence for modulation of p-glyco-protein activity by progestins. *Biochem. Pharmacol.* 2004;68:2409–2416. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.08.026
 34. Zavalishina S.Yu., Karpov V.Yu., Eremin M.V., Pryanikova N.G., Tatarova S., Kozjakov R.V. The functional state of the body of older men experiencing regular recreational stress. *Intern. J. Pharmaceutical Res.* 2020;13(1):292–298. DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.01.058
 35. Lobo R.A. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13(4):220–231. DOI: 10.1038/nrendo.2016.164

Поступила 20.06.2022

Информация об авторах/Information about authors

Сапунова Дарья Александровна (Sapunova Darya A.) — канд. мед. наук, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, <https://orcid.org/0000-0001-7847-4693>

Каченкова Екатерина Сергеевна (Kachenkova Ekaterina S.) — канд. педагогических наук, доцент кафедры адаптологии и спортивной подготовки Института естествознания и спортивных технологий МГПУ, <https://orcid.org/0000-0002-9048-8323>

Медведев Илья Николаевич (Medvedev Ilya N.) — д-р мед. наук, профессор, РГСУ, <https://orcid.org/0000-0002-9263-2720>

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Тавлуева Е.В.^{1,2}, Маркаров А.Э.¹, Громов Д.Г.¹, Веретенникова А.В.²,
Иванова А.А.², Коник В.А.¹, Бернс С.А.²

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭТИОЛОГИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», 105187, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, 101990, Москва, Россия

Цель: представить клинический случай пациентки 38 лет, перенесшей острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в раннем послеродовом периоде, описать и иллюстрировать сложные вопросы дифференциальной диагностики при помощи визуализирующих методов исследования. **Результаты.** В представленном случае при первой госпитализации пациентки помочь в определении характера и значимости поражения коронарного русла могли бы дополнительные внутрисосудистые методы визуализации, такие как интракоронарное ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и/или оптическая когерентная томография (ОКТ). Мы по причине отсутствия возможности проведения ВСУЗИ и ОКТ ограничились выполнением у пациентки только коронароангиографии, по результатам которой явных признаков диссекции коронарных артерий не выявлено. Используя дополнительные внутрисосудистые методы визуализации, мы, возможно, получили бы другие результаты и выбрали бы другую тактику лечения. **Заключение.** Описанный нами случай указывает на необходимость комплексной диагностики инфаркта миокарда у женщин в послеродовом периоде.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; послеродовый период.

Для цитирования: Тавлуева Е.В., Маркаров А.Э., Громов Д.Г., Веретенникова А.В., Иванова А.А., Коник В.А., Бернс С.А. Трудности дифференциальной диагностики этиологии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентки молодого возраста в раннем послеродовом периоде. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):395–400.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-395-400>

Для корреспонденции: Тавлуева Евгения Валерьевна — tavlev1@mail.ru

Tavluева E.V.^{1,2}, Markarov A.E.¹, Gromov D.G.¹, Veretennikova A.V.², Ivanova A.A.², Konik V.A.¹, Berns S.A.²
DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE ETIOLOGY OF STEMI IN THE EARLY POSTPARTUM PERIOD

¹City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Health Department of Moscow, 101990, Moscow, Russia

²Institution of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 101990, Moscow, Russia

Objective. A clinical case of a 38-year-old female patient with STEMI in the early postpartum period describes the complex issues of differential diagnosis with imaging methods application. **Results.** During the patient's first hospitalization with STEMI, additional intravascular imaging techniques such as intracoronary ultrasound and/or optical coherence tomography, could help to determine the nature and significance of the coronary lesion. Due to the inability to perform IVUS and OCT, we performed a coronary angiography. According to the results, there were no obvious signs of coronary dissection. Using additional intravascular imaging techniques, we might have obtained different results and would have chosen a different tactic of treatment. **Conclusion.** The case described indicates the need for a comprehensive diagnosis of MI in women in the postpartum period.

Key words: acute coronary syndrome; STEMI; postpartum period

For citations: Tavluева E.V., Markarov A.E., Gromov D.G., Veretennikova A.V., Ivanova A.A., Konik V.A., Berns S.A. Difficulties in differential diagnosis of the etiology of STEMI in the early postpartum period. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(7–8):395–400.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-395-400>

For correspondence: Evgeniya V. Tavluева — tavlev1@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02.06.2022

Распространенность ИБС среди женщин детородного возраста невелика, однако во время беременности и на протяжении некоторого времени после родов риск

развития инфаркта миокарда (ИМ) возрастает более чем в три раза, распространенность достигает 6,2 случая на 100 000 родов [1]. Факторы риска (ФР) развития

ИМ у беременных и недавно родивших женщин соответствуют традиционным ФР развития атеросклероза. Однако при беременности такие физиологические изменения, как склонность к гиперкоагуляции и изменение гормонального фона, могут повышать риски развития острого коронарного синдрома (ОКС). По данным анализа A. Roth и U. Elkaayam [2], среди причин развития ИМ у 125 женщин в период или после беременности преобладали атеротромбоз (43%) коронарных артерий (КА), тромбоз без признаков атеросклероза КА (21%), диссекция (16%) и спазм КА (1%). Дифференциальная диагностика этиологии ИМ у данной группы пациенток может быть затруднена при невозможности применения высокотехнологичных методов диагностики. Усугубляет данную ситуацию отсутствие настороженности в отношении ИМ у молодых женщин.

Цель настоящей работы: представить клинический случай пациентки 38 лет, перенесшей острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* в раннем послеродовом периоде, описать и иллюстрировать сложные вопросы дифференциальной диагностики при помощи визуализирующих методов исследования.

Клинический случай

Пациентка П., 38 лет, госпитализирована с жалобами на выраженную давящую боль за грудиной, не связанную с физической нагрузкой, длительностью несколько часов.

Со слов пациентки, ранее подобный болевой приступ возникал дважды. Первый случился за месяц до поступления в утренние часы во время сна. Пациентка самостоятельно приняла амлодипин, после чего через 5–10 мин боль купировалась, за медицинской помощью не обращалась. Второй подобный приступ возник через 2 нед. после первого, также в ранние утренние часы во сне, однако по интенсивности боль значительно превосходила предыдущий приступ. Бригадой СМП госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» с направительным диагнозом инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМпST). Известно, что физическую нагрузку пациентка переносила хорошо, и вне упомянутых приступов боли за грудиной ее никогда не беспокоили.

Из анамнеза известно, что пациентка ранее перенесла тотальную струмэктомию по поводу рака щитовидной железы в 2015 г. Проходила курсы радиойодтерапии, в настоящее время принимает L-тироксин 75 мкг/сут. Со слов пациентки, функция щитовидной железы компенсирована, достигнут медикаментозный эутиреоз. В подростковом периоде диагностирован синдром поликистозных яичников, ввиду чего пациентка получает гормональную терапию. Также известно, что пациентка с подросткового возраста страдает артериальной гипертензией (АГ) с максимальными значениями АД 150/90 мм рт. ст. Рост 172 см, вес 72 кг, индекс массы тела 24,3 кг/м². Вредные привычки отрицает, ведет малоподвижный образ жизни. Семейный анамнез отягощен по онкологии: отец умер от рака легкого. За три недели до поступления в стационар успешные роды через есте-

ственные родовые пути.

Таким образом, можно выделить наличие у больной следующих традиционных ФР развития ИБС: АГ и низкую физическую активность.

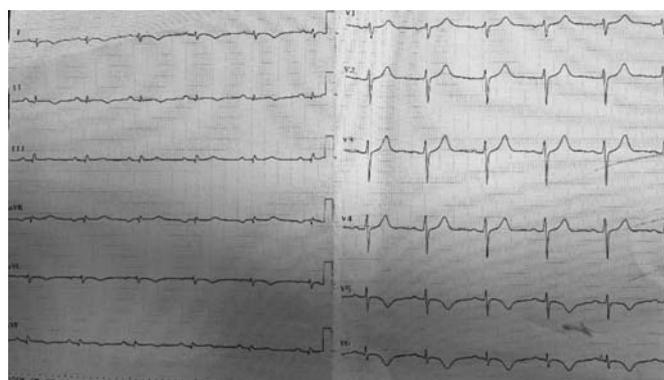
При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы бледные, нормальной влажности, периферических отеков нет, дыхание везикулярное, ЧД 16 в мин, гемодинамика стабильная, АД 115/70 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС 68 уд./мин, живот при пальпации мягкий, безболезненный.

На ЭКГ: элевация сегмента *ST* во II, III, aVF, депрессия сегмента *ST* в V1–V3 (рис. 1).

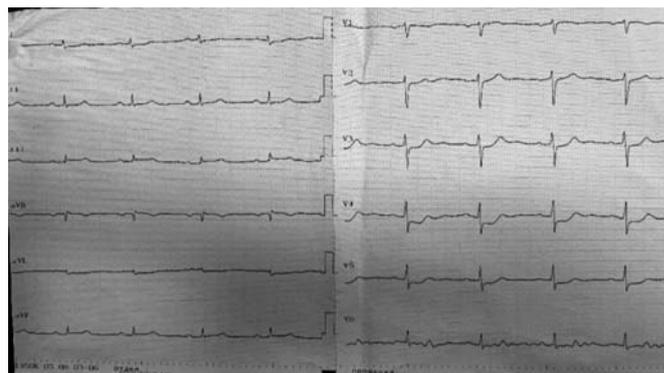
Экстренно проведена коронароангиография (КАГ), по данным которой выявлены диффузные изменения с признаками спазма преимущественно дистальных отделов левой КА: передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей ветви (ОВ), ветви тупого края (ВТК) (рис. 2, а). В правой КА изменения отсутствовали.

После введения нитроглицерина отмечалась положительная динамика в виде снижения степени выраженности вазоспазма (рис. 2, б). В связи с этим, а также отсутствием гемодинамически значимых стенозов (по результатам КАГ) было решено воздержаться от выполнения стентирования КА.

По данным лабораторных анализов отмечался повышенный уровень тропонина I с нарастанием в динамике через 6 ч (0,13 и 13,0 нг/мл соответственно, референсные значения < 0,04 нг/мл), повышение КФК до 737 ЕД/л (рефе-



а



б

Рис. 1. Электрокардиограмма (1-я госпитализация): а — при поступлении; б — при выписке

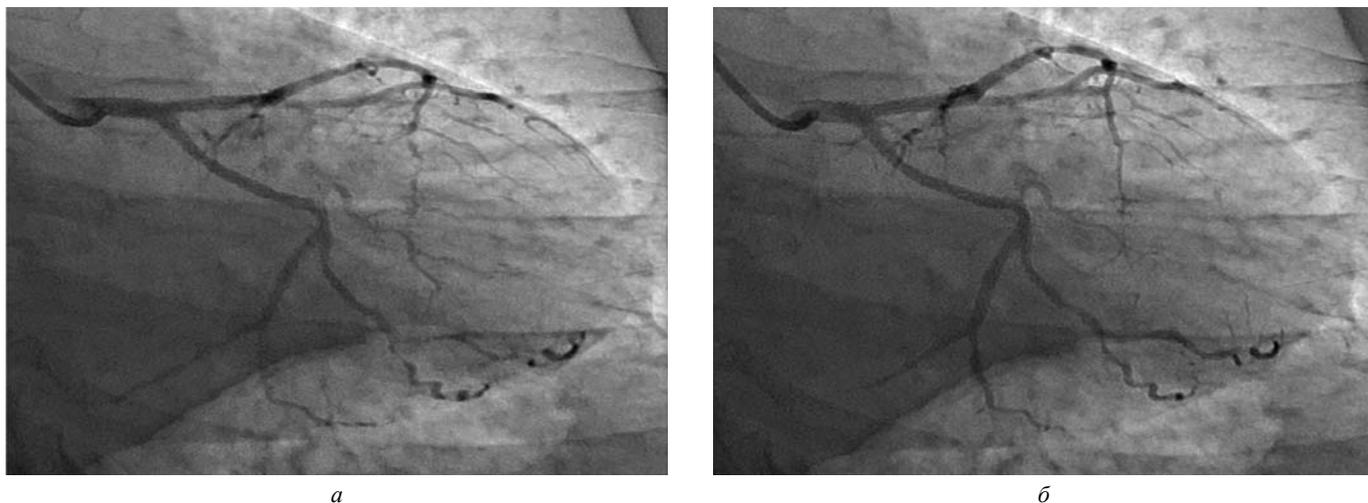


Рис. 2. Коронароангиография (1-я госпитализация). Правая косая каудальная проекция: а — выраженные диффузные изменения дистальных отделов левой КА до пробы с нитроглицерином; б — после введения нитроглицерина спазм в значительной степени купирован, сохраняются умеренные диффузные изменения дистальных отделов левой коронарной артерии

ренные значения 34–145 ЕД/л) и КФК-МВ до 69 ЕД/л (референсные значения 0–25 ЕД/л). Показатели липидного профиля: ЛПНП — 4,71 ммоль/л, ЛПВП — 1,88 ммоль/л, холестерин общий — 7,12 ммоль/л, ТГ — 1,17 ммоль/л. Остальные показатели общего и биохимического анали-

зов крови, коагулограммы были в пределах референсных значений. Проведена эхокардиография (ЭхоКГ), выявлен гипокинез базальной части нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 55%, симметричная гипертрофия ЛЖ без обструкции выносящего

