

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

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



С.П. Боткин

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE (Russian Journal)

9–10

Том 100

2022

К статье И.Н. Перегородиева и соавт.

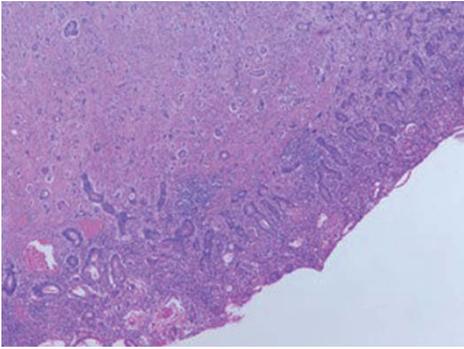


Рис. 1. Операционный материал опухоли желудка: смешанная опухоль представлена компонентом тубулярной аденокарциномы (правая верхняя и левая нижняя части снимка) и разнокалиберными кластерами высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли (правая нижняя часть снимка); окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 50$

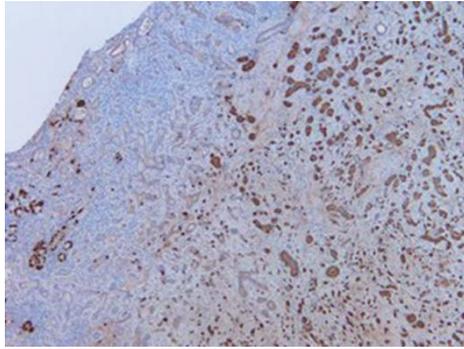


Рис. 2. Диффузная экспрессия хромогранина А отмечается исключительно в нейроэндокринном компоненте смешанной опухоли (правая половина снимка) и в очажках гиперплазии нейроэндокринных клеток слизистой желудка (край левой половины снимка); увеличение $\times 50$

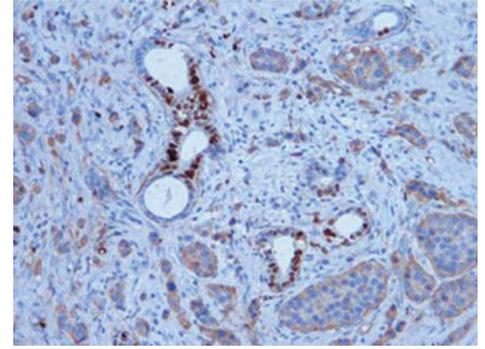


Рис. 3. Проллиферативная активность (индекс Ki-67) носит крайне неоднородный характер в различных компонентах смешанной опухоли, демонстрируя высокие показатели в аденокарциноме (центральная часть снимка) и заметно меньшие в нейроэндокринном компоненте; увеличение $\times 200$

К статье З.Н. Сукмаровой и соавт.

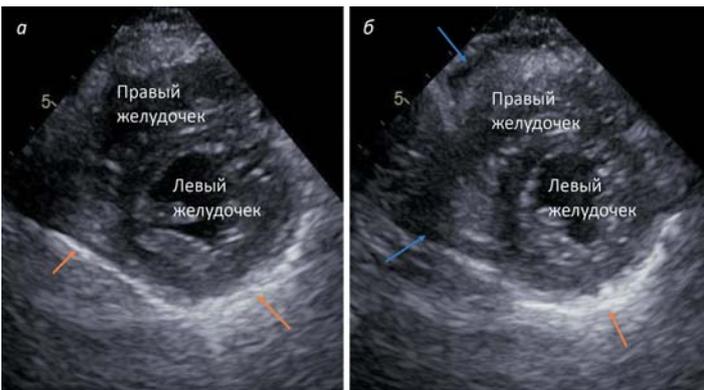


Рис. 1. ЭхоКГ. Парастеральная позиция по короткой оси на уровне базальных отделов левого желудочка:

а — пациентка с болью в области сердца в течение 5 мес. после COVID-19: гиперэхогенность и утолщение перикарда (оранжевые стрелки) нижней, нижнебоковой стенки; б — 4-е сутки после вакцинации против SARS-CoV-2: признаки минимальной экссудации по периметру сердца (сепарация