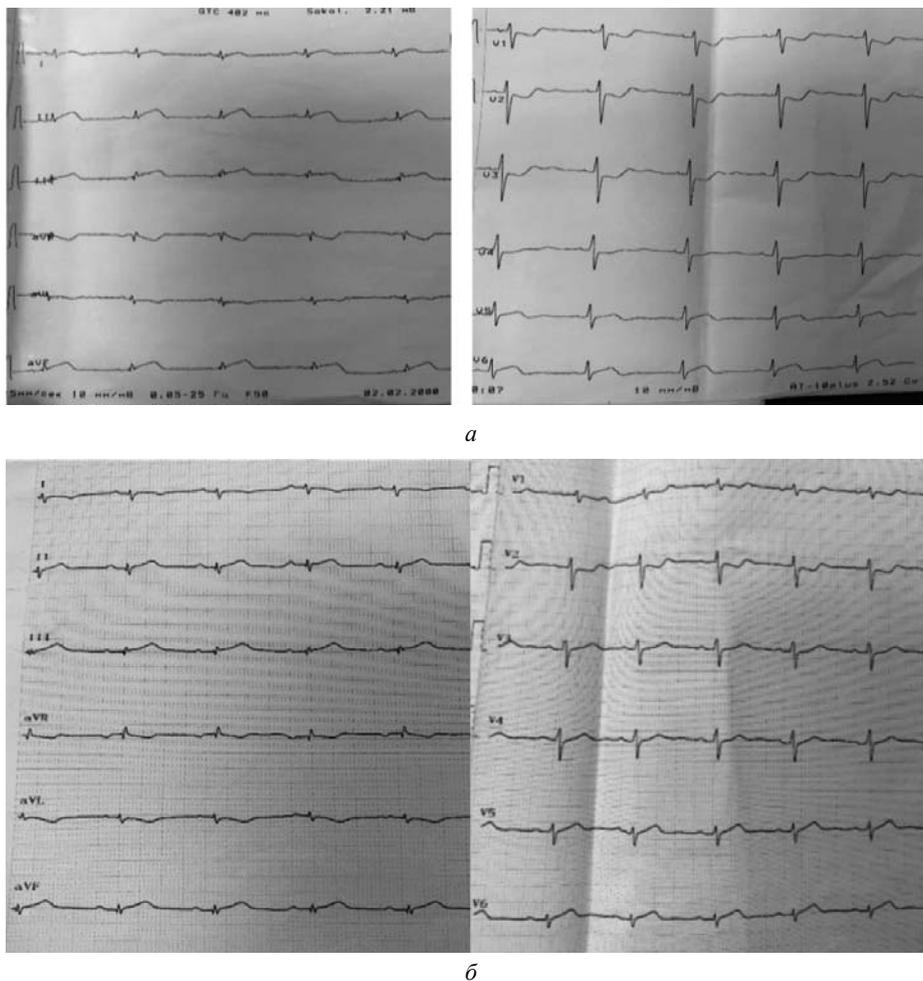


Рис. 3. Электрокардиограмма (2-я госпитализация): а — при поступлении; б — при выписке



a



б

Рис. 4. Коронароангиография (2-я госпитализация). Правая косая каудальная проекция: а — при поступлении; б — контрольный снимок после реваскуляризации обгибающей ветви

тракта (толщина межжелудочковой перегородки 12 мм). Гипокинез расценен как результат стойкого выраженного спазма КА. Пациентка выписана с диагнозом «острый инфаркт миокарда 2-го типа с подъемом сегмента *ST* нижней локализации (вазоспазм)». Диагноз установлен на основании результатов КАГ, данных ЭКГ (признаки подъема сегмента *ST* в отведениях II, III, aVF, депрессии сегмента *ST* в отведениях V1–V3), динамики уровня тропонина I, наличия зоны гипокинеза базальной части нижней стенки ЛЖ по данным ЭхоКГ.

При выписке рекомендованы следующие препараты: амлодипин 5 мг/сут, ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут, продолжить прием L-тироксина 57 мкг/сут под контролем уровня гормонов щитовидной железы. Коррекция ФР атеросклероза: контроль АД на фоне антигипертензивной терапии, нормализация двигательного режима.

Ухудшение состояния произошло через два дня после выписки в виде возникшего в 4 часа утра приступа интенсивной боли за грудиной. Сразу после начала болевого синдрома вызвана бригада СМП, введен морфин, госпитализирована в стационар. Изменения на ЭКГ в виде элевации сегмента *ST* во II, III, aVF отведениях с реципрокными изменениями были расценены как острейшая стадия ИМпST (рис. 3). По результатам экстренной КАГ выявлены состояние просвета правой КА — без динамики, протяженный стеноз дистального сегмента ПМЖВ до 75% (возможно, реканализированный тромб), субтотальный стеноз дистального сегмента ОВ с признаками спазма и тромбоза, окклюзия ветвей тупого края (второго и третьего порядка) (рис. 4, а). В пораженных участках ВТК2, ВТК3, ОВ выполнена серия баллонных дилатаций с последующей последовательной имплантацией 3 стентов: с дистальной трети ВТК2 до устья ОВ (Supraflex 2,25 × 40 мм, Biomatrix 2,25 × 14 мм

и 2,5 × 11 мм). На контрольной КАГ: стенты раскрыты полностью, признаков диссекции интимы нет, антеградный кровоток ТИМІ 3. От стентирования передней межжелудочковой артерии решено воздержаться в виду малого диаметра пораженного сегмента и антеградного кровотока ТИМІ 3 (рис. 4, б).

В дальнейшем по данным лабораторных исследований отмечалось нарастание уровня тропонина в динамике с 2,011 нг/мл до более 50 нг/мл. Обращало на себя внимание повышение уровня D-димера до 5893 нг/мл. Остальные показатели находились в пределах референсных значений. По результатам ЭХОКГ, выполненной после КАГ: полости сердца не расширены, глобальная сократительная функция миокарда ЛЖ снижена, признаки нарушения сократимости миокарда ЛЖ (акинезия задней и нижней стенок, гипокинезия среднего и апикального отделов боковой стенки, ФВ ЛЖ — 39% по Simpson).

Пациентка выписана на третий день после инвазивного вмешательства в удовлетворительном состоянии, боли в грудной клетке за время наблюдения не рецидивировали. На контрольной ЭКГ — положительная динамика ИМ в виде снижения элевации сегмента *ST* и сглаживания реципрокных изменений (рис. 3, б). Рекомендована терапия: бисопролол, тикагрелор, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, омега-3. Коррекция ФР атеросклероза: контроль АД на фоне приема антигипертензивной терапии, нормализация двигательного режима.

Обсуждение

На протяжении последних десятилетий наблюдается увеличение возраста первородящих женщин. Так, в 1990 г. в Российской Федерации средний возраст матери при рождении первого ребенка составлял 22,65 г, тогда как в 2019 г. этот показатель достиг 25,94 г [3].

Данная тенденция еще более выражена за рубежом: с 1973 по 2006 г. в 6 раз выросло число матерей, впервые родивших после 40 лет [4]. Развитие высоких технологий в акушерстве (экстракорпоральное оплодотворение) закономерно приведет к дальнейшему увеличению детородного возраста женщин и, как следствие, к увеличению у них риска развития ИМ: так как чем старше выборка населения, тем выше распространенность среди ее представителей ФР сердечно-сосудистых и прочих хронических заболеваний. По статистике, частота развития ИМ среди женщин в возрастной группе от 30 до 34 лет составляет 8,8 случая на 100 000 родов, тогда как в группе от 40 лет достигает уже 30,2 случая на 100 000 родов [5]. В описанном нами случае у пациентки имеется ряд из перечисленных выше абсолютных или условных ФР: АГ, гиподинамия, коморбидная онкопатология в анамнезе, возраст при рождении первого ребенка, близкий к 40 годам.

Кроме того, ИМ при беременности и после родов часто имеет этиологию, отличную от атеротромботической (связанную, например, с изменениями в гормональной системе и/или в системе гемостаза), что затрудняет его диагностику обычными общедоступными методами и, что не менее важно, препятствует определению характера и функциональной значимости поражения КА (если таковые имеются). В представленном нами случае при первой госпитализации пациентки помочь в определении характера и значимости поражения коронарного русла могли бы дополнительные внутрисосудистые методы визуализации, такие как внутрикоронарное ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и/или оптическая когерентная томография (ОКТ). Так, в сомнительных случаях метод ВСУЗИ позволяет определить не только истинную степень сужения просвета КА, но и оценить структуру сосудистой стенки [6]. ОКТ является еще более чувствительным в этом отношении методом: он позволяет получать изображение сосудистой стенки с пространственным разрешением почти в 10 раз выше [7] и имеет дополнительное преимущество перед ВСУЗИ в обнаружении диссекций интимы и пристеночного тромбоза, что приобретает особое значение в похожих клинических случаях [8]. Мы по причине отсутствия возможности проведения ВСУЗИ и ОКТ ограничились выполнением у пациентки только КАГ, по результатам которой явных признаков диссекции КА выявлено не было. Используя дополнительные внутрисосудистые методы визуализации, мы, возможно, получили бы другие результаты и избрали бы иную тактику лечения. В подтверждение сказанному особое внимание на необходимость применения высокотехнологичных методов диагностики для исключения роли спазма и диссекции интимы КА в развитии ассоциированного с беременностью ИМ было уделено в опубликованном обзоре 150 подобных случаев [9].

При наличии атеросклеротического поражения и тем более окклюзирующего поражения КА у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST, в том числе у беременных и родивших женщин, лечение должно быть направлено на максимально быстрое начало реперфузи-

онной терапии. При этом приоритет по-прежнему остается за эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда [10, 11], что и было выполнено нами при повторной госпитализации пациентки.

Заключение

Описанный нами случай указывает на необходимость комплексной диагностики ИМ у женщин в послеродовом периоде. Поскольку этиология ИМ в данной группе неоднородна, для оценки характера, степени и функциональной значимости целевых поражений КА в сомнительных случаях следует использовать дополнительные высокотехнологичные методы внутрисосудистой визуализации, такие как ВСУЗИ или ОКТ. Необходимо также помнить, что у пациенток в послеродовом периоде помимо традиционных ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые требуют своевременной коррекции, могут быть и другие, связанные с их детородной функцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. James A.H., Jamison M.G., Biswas M.S., Brancazio L.R., Swamy G.K., Myers E.R. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation*. 2006;113(12):1564–1571. DOI: 10.1161/Circulationaha.105.576751
2. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann. Intern. Med.* 1996;125(9):751–762. DOI: 10.7326/0003-4819-125-9-199611010-00009
3. Архангельский В.Н., Калачикова О.Н. Возраст матери при рождении первого ребенка: динамика, региональные различия, детерминация. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2020;5:200–217. [Arhangel'skij V.N., Kalachikova O.N. Mother's age at the birth of the first child: dynamics, regional differences, determination. *Ekonomicheskie i social'nye peremeny: fakty, tendencii, prognoz*. 2020;5:200–217. (In Russian)]. DOI: 10.15838/esc.2020.5.71.12
4. Mathews T.J., Hamilton B.E. First birth to older women continues to rise. *NCHS Data Brief*. 2014;152:1–8.
5. James A.H., Jamison M.G., Biswas M.S., Brancazio L.R., Swamy G.K., Myers E.R. Acute myocardial infarction in pregnancy: A United States population-based study. *Circulation*. 2006;113:1564–1571. DOI: 10.1161/Circulationaha.105.576751
6. Шугушев З.Х., Волкова О.А., Максимкин Д.А., Фабушевич А.Г., Веретник Г.И. Современная стратегия диагностики ишемической болезни сердца. *Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(3):31–37. [Shugushev Z.Kh., Volkova O.A., Maksimkin D.A., Fabushevich A.G., Veretnik G.I. Modern strategies in the diagnosis of coronary heart disease. *Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2016;11(3):31–37. (In Russian)].
7. Getz G.S. When is atherosclerosis not atherosclerosis? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20(6):1694. DOI: 10.1161/01.atv.20.6.1694
8. Edupuganti M.M., Ganga V. Acute myocardial infarction in pregnancy: Current diagnosis and management approaches. *Indian Heart J.* 2019;71(5):367–374. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.12.003
9. Elkayam U., Jalnapurkar S., Barakkat M.N., Khatri N., Kealey A.J., Mehra A., Rothet A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. 2014;129:1695–1702. DOI: 10.1161/Circulationaha.105.576751
10. Ismail S., Wong C., Rajan P., Vidovich M.I. ST-elevation acute myocardial infarction in pregnancy: 2016 update. *Clin. Cardiol.* 2017;40(6):399–406. DOI: 10.1002/clc.22655
11. Alameh A., Jabri A., Aleyadeh W., Nasser F., Abdouh A.A.,

Kondapaneni M., Gulati M., Mattina D., Singh K., Hargrave J., Roselli E.E., Khot U.N., Cho L., Kalra A. Pregnancy-Associated Myocardial Infarction: A Review of Current Practices and Guidelines. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021;23(10):142.
DOI: 10.1007/s11886-021-01579-z

Поступила 02.06.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Тавлуева Евгения Валерьевна (Tavluева Evgeniya V.) — д-р мед. наук, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», ведущий научный сотрудник отдела изучения патофизиологических аспектов физиологического и патологического старения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России <https://orcid.org/0000-0002-6796-212X>
Маркаров Арнольд Эдуардович (Markarov Arnold E.) — канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>

Громов Дмитрий Геннадьевич (Gromov Dmitry G.) — д-р мед. наук, заведующий отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-7500-4987>
Веретенникова Анастасия Валерьевна (Veretennikova Anastasia V.) — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3658-8013>
Иванова Анна Александровна (Ivanova Anna A.) — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2812-959X>
Коник Валерий Анатольевич (Konik Valery A.) — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-1548-6819>
Бернс Светлана Александровна (Berns Svetlana A.) — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела изучения патофизиологических аспектов физиологического и патологического старения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1002-1895>

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Крайнюков П.Е.^{1,2}, Абашин В.Г.¹, Мусаилов Г.Р.¹

ВРАЧИ ДИКОЙ ДИВИЗИИ В ПЕРВОЙ МИРОВОЙ ВОЙНЕ

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

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

В статье представлены данные о малоизвестных страницах из истории Кавказской туземной конной дивизии (Дикой дивизии) и ее военных врачей. Приведены биографические сведения о врачах войсковых частей и лазаретов во время Первой мировой войны и в ближайший послевоенный период.

Ключевые слова: Первая мировая война; военные врачи; Кавказская туземная конная дивизия; Дикая дивизия; Передовой отряд Красного Креста № 22; лечебные учреждения дивизии.

Для цитирования: Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Мусаилов Г.Р. Врачи Дикой дивизии в Первой мировой войне. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):401–407. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-401-407>

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

Krynyukov P.E.^{1,2}, Abashin V.G.¹, Musailov G.R.¹

DOCTORS OF THE SAVAGE DIVISION IN THE FIRST WORLD WAR

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

The article presents data on little-known pages from the history of the Caucasian Native Cavalry Division (Savage Division) and its military doctors. Biographical information about the doctors of military units and field hospitals during the First World War and the immediate post-war period is given.

Key words: World War I; military doctors; Caucasian native cavalry division; Savage Division; advanced guard of the Red Cross No. 22; medical institutions of the division.

For citation: Krynyukov P.E., Abashin V.G., Musailov G.R. Doctors of the Savage Division in the First World War. *Klinicheskaya medicina*. 2022;100(7–8):401–407. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-401-407>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 07.04.2022

О ком жива добрая память — тот не мертв,
он только далеко, мертв тот, кто позабыт.
А.Ф. Кони

Честь выше смерти!

Более 100 лет назад началась Первая мировая война («Великая война»). Она отличалась масштабными боевыми действиями на суше и на море, применением новых вооружений значительной поражающей силы, бронетанковой техники, массовым использованием автоматического оружия, первым боевым применением отравляющих веществ и др.

К началу войны русская императорская армия насчитывала 70 пехотных дивизий и 17 стрелковых бригад, 24 кавалерийские дивизии и 8 кавалерийских бригад, а также саперные, понтонные, железнодорожные, автомобильные, броневые, авиационные части и соединения.

С началом боевых действий происходило формирование и новых войсковых соединений. Так, в августе 1914 г. (с 23.08.1914 г.) на добровольной основе¹ была создана Кавказская туземная конная дивизия².

Из истории известно, что первые иррегулярные части³ на Кавказе появились в 1876 г., перед началом 11-й Русско-турецкой войны 1877–1878 гг.

¹ Представители коренных народов Кавказа не подлежали призыву на военную службу.

² Туземный — местный, коренной, происходящий из данной местности.

³ Иррегулярные войска — не имеющие единой, постоянной организации или отличающиеся от регулярных войск порядком комплектования, прохождения службы и т.д.

Горцы Северного Кавказа исторически считаются хорошими воинами. Их боевые качества воспитываются с раннего детства. Военная служба у кавказских народов всегда пользовалась уважением и почетом.

Командиром созданной Кавказской туземной конной дивизии (Дикой дивизии) высочайшим указом был назначен младший брат Николая II, свиты его величества генерал-майор великий князь Михаил Александрович.

Начальником штаба дивизии был назначен полковник Яков Давидович Юзефович, литовский татарин мусульманского вероисповедания, служивший в ставке верховного главнокомандующего.

Попасть в эту дивизию было непросто. Зачисляли в нее в основном из элитных полков русской армии по авторитетным рекомендациям и тех, кто уже имел награды за храбрость.

Окончательное формирование дивизии происходило в Жмеринке под Винницей, на Юго-Западном фронте.

В состав первого трехбригадного формирования дивизии вошли:

1-я бригада: Кабардинский конный полк (состоявший из кабардинцев и балкарцев), 2-й Дагестанский конный полк (состоявший из дагестанцев);

2-я бригада: Татарский конный полк (состоявший из азербайджанцев), Чеченский конный полк (состоявший из чеченцев);

3-я бригада: Черкесский конный полк (состоявший из черкесов, абхазов и карачаевцев), Ингушский конный полк (состоявший из ингушей).

В штатный состав конного полка, состоявшего из 4 сотен, входили 22 офицера, 3 военных чиновника, 1 полковой мулла, 575 строевых всадников (нижних чинов) и 68 нестроевых нижних чинов, всего 669 человек.

На 90% конные полки состояли из добровольцев-мусульман, уроженцев Северного Кавказа и Закавказья.

В числе отдельных формирований были Осетинская пешая бригада (с августа 1917 г.); 8-й Донской казачий артиллерийский дивизион, отряд Балтийского флота при Кавказской туземной конной дивизии, команда связи Кавказской туземной конной дивизии (состояла при штабе дивизии), автомобильно-мотоциклетный отряд.

Медицинские формирования: передовой перевязочный пункт (отряд) Кавказской туземной конной дивизии, 22-й передовой санитарный отряд РОКК.

Уроженцы Кавказа в составе дивизии были в основном воинам — «всадниками», но среди них были врачи, оружейники, ветеринарные врачи.

Кабардинский конный полк

Старший врач Кабардинского конного полка Шогенов Бек-Мурза (Шегенев Бекмурза Муссович (03.03.1875–12.08.1928). Впоследствии — дивизионный врач 1-й Кавказской туземной дивизии.

Представитель одного из наиболее почитаемых родов Кабарды. Звание лекаря получил в 1907 г. В 1914 г. — участковый врач Владикавказской железной дороги (Нальчик Терской губернии). Врач, призванный из запаса. С 16.10.1916 г. утвержден в чине ти-



Великий князь Михаил, командующий Дикой дивизией, в форме генерала. Первая мировая война, фото 1914 г.

тулярного советника с производством за выслугу лет в коллежские асессоры. В Гражданскую войну — врач Кабардинской больницы и старший врач Кабардинской конной дивизии белой армии. В 1920–1922 гг. — заведующий лечебным отделом Наркомздрава Горской АССР по Чеченскому округу; в 1922–1927 гг. — директор курорта «Серноводск» в Чечне. Награды («для нехристиан установленные»⁴): ордена Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом (1915), Св. Анны 3-й ст. с мечами и бантом, Св. Станислава 2-й ст. с мечами, Св. Анны 2-й ст. с мечами (1915) [1, 2, 12].

Старший медицинский фельдшер полка Александр Сухарев. Медицинский фельдшер Григорий Опрышко.

2-й Дагестанский конный полк

Врач полка Даль Валерий Васильевич, 1878 г.р. Звание лекаря получил в 1909 г. В 1913 г. — младший врач военного лазарета, Эривань. Коллежский асессор [1, 2]. Данных после 1916 г. нет.

Татарский конный полк

Основную часть личного состава полка составляли этнические азербайджанцы. Название Татарский полк получил в связи с тем, что в период 1828–1917 гг. почти все мусульманские народы Кавказа обозначались как «кавказские татары» [3].

Врач Татарского конного полка Ульянов Феодосий Леонидович, 1870 г.р. Звание лекаря получил в 1894 г. В 1900 г. — младший врач военного лазарета, Седлец. В 1902 г. — врач заразного отделения земской больницы; в 1905 г. — земский врач с. Бол. Солдатское Курской губ. На 1914 г. — надворный советник. Окулист. Либаво-Роменская железная дорога, ст. Минск. В последующем —

⁴ Указом от 09.08.1844 г., ПСЗ № 18137, орденские знаки утвержденного образца жаловались нехристианам. Например, на георгиевском кресте в центре вместо Георгия Победоносца было изображение герба России — двуглавый орел.

младший ординатор полевого подвижного госпиталя № 397. Награды: орден Св. Анны 2-й ст. (1915) [1, 2].

Чеченский конный полк

Старший врач Сергей Михайлович Жгенти, 1885 г.р., звание лекаря получил в 1910 г. В 1914 г. — младший врач 202-го пехотного полка, Кутаис. Погиб летом 1915 г. в бою [1, 2].



Магомед Ахтаханов

Врач полка М.М. Ахтаханов (1893 с. Гойты — 1920, Грозный). Чеченец. Звание лекаря получил в 1917 г. Выпускник медицинского факультета Московского университета.

В период Гражданской войны врач Магомед Ахтаханов возглавлял госпиталь в г. Грозный для красноармейцев. После установления советской власти он стал первым руководителем Грозненского облздраводела. Умер в июле 1920 г. от сыпного тифа [1, 2, 4, 5].

Сотенные фельдшера — Н. Кириченко, Г. Волгин, М. Драга, Г. Коршунов, М. Кривопустов, П. Козлов, Г. Олейниченко, А. Шканов, Л. Рябоконь.

Черкесский конный полк (состоявший из черкесов, абхазов и карачаевцев) — данных о врачах нет.

Ингушский конный полк (состоявший из ингушей) — данных о врачах нет.

Осетинская пешая бригада (с августа 1917 г.) — была сформирована согласно приказу начальника штаба верховного главнокомандующего от 18.07.1916 г. Формирование ее шло в слободе Воздвиженской у Грозного на базе Терского казачьего войска. Данных о врачах нет.

Дивизионный («подвижной») лазарет (отряд) Кавказской дивизии одно время был развернут в г. Борщев Тернопольской губ.

Младшим врачом санитарного отряда дивизии в конце ноября 1914 г. был назначен Юрий Ильич Лодыженский (22.02.1888–25.07.1977). Окончил немецкую гимназию Св. Анны в Петербурге («Анненшуле»). Выпускник Императорской военно-медицинской академии (1912). В 1913–1914 гг. работал в Ортопедическом институте в Петербурге. В 1914 г. был мобилизован на фронт младшим врачом 11-го Финляндского стрелкового полка, где и прослужил четыре месяца. Переведен в Кавказскую туземную конную дивизию и, будучи квалифицированным хирургом и хорошим организатором, наладил этапное оказание медицинской помощи [1, 2].

В 1919 г. основал в Киеве Международный комитет Красного Креста для помощи жертвам Гражданской войны. Организовал эвакуацию 6000 человек из Крыма в Константинополь. С 1921 г. являлся членом совещательного комитета при верховном комиссаре по делам беженцев Лиги Наций.



Юрий Ильич Лодыженский, дворянин, медик и представитель РОКК в Женеве

Во время Второй мировой войны (называемой им «Второй великой») находился в Швейцарии. Некоторое время после войны состоял секретарем великого князя Владимира Кирилловича в Мадриде. Переехал в Бразилию, в Сан-Паулу. Умер в Бразилии, Рио-де-Жанейро⁵.

Отряд Балтийского флота при Кавказской туземной конной дивизии (первоначально Конный подрывной отряд Кавказской туземной конной дивизии). По списку на 01.03.1917 г. в отряде состояло 647 нижних чинов морского и военного ведомств. Офицеры и матросы поступали в отряд добровольно [6].

Старший врач отряда (с 22.09.1915 г.) Малышев Вячеслав Константинович, 1881 г.р. Звание лекаря получил в 1904 г. В службе с 1904 г. Чиновник морского ведомства. Коллежский ассессор. В 1914 г. — земский врач д. Кучук-Узень, Таврическая губ. В эмиграции: в 1933–1934 гг. — в Ливане, в Бейруте; к 1937 г. — в Иерусалиме [1, 2].

Зауряд-врач Заранкевич Феофан Феофанович, 1888 г.р., с. Ухвант, Борисовская губ. Прикомандирован к отряду. Звание лекаря получил в 1918 г. [1, 2]. В 1924 г. — военный врач, Украинская республика. В дальнейшем: участник Советско-финской войны (дата призыва 24.09.1939 г.), военврач 2-го ранга, участник Великой Отечественной войны (дата призыва 24.06.1941 г., место призыва: Егорьевский ГВК, Московская обл., г. Егорьевск): эвакогоспиталь № 1382, военврач 2-го ранга; эвакогоспиталь № 2939, майор медицинской службы. Эвакогоспиталь № 2939 был основан 20.07.1941 г. в Подольске. В октябре госпиталь был эвакуирован в Москву. Его сотрудники были первоначально прикоманди-

⁵ «Новое Русское слово». Нью-Йорк, 1977. 30 ноября; «Русская мысль». Париж, 1977, 1 сентября, № 3167; «Часовой». Париж-Брюссель, 1977, № 607–608.

рованы к 1-му Коммунистическому госпиталю (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко). В последующем на базе эвакуогоспиталя № 2939 был сформирован Окружной 1586 военный клинический госпиталь в Подольске. Награды: медали «За боевые заслуги», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

Для оказания медицинской помощи в дивизии Петроградской общиной РОКК им. генерал-адъютанта М.П. фон Кауфмана 10.10.1914 г. был сформирован Передовой отряд Красного Креста № 22 при Кавказской туземной дивизии им. графини Е.А. Воронцовой-Дашковой [1, 2, 4, 7].

Старшим врачом отряда (1914–1917 гг.) был назначен Карабек Исмаилович Карабеков (1874–1953). Звание лекаря получил в 1899 г., специализация — «венерические болезни». Карабек Исмаил оглы Карабеков учился в Московском и Юрьевском университетах. В Москве

получил медицинское образование. Получив диплом врача, работал с 1900 г. в Бакинской городской русско-мусульманской школе. Занимался на территории Азербайджана просветительской деятельностью, печатал научно-популярные, литературно-критические и публицистические статьи в газетах «Икбаль», «Каспий», «Прогресс» и др. В 1911–1914 гг. жил в Стамбуле. Является автором «Полного тюркско-русского словаря» в 3 томах.

После установления советской власти был дважды арестован. Работал врачом в Кремлевской больнице, в лечебных учреждениях ОГПУ. В 1924 г. был заведующим санитарной частью



Карабек Исмаил оглы Карабеков



Княжна Елизавета Петровна Багратион. Фотография сделана в 1940 г. в доме Багратионов в Ялте. Фонды Ялтинского историко-литературного музея

управления лагерей в г. Архангельск. В 1928–1931 гг. руководил группой переводчиков в аппарате ВЦИК СССР. В 1931 г. переехал в Самарканд. Работал директором туберкулезного санатория. Повторно арестован. Приговорен к 10 годам. Умер в Самарканде в 1953 г. [1, 2, 4, 12].

Младшим врачом отряда указан азербайджанский врач Лафталибек (идентификации нет) [4].

Старшей сестрой милосердия лазарета была назначена княжна Елизавета Петровна Багратион (ок. 1862–194?) — внучатая племянница героя войны 1812 г. князя П.И. Багратиона. В годы Первой мировой служила сестрой милосердия в Дикой дивизии, которой командовал ее брат генерал-лейтенант Дмитрий Петрович Багратион. Была награждена Георгиевскими крестами всех степеней. Долгое время жила в Ялте [7, 8].

Для работы в лазарете были направлены 16 сестер милосердия Петроградской общины РОКК им. генерал-адъютанта М.П. фон Кауфмана: Мандрыкина Александра Алексеевна, Мандрыкина Варвара Алексеевна, Мартынова Клеопатра Константиновна, Нагайбакова Вера Дмитриевна, Старосельская Варвара Николаевна, Тарутинина Ольга Николаевна, Чермоева Хавар Султан Ханум, княжна Эриванская Инна Александровна, Юзефович Вера Михайловна, княжна Вадбольская Анна Владимировна, Везирова Хуршид Ханум, княжна Гаджемукова Елисавета Николаевна, Колосовская Евгения Петровна, Лебедева Мария Николаевна, Лисеко Маргарита Евгениевна [7].

Княжна Гаджемукова Елисавета Николаевна, 23.02.1896 г.р. После 1917 г. судьба неизвестна. По одним данным, умерла в 1983 г., Париж. 1-й брак — Жемчужникова; 2-й брак — Монтгомери (Ричард Монтгомери). Возможно, умерла в 1951 г.

Княжна Эриванская Инна Александровна. Замужем за Керим хан Аббас-Кули хан оглу Иреванским (Эриванским) из ближнего круга великого князя Михаила Александровича. Ротмистр Керим Хан Эриванский командовал 4-й малокабардинской сотней Кавказской дивизии.



Княжна Елисавета Николаевна Гаджемукова

Лазареты великого князя Михаила Александровича

На средства великого князя Михаила Александровича и его жены Натальи Сергеевны Брасовой (ур. Шереметьевская) были открыты лазареты в Петрограде, Гатчине, Львове и Киеве. Есть данные о том, что офицеры и всадники Дикой дивизии для лечения направлялись преимущественно в эти лазареты. Госпиталь во Львове (данных нет) для раненых и больных Дикой дивизии позже был переведен в Киев.



Н.С. Брасова с медперсоналом и ранеными у лазарета в Гатчине. Фото из личного архива великого князя Михаила Александровича

Лазарет великого князя Михаила Александровича в Киеве

В лазарете на 200 коек служили три врача, девять сестер милосердия и команда санитаров. Старший врач лазарета Юрий Ильич Лодыженский. Назначен в 1915 г. Руководил лазаретом во время Первой мировой войны, революции и Гражданской войны до занятия Киева белыми войсками в 1919 г. Командирован РОКК в Женеву.

Старшей сестрой милосердия лазарета была княгиня Нина Владимировна Вадбольская (ур. Шишкина, в 1-м браке за генералом Зубовым). По воспоминаниям Н.В. Вадбольской: «Старшего врача мы выбрали вместе [с великим князем Михаилом Александровичем]. Я предложила хирурга Юрия Ладыженского, брата Владимира Ладыженского, убитого в дивизии великого князя».

В Гражданскую войну Н.В. Вадбольская была в вооруженных силах юга России. В 1920 г. эвакуирована из Новороссийска на корабле «Анатолий Молчанов». В эмиграции в Югославии. Оказывала помощь инвалидам в Югославии. Умерла 23.01.1965 в Брюсселе⁶.

В лазарете были развернуты две операционные («чистая» и «грязная»), аптека, лаборатория. Работал переносной рентгеновский аппарат.

На средства великого князя Михаила Александровича 21.11.1914 г. был сформирован военно-санитарный поезд № 157. По итогам работы санитарного поезда (на 01.08.1916 г.) в отчете было указано, что ВСП № 157 выполнил: «Рейсов — 84. Перевезено: офицеров — 662, нижних чинов — 35 709. Сделано верст поездом — 57 119 верст. Сделано перевязок — 10 000» [9].

Лазарет великого князя Михаила Александровича, Санкт-Петербург

В лазарет великого князя Михаила Александровича (Английская набережная, 54) были направлены сестры милосердия.

Из Петроградской общины им. М.П. фон Кауфмана [7; с. 558–613]: Кржижановская Евгения Константиновна (с 03.10.1914 г.), Ляшенко Мария Михайловна



Великий князь Михаил Александрович с одним из военных медиков Российской императорской армии у госпиталя. Юго-Западный фронт. Лето 1916 г. ГА РФ. Ф. 642. Оп. 1. Д. 3425. Л. 26. Пермский государственный архив социально-политической истории

(с 30.09.1914 г.; 11.01.1915 г. переведена в городской лазарет № 171), баронесса Мейндорф Александра Феофиловна (с 25.10.1914 г.), баронесса Мейндорф Фекла (Текла) Феофиловна (с 23.10.1914 г.; замужем за Алексеем Сергеевичем Лопухиным; 1893, Кумна, Эстония — 1982, США).

Из Петроградской александровской общины: Поликарпова Елеонора Иосифовна (с 01.03.1915 г.) [7].

Эвакуационный лазарет им. великого князя Михаила Александровича № 11, Гатчина

Лазарет в Гатчине был открыт как «филиал» большого лазарета, организованного в Петрограде во дворце великого князя Михаила Александровича на Английской набережной, 54.

⁶ «Русская мысль». Париж, 1965, 16 января, № 2257; «Часовой». Париж-Брюссель, 1965, № 464.

В октябре 1914 г. Сергиевским православным братством учреждается лазарет для раненых воинов на фронтах Великой войны⁷. 09.12.1914 г. состоялось освящение эвакуационного лазарета на средства великого князя Михаила Александровича на Багговутовской ул. Лазарет был рассчитан на 30 мест.

Руководил лазаретом Константин Антонович Котон (15.04.1882; после 1918 г. сведений нет). Звание лекаря получил в 1907 г. С 1908 г. — в Императорском клиническом институте великой княгини Елены Павловны и в Императорском повивально-гинекологическом институте (совр. НИИ АГиР им. Д.О. Отта). Надворный советник. С 1912 г. — врач-ассистент Городового госпиталя в Гатчине, домашний врач семьи великого князя Михаила Александровича. В 1916 г. — врач-ассистент в распоряжении инспектора придворной медицинской части, Гатчина [1, 2, 7].

Заведующей по хозяйственной части была Екатерина Петровна Котон. Сестры милосердия Мария Евдокимова и Надежда Александровна Калачева, сиделка — Татьяна Михайлова, санитар — Фаддей Голубев.

Царскосельский № 54 лазарет таврических мусульман, Царское Село

Лазарет таврических мусульман на 100 коек был открыт 13.12.1914 г. в одном из корпусов казарм лейб-гвардии кирасирского полка. Создан на средства мусульман — выходцев с Крымского полуострова. В лазарете было обеспечено общение раненых и персонала на «тюрки» (тюркский литературный язык). В нем была устроена молельная комната, устланная коврами. В палатах лазарета горцы в знак уважения встречали старшего врача при обходе обязательно в папахах и с кинжалами.

За годы войны через ряды Дикой дивизии прошло около 7000 горцев. Известно, что к марту 1916 г. дивизия потеряла убитыми и умершими от ран 23 офицера и 260 всадников. Ранеными числились 144 офицера и 1438 всадников.

В заключение

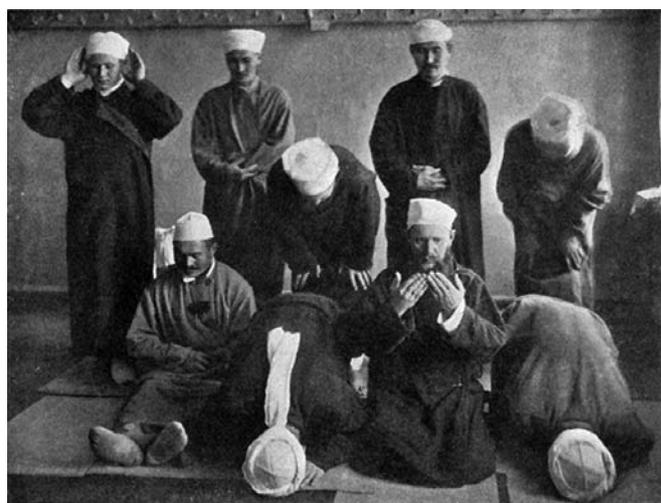
Из воспоминаний офицера Дикой дивизии А.А. Арсеньева [11]: «Отношения между офицерами и всадниками носили характер совершенно отличный от отношений в полках регулярной конницы... уклад был патриархально-семейный, основанный на взаимном уважении, что отнюдь не мешало дисциплине; брани — вообще не было места. Офицер, не относящийся с уважением к обычаям и религиозным верованиям всадников, — терял в их глазах всякий авторитет. Таковых, впрочем, в дивизии и не было...»

В нашем полку на обязанности адъютанта было подчитывание, сколько за столом офицерского собрания находится магометан и сколько христиан; если было больше магометан — все оставались в папахах по му-

⁷ Сергиевское православное братство было основано 02.02.1869 г. в приходе Всей Российской артиллерии собора прп. Сергия Радонежского. С 1905 г. попечителем братства становится великий князь Михаил Александрович.



Раненые Царскосельского лазарета на молитве



Омовение перед молитвой пациентов Царскосельского лазарета [10]

сульманскому обычаю; если больше христиан — все их снимали по обычаю христиан. Это проявление уважения одних к другим вело к большей сплоченности».

В дивизии, особенно в последний период Великой войны, не было случаев сдачи в плен, панического бегства с позиций, неподчинения командирам и братания с врагом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Список гражданским чинам первых шести классов по старшинству... Составлен по 1-е июня 1906 года. Санкт-Петербург: Военная типография (в здании Главного штаба). 1906:744. [The list of civil ranks of the first six classes by seniority... Compiled on June 1, 1906 - St. Petersburg: Military Printing House (in the building of the General Staff). 1906:744. (In Russian)].
2. Список гражданским чинам первых шести классов по старшинству... Составлен по 1-е января 1913 года. Санкт-Петербург: Военная типография (в здании Главного штаба). 1913:595. [The list of civil ranks of the first six classes by seniority... Compiled on January 1, 1913. St. Petersburg: Military Printing House (in the building of the General Staff). 1913:595. (In Russian)].
3. Садыхов Муртуз Зейнал оглы. Русские писатели об Азербайджане. Баку: Гянджлик, 1970:144. [Sadikhov Murtuz Zeynal ogy. Russian writers about Azerbaijan. Baku: Ganjlik, 1970:144. (In Russian)].
4. Ахмадов Т.З., Ахмадов Я.З. Медицинская служба Кавказской туземной конной дивизии в 1914–1917 гг. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2014;10:396–399. [Akhmadov T.Z., Akhmadov Ya.Z. Medical service of the Caucasian

- native cavalry division in 1914–1917. *Actual problems of humanities and natural sciences*. 2014;10:396–399. (In Russian)].
5. Майсигов Д.С., Мурзабеков Г.А. Чеченский полк «Дикой дивизии». Назрань, «Пилигрим», 2009:236. [Maisigov D.S., Murzabekov G.A. Chechen regiment of the “Wild Division”. Nazran, Pilgrim, 2009:236. (In Russian)].
 6. Кибовский А.В. Отряд Балтийского флота при Кавказской туземной конной дивизии 1914–1917. *Цейхгауз. Российский военно-исторический журнал*. 2007;24:24–31. [Kibovsky A.V. Detachment of the Baltic Fleet at the Caucasian native cavalry Division 1914–1917. *Tseykhauz. Russian Military-historical journal*. 2007;24:24–31. (In Russian)].
 7. Список сестер милосердия Российского общества Красного Креста, назначенных для ухода за ранеными и больными воинами в лечебных учреждениях Красного Креста, военного ведомства, общественных организаций и частных лиц: составлен по сведениям, имеющимся в Канцелярии Главного управления Российского общества Красного Креста к 1-му августа 1915 года. Петроград: Гос. тип., 1915. XVI, 924 с.; [The list of sisters of Mercy of the Russian Red Cross Society appointed to care for wounded and sick soldiers in medical institutions of the Red Cross, military departments, public organizations and individuals: compiled according to information available in the Office of the Main Directorate of the Russian Red Cross Society by August 1, 1915. Petrograd: State Type., 1915. XVI, 924 p. (In Russian)].
 8. Багратион Елизавета. Из воспоминаний. *Новый журнал* (Нью-Йорк). 1991:182:193–201. [Bagration Elizabeth. From memories. *New magazine* (New York). 1991:182:193–201. (In Russian)].
 9. Хрусталеv В.М. Великий князь Михаил Александрович. В.М. Хрусталеv. Москва: Вече, 2008:539, [3] с., [8] л. ил., портр., факс.: ил. [Khrustalev V.M. Grand Duke Mikhail Alexandrovich. V.M. Khrustalev. Moscow: Vechе, 2008:539, [3] p., [8] l. il., port., fax.: il. (In Russian)].
 10. Беккин Р.И., Тагирджанова А.Н. Мусульманский Петербург. Исторический путеводитель. Жизнь мусульман в городе на Неве и в его окрестностях. М., СПб., 2016. [Bekkin R.I., Tagirdzhanova A.N. Muslim Petersburg. Historical guide. The life of Muslims in the city on the Neva and its environs. Moscow, St. Petersburg, 2016 (In Russian)].
 11. Воспоминания офицера А.А. Арсеньева «О службе в Кабардинском конном полку» Дикой дивизии. [Memoirs of officer A.A. Arsenyev “About service in the Kabardian cavalry regiment” of the Wild Division. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <http://www.kavkazoved.info/news/2013/05/30/vospominaniya-o-sluzhbe-v-kabardinskom-konnom-polku-ii.html>
 12. Список медицинских врачей С.С.С.Р. [Текст]: (на 1 января 1924 года). Москва: Нар. комиссариат здравоохранения Р.С.Ф.С.Р., 1925. XII, 827 с. [List of medical doctors of the USSR. [Text]: (as of January 1, 1924). Moscow: Nar. Commissariat of Health of the R.S.F.S.R., 1925. XII, 827 p. (In Russian)].

Поступила 07.04.2022

Информация об авторах/Information about the authors

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

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

Мусаилов Георгий Рубенович (Musailov Georgy R.) — канд. военных наук, ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, юриконсульт

© СИМОНЕНКО В.Б., КНОПОВ М.Ш., 2022

Симоненко В.Б.^{1,2}, Кнопов М.Ш.²**ГЛАВНЫЕ ТЕРАПЕВТЫ ФЛОТОВ В ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ 1941–1945 ГГ.**¹ФГБОУ ВО «Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве» Минобороны России, Москва, Россия²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

В статье представлены краткие характеристики главных терапевтов флотов периода Великой Отечественной войны, разработавших планы организации терапевтической помощи и лечения больных в годы войны.

Ключевые слова: главные терапевты флотов; Великая Отечественная война.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Главные терапевты флотов в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. *Клиническая медицина.* 2022;100(7–8):408–411. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-408-411>

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

Simonenko V.B.^{1,2}, Knopov M.Sh.²**CONSULTING PHYSICIANS TO THE FLEETS DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR (1941–1945)**¹Moscow Branch of the Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia

The article represents brief characteristics of the consulting physicians to the fleets who developed plans for medical aid and treatment organization during the years of the Great Patriotic War.

Key words: consulting physicians of fleets; The Great Patriotic War.

For citation: Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Consulting physicians to the fleets during the Great Patriotic War (1941–1945). *Klinicheskaya meditsina.* 2022;100(7–8):408–411. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-408-411>

For correspondence: Mikhail Sh. Knopov — knopov29@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.02.2022

История человечества не знает такого тяжелого испытания, какое выпало на долю советских людей в годы Великой Отечественной войны. Но она не знает и такого мужества, массового героизма и воли к победе, которые ежедневно проявлялись на полях сражений и в тылу. В великом подвиге нашего народа в годы минувшей войны достойное место занимает благородный труд огромной армии медицинских работников, в том числе большого отряда терапевтов.

Приказом Народного комиссара Военно-Морского Флота от 1 сентября 1942 г. («Положение о главных специалистах санитарной службы Военно-Морского Флота и специалистах санитарной службы флотов и флотилий») был введен институт главных (флагманских) терапевтов флотов. На этом ответственном посту в период войны находились видные ученые-терапевты: главный терапевт Военно-Морского Флота А.Л. Мясников и главные терапевты флотов М.И. Мастбаум, Б.Н. Рубинштейн, Г.А. Смагин, М.А. Ясиновский. Именно они непосредственно на флотах постоянно обобщали опыт работы военно-морских терапевтов в боевых операциях и изыскивали новые, более совершенные

и прогрессивные методы организации терапевтической помощи.

Главные терапевты флотов разрабатывали указания по объему и содержанию квалифицированной и специализированной терапевтической помощи раненым и больным, занимались подбором и расстановкой флотских терапевтов, организовывали специализацию и усовершенствование врачей терапевтического профиля, контролировали качество лечения раненых и больных в лечебных учреждениях флота и на кораблях.

Огромный вклад в руководство деятельностью большого отряда терапевтов Военно-Морского Флота в годы Великой Отечественной войны внес выдающийся ученый, известный общественный деятель, глава крупной терапевтической школы, полковник медицинской службы, академик АМН СССР Александр Леонидович Мясников (1899–1965). Его имя по праву стоит рядом с именами крупнейших отечественных терапевтов.

Мясников Александр Леонидович был назначен на должность главного терапевта Военно-Морского Флота в 1942 г. Он сыграл важную роль в формировании стройной системы организации терапевтической помощи на кораблях и в лечебных учреждениях флота.

Имея опыт подготовки военно-морских врачей, А.Л. Мясников уделял большое внимание специальной

¹ Центральный военно-морской архив (ЦВМА), ф. 14, оп. 47, д. 216, л. 210–214.



А.Л. Мясников

подготовке терапевтов флота. Регулярно выезжая на корабли действующих флотов, он разъяснял врачам особенности течения заболеваний в условиях военного времени, постоянно подчеркивал, что инфекционные болезни входили и будут входить в число внутренних болезней, и требовал от терапевтов глубокого их знания. Он считал, что на переднем крае не может быть «узких» специалистов и что каждый

терапевт должен не только хорошо знать внутреннюю патологию, но и самостоятельно произвести простейшие лабораторные исследования и умело ими пользоваться.

Особое значение А.Л. Мясников придавал научно-исследовательской работе и, невзирая на трудности военного времени, привлекал к ней практических врачей. Личные научные интересы он подчинял требованиям времени и службы. Так, в результате изучения заболеваний, развившихся на участке Ленинградского фронта на почве недостаточного и неполноценного питания, им была в период войны написана монография «Клиника алиментарной дистрофии», в 1946 г. издана другая его книга «Эпидемические гепатиты», в которой широко использованы материалы военного времени. В трудные годы войны он написал учебник «Пропедевтика внутренних болезней» (1944), по которому училось не одно поколение слушателей академии и студентов медицинских институтов.

Работа А.Л. Мясникова на ответственном посту главного терапевта Военно-Морского Флота в годы Великой Отечественной войны высоко оценивалась командованием. Начальник Медико-санитарного управления Военно-Морского Флота Ф.Ф. Андреев так характеризовал Александра Леонидовича: «Глубоко образованный и прекрасно подготовленный специалист-терапевт. Обладает умением организовать работу в большом врачебном коллективе. Активно участвовал в разработке и составлении руководящих документов по лечебному обеспечению Военно-Морского Флота. Продуктивен в создании нужных руководств и справочников для медицинских командиров Военно-Морского Флота. В течение 1942 г. посетил все госпитали действующих флотов и много кораблей и частей, оказывая реальную практическую помощь, инструктируя по вопросам терапевтической специальности. Пользуется авторитетом во врачебной среде. Дисциплинирован и трудолюбив. Занимаемой должности вполне соответствует»².

А.Л. Мясников опубликовал более 200 научных работ, в том числе 9 монографий и 4 учебника. Под его руководством подготовлено и защищено около 100 кан-

дидатских и докторских диссертаций. Его капитальные исследования посвящены проблемам артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, болезней печени. Свидетельством высокой оценки трудов А.Л. Мясникова явилось вручение ему в 1965 г. высшей премии Международного кардиологического общества «Золотой стетоскоп». Обширную научную деятельность А.Л. Мясников сочетал с многогранной общественной работой.

Заслуги А.Л. Мясникова и его огромный вклад в науку были высоко оценены государством. Он был награжден орденом Ленина, двумя орденами Трудового Красного Знамени, орденом Красной Звезды и медалями.

Мастбаум Михаил Ильич (1892–1961) — главный терапевт Тихоокеанского флота, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы.

24 апреля 1943 г.

М.И. Мастбаум был назначен главным терапевтом Тихоокеанского флота, где проработал до конца войны. Его работа в этот период получила высокую оценку. Начальник Медико-санитарного управления Тихоокеанского флота Г.А. Бабкин в аттестации главного терапевта писал: «Как руководитель флагманский терапевт быстро изучил состояние лечебного дела, кадры, задачи и в настоящее время умело и правильно руководит лечебной и научно-исследовательской работой на флоте. Хорошо подготовлен по специальности. Как терапевт-клиницист за короткое время работы на флоте завоевал популярность и пользуется большим авторитетом не только среди врачей своей специальности, но и больных. Великолпно эрудированный, с большим кругозором специалист. Личным показом, консультациями и непосредственным руководством много и плодотворно помогает лечебным учреждениям флота. Занимаемой должности вполне соответствует»³.

После войны в течение более 2 лет М.И. Мастбаум был главным терапевтом Балтийского флота, а с 1948 по 1952 г. руководил сектором внутренних болезней АН Эстонской ССР. В последние годы жизни был консультантом Таллинской республиканской больницы.

Перу М.И. Мастбаума принадлежит более 70 научных трудов, из них половина посвящена проблемам туберкулеза и легочной патологии. Заслуживают особого упоминания монографии «О специфичности туберкулиновой реакции» и «Ошибки диагностики легочного туберкулеза». Большую известность получил его труд «Симптоматология и амбулаторная практика».



М.И. Мастбаум

² ЦВМА, личное дело А.Л. Мясникова, инвентарный номер 134215.

³ ЦВМА, личное дело М.И. Мастбаума, инвентарный номер 133934.

Важнейшей заслугой М.И. Мастбаума явилась его работа по воспитанию кадров советских фтизиатров. Тысячи врачей, слушали его блестящие клинические лекции, учились у него мастерству настоящего врача.

М.И. Мастбаум был награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны II степени, медалями, а в 1948 г. ему было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Эстонской ССР».

Рубинштейн Борис Наумович (1891–1979) — главный терапевт Северного флота, доктор медицинских наук, профессор, подполковник медицинской службы.

С 27 апреля 1943 г. и до окончания войны Б.Н. Рубинштейн являлся главным терапевтом Северного флота. В боевой характеристике на руководителя флотской терапевтической службы начальник Медико-санитарного отдела Северного флота И.А. Толкачев отмечал, что Б.Н. Рубинштейн «...трудолюбивый, старательный работник и крупный специалист своего дела. За 1944 г. организовал электрокардиографию в Полярном и Мурманском госпиталях, а также диспансерный метод для язвенных больных. Работает над вопросами гипертонии в Заполярье. Исключительно тактичный и дисциплинированный офицер. Добросовестно выполняет любое задание. Как специалиста, имеющего солидный теоретический и практический багаж, педагогический опыт и любовь к преподавательской работе, целесообразно использовать на кафедре медицинского института»⁴.



Б.Н. Рубинштейн

В послевоенный период Б.Н. Рубинштейн продолжал работать во 2-м Московском медицинском институте, а с 1951 по 1960 г. был заведующим отделением в поликлинике № 71 Ленинградского района Москвы.

Б.Н. Рубинштейн — автор около 70 научных работ, посвященных проблемам обмена веществ, эндокринным расстройствам, аллергии, ревматизму, малярии и др. Подготовка высококвалифицированных врачебных кадров — одна из основных сторон многогранной деятельности Б.Н. Рубинштейна.

За заслуги перед Родиной Б.Н. Рубинштейн был награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны II степени и медалями.

Смагин Григорий Андреевич (1895–1971) — главный терапевт Краснознаменного Балтийского флота, доктор медицинских наук, профессор, генерал-майор медицинской службы.

В годы Великой Отечественной войны Г.А. Смагин вначале был консультантом-терапевтом Таллинского военно-морского госпиталя, а в 1942–1945 гг. — глав-

ным терапевтом Краснознаменного Балтийского флота. В этот период он одним из первых обратил внимание на актуальность возникшей тогда проблемы гипертонической болезни в блокадном Ленинграде. Особенно много им было сделано в разработке проблемы раннего выявления и профилактики болезненных состояний, связанных с нарушением питания (алиментарной дистрофии и авитаминозов).



Г.А. Смагин

После окончания войны Г.А. Смагин возвратился к педагогической работе. В 1945 г. был избран заместителем начальника кафедры 2-й госпитальной терапии Военно-морской медицинской академии. Вот как оценивалась его работа на этом посту: «Является опытным специалистом, хорошо знающим свое дело. С увлечением преподает и обучает кадры врачей. Активно ведет научно-исследовательскую работу, к которой проявляет особый интерес и стремление. Во время Великой Отечественной войны был флагманским терапевтом Краснознаменного Балтийского флота, имеет большой опыт в области морской медицины. Этот опыт передает в процессе преподавания и в своих научных работах»⁵.

С 1950 г. Г.А. Смагин — начальник кафедры 2-й госпитальной терапии Военно-морской медицинской академии и одновременно главный терапевт Военно-Морского Флота, а с 1956 г. возглавлял 2-ю кафедру терапии для усовершенствования врачей Военно-медицинской академии.

Г.А. Смагин опубликовал около 70 научных работ, посвященных актуальным проблемам внутренней медицины.

Государство высоко оценило заслуги Г.А. Смагина, наградив его орденами Красного Знамени, Красной Звезды, Отечественной войны II степени и медалями.

Ясиновский Михаил Александрович (1899–1972) — главный терапевт Черноморского флота, полковник медицинской службы, академик АМН СССР, заслуженный деятель науки Украинской ССР, профессор.

9 января 1943 г. М.А. Ясиновский был назначен главным терапевтом Черноморского флота. Его работа в этот период, как и на других этапах жизненного пути, получила высокую оценку. Приводим строки из боевой характеристики Михаила Александровича: «С момента прибытия на флот профессор М.А. Ясиновский развернул кипучую практическую и научную деятельность. Организовал научно-практическую работу в госпиталях, на кораблях и в частях по вопросам клиники и терапии внутренних болезней, втянул в эту работу широкие врачебные кадры, оказывал им практическую помощь,

⁴ ЦВМА, личное дело Б.Н. Рубинштейна, инвентарный номер 135099.

⁵ ЦВМА, личное дело Г.А. Смагина, инвентарный номер 65460.



М.А. Ясиновский

кафедрой госпитальной терапии Одесского медицинского института, а с 1956 г. до последних дней жизни возглавлял кафедру факультетской терапии того же института.

Перу М.А. Ясиновского принадлежит более 240 научных работ, в том числе 10 монографий и руководств. Его исследования посвящены проблемам ревматизма, заболеваний опорно-двигательного аппарата, болезни Боткина, физиологии, патологии и клинике воспалительных процессов слизистых оболочек и др.

и уже в июле 1943 г. многие законченные работы были заслушаны на 1-м сборе терапевтов и инфекционистов. Душой и организатором сбора был М.А. Ясиновский... Своей деятельностью он в значительной степени способствовал улучшению лечебной и научно-практической работы на флоте»⁶.

С 1946 по 1956 г. М.А. Ясиновский продолжал работать заведующим

М.А. Ясиновский уделял огромное внимание подготовке научных кадров. Это был блестящий педагог, воспитавший тысячи студентов и врачей, создавший большую школу научных работников. Под его руководством было подготовлено и выполнено более 60 диссертаций, в том числе 16 докторских; около 20 учеников самостоятельно возглавили кафедры.

Родина высоко оценила научную и общественную деятельность М.А. Ясиновского. Он был награжден орденами Ленина, Октябрьской Революции, Красного Знамени, Трудового Красного Знамени, Отечественной войны I степени, «Знак Почета» и медалями.

Главные терапевты флотов все годы Великой Отечественной войны прошли в одном строю с матросами и офицерами флота, выполнив до конца свой долг перед Родиной.

Поступила 16.02.2022

Сведения 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 Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве

Кнопов Михаил Шмулевич (Knopov Mikhail Sh.) — д-р мед. наук, профессор кафедры медицины катастроф ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России

⁶ ЦВМА, личное дело М.А. Ясиновского, инвентарный номер 138600.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Симоненко В.Б.¹, Абашинов В.Г.², Ивашова И.А.³, Меркушев И.А.⁴**ВОЕННО-МОРСКИЕ ВРАЧИ В РУССКО-ЯПОНСКОЙ ВОЙНЕ 1904–1905 ГГ.**¹ФГБВОУ ВО «Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве» Минобороны России, 107392, Москва, Россия²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия³ФГБОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», 125047, Москва Россия⁴ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», 190121, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены обобщенные данные о составе и дислокации кораблей 1-й Тихоокеанской эскадры в Русско-японской войне 1904–1905 гг. Особое внимание уделено распределению врачей Сибирского и Квантунского флотских экипажей по кораблям эскадры. Представлены максимально полные данные по участию морских врачей в сражениях на море и при обороне Порт-Артура. Прослежена их судьба после гибели эскадры.

Ключевые слова: Русско-японская война; Сибирский флотский экипаж; Квантунский флотский экипаж; судовые врачи; Владивосток; Порт-Артур.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Абашинов В.Г., Ивашова И.А., Меркушев И.А. Военно-морские врачи в Русско-японской войне 1904–1905 гг. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):412–420. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-412-420>

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

Simonenko V.B.¹, Abashin V.G.², Ivashova I.A.³, Merkushev I.A.⁴**NAVAL DOCTORS IN THE RUSSIAN-JAPANESE WAR (1904–1905)**¹Moscow Branch of the Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Russia³Russian State University of the Humanities, 125047, Moscow, Russia⁴National State University of Physical Culture, Sports and Health named after P.F. Lesgaft, 190121, St. Petersburg, Russia

The article presents integrated data on the sea-going forces and the location of ships of the 1st Pacific Squadron during the Russian-Japanese War of 1904–1905. Particular attention is paid to the distribution of doctors of the Siberian and Kwantung naval crews among the ships of the fleet. The most complete data on the participation of navy doctors in battles and in the defense of Port Arthur are presented. Their fate after the wreck of the squadron is traced.

Keywords: Russian-Japanese war; Siberian naval crew; Kwantung naval crew; physicians on shipboard; Vladivostok; Port Arthur.

For citation: Simonenko V.B., Abashin V.G., Ivashova I.A., Merkushev I.A. Naval doctors in the Russian-Japanese War (1904–1905). *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(7–8):412–420. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-412-420>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.01.2022

XX век для Дальнего Востока России был ознаменован несколькими историческими событиями.

- Русско-китайская война 1900–1901 гг. — подавление восстания Ихэтуаней (Боксеров) — «Китайский поход».
- Строительство Китайско-Восточной железной дороги (КВЖД), соединившей Читу с Владивостоком (через Манчжурию), Читу и Владивосток с Порт-Артуром (через Харбин) в 1897–1903 гг.
- Строительство незамерзающего океанского порта и новой оперативной базы эскадры Тихого океана (Сибирской военной флотилии), крепости Порт-Артур с 1901 г.

Сибирская военная флотилия

Флотилия кораблей на Дальнем Востоке была создана указом императрицы Анны Иоанновны в XVIII в. для обороны Охотского моря, охраны рыбных промыслов,

перевозки грузов и пассажиров и проведения исследовательских работ. 10.05.1731 г. Охотск получил статус портового города, а 21.05.1731 г. была образована Охотская военная флотилия (1730–1750 гг.).

В 1850 г. новой базой флотилии стал Петропавловск (на Камчатке). С 1855 г. главной базой флотилии был Николаевск-на-Амуре. А с 1856 г. Охотская военная флотилия именуется Сибирской.

В 1871 г. главной базой Сибирской военной флотилии был утвержден Владивосток. До конца 90-х гг. XIX в. Владивосток являлся единственной военно-морской базой Российской империи на Тихом океане.

Боевая и повседневная деятельность флотилии обеспечивалась структурами Сибирского флотского экипажа. Флотский экипаж — базовая часть в организации военно-морского флота Российской империи. По организации войск приравнивался к полку сухопутных частей.

В 1816 г. разделение на корабельные и гребные экипажи было упразднено и было сформировано на Балтийском флоте — 27 экипажей (соответственно с 1-го по 27-й); на Черноморском флоте — с 28-го по 44-й включительно. В состав каждого экипажа (до реформы 1908 г.) входило одно судно I ранга. Остальные суда равномерно распределялись между всеми экипажами.

Экипаж делился на 4 строевые роты, нес службу на нескольких кораблях, состоящих в данном экипаже. Штат флотского экипажа состоял из капитана 1-го ранга, капитана 2-го ранга, 4 капитан-лейтенантов, 12 лейтенантов, 12 мичманов, 80 боцманов, боцманматов и квартирмейстеров, 25 барабанщиков и горнистов и 1000 матросов. 5-я (нестроевая) рота состояла из 100 нестроевых чинов: лекаря, денщиков, мастеровых.

Отдельно были сформированы Гвардейский, Каспийский, Сибирский, Квантунский (1902–1905 гг.) флотские экипажи, Ревельский полужипаж и Свеаборгская флотская рота.

Сибирский флотский экипаж. Владивосток

С 1870-х гг. в районе Гнилого угла бухты Золотой Рог и Светланской улицы стала строиться Артиллерийская, а затем Морская, Экипажная, Офицерская слободки. В 1872 г. во Владивосток из Николаевска перевели военно-морской госпиталь. Так образовалась Госпитальная и Докторская слободки.

Экипажная слобода начиналась Мальцевским оврагом, а заканчивалась у Гайдамацкого оврага. Центром Экипажной слободы была Экипажная улица. Здесь на-



Сибирский флотский экипаж. Вид со стороны бухты Золотой Рог. Владивосток



Ансамбль корпусов Сибирского флотского экипажа. Владивосток, Светланская улица

ходились казармы, столовые, хлебопекарня и прочие постройки Сибирского флотского экипажа.

Ансамбль каменных жилых корпусов Сибирского флотского экипажа (офицерские флигеля) — архитектурный ансамбль исторических зданий — был возведен на четной стороне Светланской улицы Владивостока. Ансамбль зданий был выстроен в 1900–1910 гг. Авторами проектов зданий были архитектор И.И. Зеештрандт и архитектор И.А. Заборовский¹.

На 1903 г. командиром Сибирского флотского экипажа являлся капитан 1-го ранга Виктор Федорович Брандт.

Медицинские чиновники Сибирского флотского экипажа обеспечивали корабли 1-й Тихоокеанской эскадры (эскадры Тихого океана), береговые части Владивостока (порта Владивосток) и морского госпиталя. В составе Сибирского флотского экипажа на 1903 г. указано несколько фамилий врачей [1].

Бирк Людвиг-Якоб Мартынович (14.06.1853–02.01.1908, Владивосток). Старший врач Сибирского флотского экипажа (с 1898 г.) и эксперт портовой приемной комиссии. Коллежский советник. Звание лекаря получил в 1880 г. В службе с 1880 г. Доктор медицины².

Браше Пауль-Карл-Евгений Альбертович (18.02.1859–10.04.1934). Старший врач Сибирского экипажа сверх комплекта. Звание лекаря получил в 1890 г. В службе с 1891 г. Коллежский советник (1902).

Бензенгр Николай Васильевич, 16.08.1864 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. В службе с 1895 г. Коллежский ассессор. Судовой врач лодки «Манчжур».

Гомзяков Павел Иванович, 1867 г.р. Звание лекаря получил в 1895 г. Коллежский ассессор. Судовой врач транспорта «Алеут».

Фон Виттенбург Сергей Карлович, 1872 г.р. Звание лекаря получил в 1897 г. Судовой врач морской канонерской лодки «Кореец».

Яблонский Евгений Кириллович, (21.01.1873–04.02.1921). Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник Императорской военно-медицинской академии (ИВМА). Откомандирован к лазарету при экипаже.

Ильин Федор Николаевич, 11.06.1873 г.р. Звание лекаря получил в 1898 г. В службе с 1895 г. Коллежский ассессор (1901). Участвовал в обороне Порт-Артура. Прикомандирован к Владивостокскому морскому госпиталю в качестве младшего ординатора. Судовой врач на крейсере «Забияка».

Кудрин Василий Игнатьевич, 1875 г.р. Звание лекаря получил в 1900 г. В распоряжении морского отдела штаба Квантунской области.

¹ Заборовский Иван Андреевич (04.01.1873, Санкт-Петербург — 04.03.1952, Дорнштадт, Германия). С 16.70.1900 — инженер-производитель строительных работ в Порт-Артуре. Инженер-капитан (01.04.1901). Корабельный инженер. Участник обороны Порт-Артура. Был ранен.

² Здесь и далее: официальные данные о врачах приведены на основании «Российского медицинского списка...» [2, 3] и «Списка гражданским и медицинским чинам морского ведомства...» [9, 10].

Чернай Карл Федорович (Чернай Карл-Федор Гугович; Федор Федорович), 07.09.1868 г.р. Звание лекаря получил в 1896 г. Судовой врач транспорта «Тунгуз».

Русанов Петр Петрович, 1867 г.р. Звание лекаря получил в 1896 г. Коллежский ассессор. Судовой врач морской канонерской лодки «Сивуч».

Николаенко Владимир Иванович, 1871 г.р. Звание лекаря получил в 1897 г. Судовой врач транспорта «Ермак».

Меркушев Валерий Апполонович, 07.12.1876 г. Звание лекаря получил в 1901 г. Выпускник ИВМА. Судовой врач транспорта «Якут».

Примечательно, что многие врачи кораблей эскадры Тихого океана, перечисленных ниже, числились за флотскими экипажами, приписанными к Балтийскому флоту (9 ФЭ, 10 ФЭ, 17 ФЭ, 18 ФЭ, 19 ФЭ и др.).

Владивостокский морской госпиталь

В морском госпитале Владивостока на 1903 г. работали:

Главный доктор морского госпиталя статский советник Алексей Данилович Рончевский, 1855 г.р. Звание лекаря получил в 1882 г. Доктор медицины.

Старший ординатор Михаил Александрович Бергер, 1868 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. Доктор медицины. Надворный советник.

Младший ординатор Владимир Варламович (Владимир-Иоганн-Николай Карлович) Лемкуль, 1874 г.р. Звание лекаря получил в 1897 г. Коллежский ассессор. Заведующий делопроизводством медицинской части порта Владивосток.

Лекарские помощники: коллежский секретарь Петр Константинович Карелин; коллежский секретарь Федор Федорович Кузнецов. Акушерка Екатерина Вячеславовна Васильева, лекарская помощница Калиста Ивановна Лукьянова. Сестра милосердия Татьяна Рафаиловна Иванцова, сестра милосердия Юлия Ивановна Кригер.

Управляющий аптекой с 25.11.1885 г. Станислав Казимирович Федорович, 12.01.1847 г.р. В службе с 1887 г. Коллежский советник (1896).

Провизор, помощник аптекаря с 09.03.1898 г. Фридрих Гансович Христиансон, 08.11.1864 г. В службе с 1898 г. Титулярный советник (1901).

Начало войны. Нападение на Порт-Артур

Русско-японская война 1904–1905 гг. началась с морских операций императорского флота Японии против кораблей эскадры Тихого океана России.

Минная атака на внешнем рейде Порт-Артура 27.01.1904 г.

В ночь на 26–27 января 1904 г. японская эскадра (10 миноносцев) без официального объявления войны напала на русские корабли на внешнем рейде Порт-Артура (Порт Артур). Четыре японских миноносца вышли незамеченными к Порт-Артуру и провели торпедную атаку против крейсера «Паллада» (попадание торпеды в середину корпуса; пострадало 47 человек, из них 7 умерло) и броненосца «Ретвизан» (попадание торпеды в нос ко-

рабля; пострадало 6 человек, из них 5 умерло). Был торпедирован и броненосец «Цесаревич» (пострадало 2 человека, из них 1 умер).

Эскадренный бой у Порт-Артура 27.01.1904 г.

Утром 27.01.1904 г. произошел артиллерийский бой между кораблями японского флота, кораблями русской эскадры и береговыми укреплениями Порт-Артура.

Бой у Чемульпо

В этот же день, 27.01.1904 г., японский флот напал на русские корабли («стационары») в заливе у города-порта Чемульпо около г. Сеула, столицы Кореи. В полдень бронепалубный крейсер I ранга «Варяг» и канонерская лодка «Кореец» вышли из Чемульпо с целью с боем прорваться в Порт-Артур.

В результате боя на «Варяге» пострадало 130 человек, из них 33 умерло [4]. На общем собрании офицеров крейсера было принято решение затопить корабль, чтобы он не попал в руки врага. Канонерская лодка «Кореец» была взорвана экипажем после боя в порту Чемульпо.

Старший судовой врач «Варяга» Храбростин Михаил Николаевич (27.10.1852–1915). Звание лекаря получил в 1878 г. Выпускник ИВМА. Коллежский советник. Старший врач Свеаборгской флотской роты, Гельсингфорс.

Младший судовой врач «Варяга» Банщиков Михаил Лаврентьевич (18.09.1877–1944, Ленинград). Звание лекаря получил в 1901 г. Выпускник ИВМА.

Судовой врач «Якута» Меркушев Валерий Аполлинарьевич, 07.12.1876 г. Звание лекаря получил в 1901 г. Выпускник ИВМА.

Отдельный отряд крейсеров во Владивостоке

На момент начала Русско-японской войны во Владивостоке базировался отдельный отряд крейсеров эскадры Тихого океана в составе броненосных крейсеров «Россия», «Громобой», «Рюрик», бронепалубного крейсера «Богатырь», вспомогательного крейсера «Лена». Также во Владивостоке находились номерные миноносцы №№ 201–211 и отряд транспортов («Алеут», «Камчадал», «Якут», «Тунгуз», «Надежный»).

В июле 1904 г. крейсера «Рюрик», «Россия» и «Громобой» под командованием контр-адмирала К.П. Иессена, выдвинулись на соединение с прорывавшимися из осажденного Порт-Артура кораблями 1-й Тихоокеанской эскадры (28.07.1904 г. бой у Шантунга). 01.08.1904 г. «Рюрик», «Россия» и «Громобой» были встречены японской эскадрой. В Корейском проливе произошел бой между тремя броненосными крейсерами Владивостокского отряда и японским 3-м боевым отрядом из 4 броненосных и 2 бронепалубных крейсеров под командованием вице-адмирала Хиконодзе Камимур.

Крейсер I ранга «Рюрик» получил серьезные повреждения и был затоплен командой. «На крейсере "Рюрик" пострадало 509 человек, из них 204 было умерших. Среди умерших 178 чел. было погибших при потоплении крейсера, среди которых было много утонувших» [4].

Был ранен и оказался в плену старший врач крейсера «Рюрик» надворный советник Солуха Николай Петрович. В плену у японцев собрал обширный материал о характере ранений и их последствиях для матросов и офицеров. Об опыте медицинской службы «Рюрика» подробно рассказал на страницах «Медицинских прибавлений» к «Морскому Сборнику» [5]. Солуха Н.П., 09.05.1867 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. В службе с 1895 г. Врач 14-го Флотского экипажа. В последующем доктор медицины. Главный доктор временного Петроградского морского госпиталя № 2 в период Первой мировой войны (с 09.09.1914 г.) Действительный статский советник (1915).

В ходе сражения в Корейском проливе 01.08.1904 г. был смертельно ранен младший судовой врач крейсера «Рюрик» фон Брауншвейг Эрнест Морис (Эрнст-Мориц) Гугович, 10.02.1870 г.р. Звание лекаря получил в 1899 г., выпускник ИВМА. В службе с 1899 г. «...Получив десятки мелких ран, самоотверженно продолжал свой труд, работая на полуразрушенном столе. Избавив от мучений и смерти несколько десятков раненых, он сам был смертельно ранен в конце боя на палубе при эвакуации раненых одним из последних японских снарядов. Сознывая всю безнадежность своего положения, просил не трогать его: спасайте других, кого еще можно спасти, а я хочу умереть на "Рюрике" и вместе с "Рюриком"» [6].

«Повреждения крейсеров "Россия" и "Громобой" были весьма серьезны: на "России" у самой ватерлинии имелось 11 пробоин, разрушены были 3 трубы и выведены 3 котла, на "Громобое" — 6 пробоин и разрушена 1 труба. Кроме того, на обоих крейсерах подбито было много орудий» [4].

Броненосный крейсер «Россия» в бою 01.08.1904 г. у о. Ульсан был серьезно поврежден. В экипаже 48 убитых и 165 раненых [4].

Старший судовой врач Сидоров Ефим Ефимович, 1865 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. В службе с 1893 г. Старший врач 6-го флотского экипажа, Либава. Надворный советник. Дальнейшая судьба: после революции был эвакуирован с флотом в Бизерту (Тунис). С января 1921 г. по октябрь 1923 г. — флагманский врач Русской эскадры в Бизерте. После ликвидации эскадры — врач в Тунисе.

Младший судовой врач Бологовский Владимир Иванович, 1870 г.р. Звание лекаря получил в 1899 г. Младший врач 17-го флотского экипажа, Кронштадт.

Броненосный крейсер «Громобой» в бою 01.08.1904 г. потерял погибшими 91 человека и ранеными 185. Был ранен командир «Громобоя» капитан 1-го ранга Н.Д. Дабич.

Старший судовой врач Озеров Александр Дмитриевич, 1871 г.р. Звание лекаря получил в 1895 г. Коллежский асессор. Младший врач 10-го флотского экипажа, Кронштадт.

Младший судовой врач Штейн Александр-Карл Константинович (11.03.1874–1945). Звание лекаря получил в 1901 г. Выпускник ИВМА с отличием. Младший врач 9-го флотского экипажа, Кронштадт.

Бронепалубный крейсер I ранга «Богатырь» 02.05.1904 г. под командой командира отряда крейсеров контр-адмирала К.П. Иессена вышел на инспектирование обороны в заливе Посъет. Следуя в тумане с опасной для таких условий скоростью, крейсер налетел на скалы у м. Брюса. Через месяц 01.06.1904 г. корабль удалось снять со скалы и перевести во Владивосток. Только 05.09.1905 г. «Богатырь» вышел в море.

Старший судовой врач Бржесский (Бржеский) Николай Викентьевич, 03.11.1863 г.р. Звание лекаря получил в 1889 г. В службе с 1889 г. Коллежский советник (20.01.1903). Старший врач 19-го флотского экипажа (с 20.01.1903 г.).

Младший судовой врач Холостов Вениамин Порфирьевич (Порфирович), 15.04.1877 г.р. Звание лекаря получил в 1901 г. В службе с 1901 г. Младший врач 19-го флотского экипажа (1902). Доктор медицины (1908–1909). Коллежский советник.

Крейсер II ранга (транспорт) «Лена». Во время крейсерства в Тихим океане был вынужден зайти в Сан-Франциско, где и был интернирован американским правительством до конца войны.

Судовой врач (1903–1905 гг.) крейсера II ранга «Лена» Заботкин Владимир Константинович, 15.10.1873 г.р. Звание лекаря получил в 1898 г. В службе с 1898 г. Младший врач 17-го флотского экипажа. Коллежский асессор (29.11.1901), надворный советник (29.11.1905). Доктор медицины.

Бомбардировка Владивостока

В начале февраля 1904 г. японская эскадра в составе 10 кораблей подошла к о. Русский, но, не сделав ни одного выстрела, ушла обратно. Нападение на крепость, город и порт произошло утром 22.02.1904 г. Японская эскадра в составе пяти броненосных крейсеров (флагманский «Идзумо», «Асама», «Адзума», «Ивате», «Якумо») и двух легких крейсеров («Касаги» и «Иошино») подошла к Владивостоку со стороны о. Аскольд и Уссурийского залива.

Прямому обстрелу подверглись форты Суворова и Линевица, полуостров Басаргина и мортирная батарея «Уссурийская»; перекидному огню — вся долина речки Объяснений (Гнилой угол) и бухта Золотой Рог до западной оконечности казарм Сибирского экипажа. Японскими кораблями было выпущено до 200 снарядов с минимальным поражающим эффектом. Несколько снарядов попали на территорию морского госпиталя.

Обстрел города с моря послужил поводом для сооружения подземной части морского госпиталя. По предложению главного доктора А.Д. Рончевского и под его руководством подземный госпиталь был построен. Он имел две галереи до 2 м в диаметре и подземный зал в диаметре до 30–40 м. Стены и пол цементированы и обшиты лиственницей. Купол зала был бревенчатым (лиственница), защищенным каменной кладкой и слоем земли до 6–7 м. В зале могло разместиться до 200 раненых. Имелась третья галерея для хранения запасов. «Кроме того, в ней был выход подземного ключа (т.е. естественное водоснабжение)».

Сибирский флотский экипаж. Порт-Артур

Основные силы эскадры Тихого океана базировались в Порт-Артуре, оперативной базе Тихоокеанского флота.

Порт-Артур (г. Люйшунь) был построен на месте одноименного рыбацкого поселка в 1880-х гг. Название порт Артур (Port Arthur) этот поселок получил в августе 1860 г., когда (по одной из версий) в гавани проходила ремонт канонерская лодка «Algerine» лейтенанта английского королевского флота Уильяма К. Артура.

В 1898 г. Порт-Артур вместе с прилегающим Квантунским полуостровом был передан России Китаем в аренду на 25 лет. Квантунская область в 1903 г. вместе с Приамурским генерал-губернаторством вошли в состав Дальневосточного наместничества. Россия намеревалась превратить Порт-Артур во вторую, наряду с Владивостоком, военно-морскую базу Тихоокеанского флота и второй, наряду с Александровском-на-Мурмане (с 1899 г.), незамерзающий океанский порт. К Порт-Артуру была подведена стратегическая (Южно-Маньчжурская ветка) Китайско-Восточной железной дороги (КВЖД).

В «Памятной книжке Квантунской области на 1902–03 гг.» [7, 8] представлен список кораблей эскадры Тихого океана, базировавшихся в Порт-Артуре: эскадренные броненосцы «Петропавловск», «Ретвизан», «Цесаревич», «Пересвет», «Победа», «Полтава», и «Севастополь»; броненосный крейсер «Баян», крейсера «Аскольд», «Паллада», «Диана», «Новик», «Боярин», вспомогательный крейсер «Ангара», все эскадренные миноносцы, канонерские лодки «Гиляк», «Бобр», «Гремящий», «Отважный» и вспомогательные суда.

Флагманским врачом эскадры Тихого океана на 1903 г. был действительный статский советник Павел Михайлович Губарев, 1850 г.р. Звание лекаря получил в 1874 г. 12-й флотский экипаж. Флагманский доктор Балтийского флота, Кронштадт.

С 22.04.1904 г. флагманским доктором штаба командующего эскадрой в Порт-Артуре был назначен Александр Александрович Бунге, 28.10.1851 г.р. Звание лекаря получил в 1980 г. Доктор медицины (1880). Статский советник (1901). Флагманский врач штаба командующего флотом Тихого океана О.В. Старка (12.05.1903–09.03.1904); С.О. Макарова (09.03.1904–07.04.1904); в походном морском штабе наместника Е.И. Алексева (07.04.1904–22.04.1904). После сдачи Порт-Артура остался при его госпитале. Работал в комиссии по отправке раненых и больных на родину. Через Шанхай вернулся в Петербург.

Судьба кораблей Порт-Артура

С началом войны в Порт-Артуре оставалась основная часть кораблей из состава эскадры Тихого океана. Дальнейшая их судьба была различной.

Минный транспорт «Енисей». Подрыв на mine и гибель на рейде г. Талиенван 29.01.1904 г.: пострадало 124 человека, из них погибло 89 человек.

При подрыве «Енисея» был легко ранен старший судовой врач Агафонов Александр Александрович, 19.06.1866 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г.

В службе с 1893 г. Старший врач 2-го флотского экипажа. Надворный советник (1900).

Крейсер II ранга «Боярин». Затонул от подрыва на mine на рейде в районе бухты Талиенван 29.01.1904 г.: пострадало 9 человек, из них погибло 6 человек.

Старший судовой врач (на январь 1904 г.) Островский Александр Александрович, 01.12.1870 г.р. Звание лекаря получил в 1896 г. В службе с 1896 г. Младший врач 6-го флотского экипажа, Либава. Надворный советник (1903). После гибели «Боярина» был переведен на крейсер «Разбойник». После сдачи Порт-Артура А.А. Островский остался при госпитале.

Эскадренный броненосец «Петропавловск» 31.03.1904 г. подорвался на внешнем рейде Порт-Артура и затонул. На «Петропавловске» пострадало (ранено, контужено, обожжено) 689 человек, из них 636 погибло.

При взрыве погиб старший судовой врач Волкович Андрей Николаевич. 17.10.1870 г.р., Минск. Звание лекаря получил в 1894 г. Выпускник ИВМА. Доктор медицины (1898). Надворный советник. Младший врач 14-го флотского экипажа. Санкт-Петербург. Тело поднято из воды. «Одним из первых был выброшен за борт гибнущего судна. Подобраный катером, еще проявлял признаки жизни, но не отвечал на вопросы и тихо скончался, не достигнув берега. Из наружных повреждений у него нашли только небольшой рубец на лбу. Возможно, смерть произошла от паралича сердца под влиянием долгого пребывания в холодной воде».

При взрыве погиб младший судовой врач Костроминов Иван Васильевич. 1874 г.р. Звание лекаря получил в 1900 г. Выпускник ИВМА.

«Бой миноносца "Страшный" с японскими миноносцами и крейсерами и гибель его у Порт-Артура 31 марта 1904 года»: пострадало 53 человека, из них 51 погибло.

Бой в Желтом море (бой у Шантунга) — попытка прорыва эскадры Порт-Артура во Владивосток 28.07.1904 г. Потерь со стороны русских и японских кораблей не было. Итогом боя стал прорыв броненосца «Цесаревич», крейсера «Аскольд», крейсера «Диана» и крейсера «Новик» в сторону Владивостока.

На эскадренном броненосце «Цесаревич» пострадало 70 человека, из них 14 умерло. Среди погибших командующий эскадрой в Порт-Артуре контр-адмирал Вильгельм Карлович Витгефт.

Старший судовой врач Шплет Александр Готфридович, 19.04.1863 г.р. Звание лекаря получил в 1888 г. Коллежский советник. Старший врач 2-го флотского экипажа.

Младший судовой врач Ванновский Виктор Андреевич (19.12.1880–30.10.1912, Севастополь). Студент 4-го курса ИВМА. Тяжело отравлен газами.

Крейсер I ранга «Аскольд» прорвался в Шанхай. Пострадало 67 человек, из них 12 умерло. Был блокирован в порту превосходящими силами японцев. Интернирован в Шанхае 11.08.1904 г.

Старший судовой врач Чернышев Александр Григорьевич, 1869 г.р. Звание лекаря получил в 1894 г. Коллежский ассессор. Младший врач 5-го флотского экипажа.

Крейсер I ранга «Диана». После боя ушел в Сайгон, где 11.08.1904 г. был интернирован местными властями. Пострадало 27 человека, из них 9 умерло.

Младший судовой врач (на 28.02.1904–28.07.1904) Штром Николай Александрович, 1875 г.р. Звание лекаря получил в 1900 г.

Крейсер II ранга «Новик». 28.07.1904 г. во время боя в Желтом море, получив три надводные пробоины, провалился в порт Корсаков на о. Сахалин. Пострадало 3 человека, из них 2 умерло. Затоплен командой 07.08.1904 г. после боя с японскими кораблями около Корсаковского поста

Судовой врач (на 27.12.1903–07.08.1904) Лисицын Николай Васильевич, 1874 г.р. Звание лекаря получил в 1900 г. Младший врач Николаевского морского госпиталя, Кронштадт. Легко ранен 28.07.1904 г.

Корабли, вернувшиеся в Порт-Артур после боя 28.07.1904 г.

Эскадренный броненосец «Полтава» — пострадало 70 человек, из них 17 умерло.

Эскадренный броненосец «Севастополь» — пострадало 72 человека, из них 2 умерло.

Эскадренный броненосец «Пересвет» — пострадало 123 человека, из них 19 умерло.

Эскадренный броненосец «Ретвизан» — пострадало 68 человека, из них 7 умерло.

Крейсер I ранга «Паллада» — пострадало 14 человека, из них 4 умерло.

Эскадренный броненосец «Победа» — пострадало 46 человека, из них 6 умерло.

Всего на кораблях эскадры после боя 28.07.1904 г. пострадало 560 человек. Погибли 92 человека (65 было убито, 1 сгорел, 25 человек умерло от ран и 1 от ожогов). 468 человек было ранено [4].

Квантунский флотский экипаж. Порт-Артур

Согласно документам РГА ВМФ (фонд 914, опись 1, ед. хр. 1) и «Памятной книжке Квантунской области», первые сведения о Квантунском флотском экипаже представлены в 1902 г. [7, 8].

По табели комплектации на 1904 г., Квантунский флотский экипаж состоял из 15 рот (около 4 тысяч человек). 1–4-я роты составляли команду транспортов «Ангара» (Порт-Артур) и «Лена» (Владивосток). В состав остальных одиннадцати рот входили команды крейсеров «Разбойник» и «Джигит», всех миноносцев, портовых судов, мастеровых, портового караула и «людей для хозяйственных надобностей экипажа».

Командиром Квантунского флотского экипажа с 11.02.1902 г. был назначен капитан 1-го ранга Евгений Александрович Трусов.

В состав экипажа входили: «Заведующий миноносцами и их командами, капитан 2-го ранга Константин Александрович Грамматчиков. Минные офицеры, лейтенанты Владимир Владимирович Мессер 2[-й]; Александр Алексеевич Бровцын... Врач надворный советник Александр Александрович Попов» [8].



Порт-Артур. Казарма Квантунского экипажа. 1903 г. Фотограф Аглая [Агнесса, Агния] Павловна Динесс, официальный фотограф Квантунской этнографической экспедиции Академии наук в 1901–1903 гг.

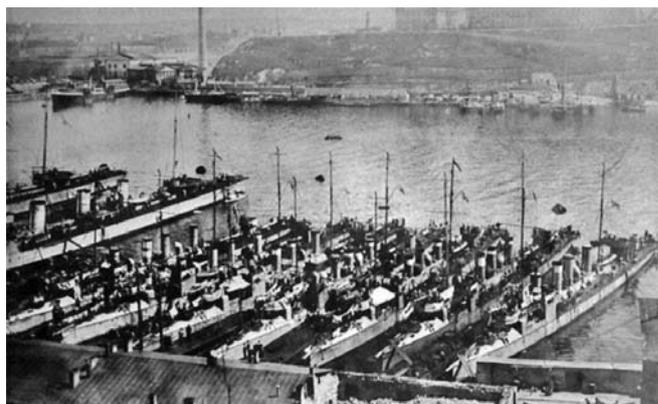
Представленный список офицеров флота позволяет говорить о том, что личный (офицерский) состав Квантунского флотского экипажа в основном обеспечивал отряд кораблей (миноносцев), базировавшихся на постоянной основе в Порт-Артуре.

В состав 1-го отряда эскадренных миноносцев входили 13 кораблей пяти разных типов. 12 эскадренных миноносцев 2-го отряда принадлежали к одному типу «Сокол». Созданные по английскому проекту на Невском заводе, они в разобранном виде были доставлены в Порт-Артур, где их собрали на эллингах «Тигрового полуострова» («Тигровый хвост»).

В составе медицинских чинов Квантунского флотского экипажа служили:

Старший врач Квантунского флотского экипажа (с 21.01.1902–1904) Попов Александр Александрович, 30.08.1865 г.р. Звание лекаря получил в 1890 г. В службе с 1890 г. Старший врач Сибирского флотского экипажа, флагманский врач штаба командующего Сибирской флотилией (с 3.10.1905 по 1916). Статский советник (1908).

Младший врач Квантунского флотского экипажа (04.03.1902–1904) Кефели Яков Иосифович (07.11.1876–



Отряд миноносцев в Порт-Артуре

06.07.1962). Звание лекаря получил в 1901 г. Выпускник ИВМА. В службе с 1901 г. Врач 1-го отряда миноносцев Порт-Артура с 18.11.1903 г.

Уже в ходе войны в состав медицинских чинов Квантунского флотского экипажа были включены:

Старший врач Квантунского экипажа (с 22.03.1904 г.) Тейле Петр Константинович (30.05.1871–29.10.1930). Звание врача получил в 1896 г. В службе с 1896 г. Младший врач Сибирского флотского экипажа. Младший врач лазарета управления Порт-Артура (04.03.1898–1904).

Старший врач Квантунского флотского экипажа (19.04.1904–1905 г.) Бензенгр Николай Васильевич, 16.08.1864 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. В службе с 1895 г. Надворный советник (1902). Судовой врач канонерской лодки «Манчжур» (1903–1904 гг.).

Младший врач Квантунского флотского экипажа (15.03.1902–1904) Августовский Николай Иосифович, 19.12.1870 г.р. Звание лекаря получил в 1897 г. В службе с 1897 г. Старший врач эскадренного броненосца «Пересвет» (1904). Участник боя 28.07.1904.

Младший врач Квантунского флотского экипажа (с 23.02.1904 г.) Штернберг Адальберт-Херманн Васильевич (Вильгельмович), 08.04.1867 г.р. Звание лекаря получил в 18.08.1895 г. Коллежский ассессор. Легко контужен 14.09.1904 г. во 2-м санитарном отряде. В плену в Мацуяме.

Роты Квантунского флотского экипажа, наряду с моряками из состава экипажей кораблей, сыграли огромную роль в обороне Порт-Артура. В начале августа 1904 г. был сформирован морской десант и резерв для него из экипажей кораблей Порт-Артурской эскадры и Квантунского флотского экипажа в числе 5 морских десантных батальонов.

В результате серии сухопутных сражений (18.04.1904 г. — бой на реке Ялу; 13.05.1904 г. — бой у Цзиньчжоу; 01–02.06.1904 г. — бой у Вафангоу) и морских боев (28.07.1904 г. — бой у Шантунга; 01.08.1904 г. — бой в Корейском проливе) Порт-Артур был блокирован. На внутреннем рейде Порт-Артура осталась практически вся 1-я Тихоокеанская эскадра.

Четвертый штурм Порт-Артура и гибель эскадры

13.11.1904 г. генерал Ноги предпринял четвертый штурм Порт-Артура. Удар был направлен с двух сторон: на восточный фронт и на гору Высокая. После ожесточенных боев, продолжавшихся десять дней, 22.11.1904 г. Высокая была взята. С этого момента японская артиллерия начала уничтожение кораблей эскадры на внутреннем рейде Порт-Артура.

Эскадренный броненосец «Ретвизан». Потоплен на внутреннем рейде в результате обстрела 23.11.1904 г. 19.12.1904 г. моряки подорвали обе башни главного калибра.

Старший судовой врач (25.08.1904–23.11.1904) Рейнвальд Карл Павлович (03.03.1873–1921 в Бизерте). Звание лекаря получил в 1899 г. Младший врач 12-го флотского экипажа.

Старший судовой врач (с 05.03.1904 по 25.08.1904) Жоффри Евгений-Антон Леопольдович, 04.01.1866 г.р.

Доктор медицины (1895). Коллежский советник (1902). Окулист Кронштадтского порта (1916). До 1924 г. руководил глазным отделением Кронштадтского ВМГ. Врач приемного покоя Балтийского водоздрава, г. Кронштадта (1924). Врач в Ленинграде (на 1940).

Эскадренный броненосец «Пересвет». Потоплен на внутреннем рейде в результате обстрела 24.11.1904 г. Корабль сел на грунт.

Старший судовой врач Ромашев Ипполит Васильевич, 29.01.1863 г.р. Звание лекаря получил в 1891 г. Коллежский советник. Старший врач 2-го флотского экипажа. После сдачи Порт-Артура остался при госпитале.

Младший судовой врач Барзылович Даниил Дмитриевич, 1872 г.р. Звание лекаря получил в 1898 г. Младший врач 17-го флотского экипажа. После сдачи Порт-Артура остался при госпитале.

Эскадренный броненосец «Победа». Потоплен на внутреннем рейде 24.11.1904 г.

Старший судовой врач Кузнецов Дмитрий Дмитриевич (20.01.1860–21.03.1905). Звание лекаря получил в 1883 г. Выпускник ИВМА. В службе с 1883 г. Доктор медицины (1892). Коллежский советник. Старший врач 9-го флотского экипажа. После сдачи Порт-Артура остался при госпитале. Умер в Гонконге по дороге в Россию 21.03.1905 г.

Младший судовой врач Григорович Владимир Владимирович (05.03.1876–17.03.1920). Звание лекаря получил в 1900 г. Младший врач 4-го флотского экипажа. Контужен 22.11.1904 г. на горе Высокой. После сдачи Порт-Артура остался при госпитале.

Эскадренный броненосец «Полтава». Потоплен на внутреннем рейде 22.11.1904 г.

Младший судовой врач Воробьев Григорий Александрович, 24.10.1877 г.р. Звание лекаря получил в 1902 г. Младший врач 111-го пехотного полка, Мариамполь. С 07.08.1904 г. находился в судовом десанте. С сентября до начала декабря 1904 г. заведовал судовым лазаретом «Полтавы», созданном на берегу.

Эскадренный броненосец «Севастополь». Затоплен на внешнем рейде 20.12.1904 г.

Старший судовой врач Николаевский Александр Иванович (29.10.1864–14.09.1938). Звание лекаря получил в 1891 г. Выпускник ИВМА. С 04.08.1904 г. на лечении во временном морском госпитале. Оставался в должности помощника главного врача и после сдачи Порт-Артура.

Старший судовой врач Кистяковский Сергей Федорович, 1871 г.р. Звание лекаря получил в 1898 г. Выпускник медицинского факультета Императорского университета Св. Владимира (Киев). В службе с 1900 г. Коллежский ассессор (1903). Доктор медицины. 15–20.11.1904 г. участвовал в отражении штурмов г. Высокая. В Порт-Артуре находился до 01.03.1905 г. для лечения больных и раненых.

Крейсер I ранга «Баян». Потоплен на внутреннем рейде 26.11.1904 г.

Младший судовой врач Стеблов Анатолий Павлович, 1878 г.р. Звание лекаря получил в 1901 г. Младший

врач 1-го флотского экипажа, Либава. Участник сухопутной обороны г. Высокой в Порт-Артуре (август 1904 г.). После сдачи Порт-Артура остался при госпитале.

Крейсер I ранга «Паллада». Потоплен на внутреннем рейде 24.11.1904 г.

Старший судовой врач Николаев Вячеслав Михайлович, 1849 г.р. Звание лекаря получил в 1873 г. Коллежский советник. Старший врач 6-го флотского экипажа, Либава. 25.10.1904 г. уволен от службы с мундиром за выслугу лет.

Крейсер II ранга «Разбойник». Прибыл в Порт-Артур 06.01.1904 г. До марта 1904 г. выполнял функции брандвахтенного судна на входе во внутренний рейд. Разоружен с целью вооружения береговых батарей и оставлен в подчинении начальника порта. Перед сдачей Порт-Артура был затоплен командой 19.12.1904 г. на входном фарватере внутреннего рейда.

Судовой врач надворный советник Островский Александр Александрович. После гибели «Боярина» был переведен на «Разбойник».

Крейсер II ранга «Джигит». С весны 1903 г. находился в Порт-Артуре в вооруженном резерве. В апреле 1904 г. был разоружен для оборудования сухопутных батарей, переведен в III ранг. 19.12.1904 г. Затоплен экипажем в западном бассейне.

Судовой врач Ферман Эрнст-Фридрих-Александр Александрович, 1872 г.р. Звание лекаря получил в 1896 г. Коллежский ассессор. Младший врач 10-го флотского экипажа.

Крейсер II ранга «Забияка». Потоплен в западном бассейне 12.10.1904 г.

Судовой врач коллежский ассессор Ильин Федор Николаевич, 1873 г.р.

Канонерская лодка «Гремящий». Погибла от подрыва на mine на внешнем рейде 05.08.1904 г.

Судовой врач Рейнвальд Карл Павлович, 1873 г.р. Звание лекаря получил в 1899 г. Младший врач 12-го флотского экипажа. Легко контужен в спину 05.08.1904 г. на «Гремящем» при подрыве на mine. Поднят из воды.

Канонерская лодка «Отважный». Затоплена на внешнем рейде 20.12.1904 г.

Судовой врач Кистяковский Сергей Федорович, 1871 г.р.

Канонерская лодка «Бобр». Потоплена в Западном бассейне 13.12.1904 г.

Младший судовой врач Чернай Карл-Федор Гугович, 1868 г.р.

Канонерская лодка «Гиляк». Потоплена в Западном бассейне 25.11.1904 г.

Судовой врач Кудрин Василий Игнатьевич, 1875 г.р.

Минный крейсер «Всадник». Потоплен на внутреннем рейде 02.12.1904 г.

Минный крейсер «Гайдамак». Взорван на внутреннем рейде 20.12.1904 г.

Минный транспорт «Амур». Взорван в доке в ночь на 20.12.1904 г.

Младший судовой врач Арнгольд Эдуард (Николай) Егорович, с 08.03.1904 г. Легко ранен. После сдачи Порт-Артура остался при госпитале.

Транспорт «Ангара». Потоплен 17.10.1904 г.

Транспорт «Ермак». Затоплен в проходе 20.12.1904 г. Судовой врач Николаенко Владимир Иванович, 1871 г.р.

После сдачи Порт-Артура остались при морском госпитале и продолжили лечение раненых и больных моряков, до конца выполняя свой профессиональный долг:

Старший судовой врач Ромашев И.В., эскадренный броненосец «Пересвет».

Младший судовой врач Барзылович Д.Д., эскадренный броненосец «Пересвет».

Старший судовой врач Кузнецов Д.Д., эскадренный броненосец «Победа». Умер в Гонконге по дороге в Россию 21.03.1905 г.

Младший судовой врач Григорович В.В., эскадренный броненосец «Победа».

Старший судовой врач Бенезе А.Г., эскадренный броненосец «Полтава».

Младший судовой врач Воробьев Г.А., эскадренный броненосец «Полтава».

Старший судовой врач Николаевский А.И., эскадренный броненосец «Севастополь». Оставался в должности помощника главного врача Морского госпиталя.

Старший судовой врач Кистяковский С.Ф., эскадренный броненосец «Севастополь».

Младший судовой врач Леонтьев В.Д., эскадренный броненосец «Севастополь».

Младший судовой врач Стеблов А.П., крейсер I ранга «Баян».

Старший судовой врач Васильев А.М., крейсер I ранга «Диана».

Младший судовой врач Гранатов В.Я., крейсер I ранга «Паллада».

Судовой врач Островский А.А., крейсер II ранга «Разбойник».

Судовой врач Кудрин В.И., канонерская лодка «Гиляк».

Младший судовой врач Арнгольд Э.Е., минный транспорт «Амур».

Судовой врач Николаенко В.И., транспорт «Ермак».

Судовой врач, врач 1-го отряда миноносцев Кефели Я.И.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Памятная книжка Приморской области. На 1903 год. Приморский областной статистический комитет. Владивосток, Тип. Примор. обл. правл. 1903. XII, 1–112, 112(a)–112(з), 113–146, 88 с. (с. 54–55). [Commemorative book of the Primorsky region. For 1903. Primorsky Regional Statistical Committee. Vladivostok, Type. Primor. region. board. 1903. XII, 1–112, 112(a)–112(h), 113–146, 88 p. (pp. 54–55). (In Russian)].
2. Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства Внутренних Дел на 1904 год. По сведениям на 1 апреля 1904 г. С.-Петербург. Типография Министерства Внутренних Дел. 1904. [The Russian medical List published by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1904. According to information on April 1, 1904,

- St. Petersburg. Printing House of the Ministry Of Internal Affairs. 1904. (In Russian)].
3. Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1906 год. С.-Петербург. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, дантистов, фармацевтов и аптек, по сведениям на 25 марта Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1906 год. С.-Петербург. Типография Министерства внутренних дел. 1906. [The Russian Medical List published by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1906. St. Petersburg. Lists of doctors, veterinarians, dentists, dentists, pharmacists and pharmacies, as of March 25, the Russian Medical List issued by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1906. St. Petersburg. Printing House Of The Ministry Of Internal Affairs. 1906. (In Russian)].
 4. Кефели Я.И. Потери в личном составе русского флота в войну с Японией: Стат. исслед.: Дис. на степ. д-ра мед. Я.И. Кефели: По материалам сост. при Упр. сан. частью флота Комис. для составления сан. отчета за Рус.-яп. войну. Санкт-Петербург: тип. В.Ф. Киршбаума, 1914:157 с.: ил. (Серия докторских диссертаций, допущенных к защите в Императорской военно-медицинской академии в 1913–1914 учебном году; №58). [Kefeli Ya.I. Losses in the personnel of the Russian fleet in the war with Japan: Stat. research: Dis. on step. Dr. med. Ya.I. Kefeli: Based on the materials of comp. at Upr. san. part of the Comis fleet. to compile a san. report for the Rus.-яп. war. St. Petersburg: V.F. Kirshbaum type, 1914:157 p.: ill. (A series of doctoral dissertations admitted to defense at the Imperial Military Medical Academy in the 1913–1914 academic year; No. 58). (In Russian)].
 5. Солуха Н.П. Воспоминания врача с погибшего в бою крейсера «Рюрик». 1905:20. [Solukha N.P. Memoirs of a doctor from the cruiser «Rurik» who died in battle. 1905:20. (In Russian)].
 6. Мельников Р.М. Крейсер I ранга «Рюрик» (1889–1904). Боевые корабли мира. «ИСТФЛОТ». Самара, 2005:41. [Melnikov R.M. Cruiser of the first rank «Rurik» (1889–1904). Warships of the world. EASTFLOT. Samara 2005:41. (In Russian)].
 7. Памятная книжка Квантунской области на 1902–03 гг., Порт-Артур: Типография Г.К. Иогансона. 1902:340. [Memorial book of the Kwantung region for 1902–03, Port Arthur: Printing House of G.K. Johanson. 1902:340. (In Russian)].
 8. Памятная книжка Квантунской области. На 1901/1902 г / Сост. упр. гражд. частью Квантун. обл., по сведениям, собр. к 1 июня 1901 г.; Под ред. секр. Порт-Артур: Тип. А.Я. Опарина, 1901. [1], 73, [2], 119, [2] с.; [2] л. табл. [Memorial book of the Kwantung region. On 1901/1902. Comp. upr. civil part of the Kwantung region, according to information collected by June 1, 1901; Ed. secr. Port Arthur: Type. A.Ya. Oparina, 1901. [1], 73, [2], 119, [2] с.; [2] L. tab. (In Russian)].
 9. Список гражданским и медицинским чинам морского ведомства. Январское издание. Санкт-Петербург тип. Морского м-ва. 1904:993. 448 с. разд. пар. [List of civil and medical ranks of the Maritime Department. January edition. Saint Petersburg type. Marine m-va. 1904:993. 448 p. section. par. (In Russian)]
 10. Список гражданским и медицинским чинам морского ведомства. Январское издание. Санкт-Петербург тип. Морского м-ва. 1906:1378, разд. пар. [List of civil and medical ranks of the Maritime Department. January edition. Saint Petersburg type. Marine m-va. 1906:1378. section. par. (In Russian)].

Поступила 13.01.2022

Информация об авторах/Information about the authors

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

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

Ивашова Ирина Александровна (Ivashova Irina A.) — студентка исторического факультета Российского государственного гуманитарного университета, <https://orcid.org/0000-0002-3999-7085>

Меркушев Игорь Александрович (Merkushev Igor A.) — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры профилактической медицины и основ здоровья, Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта

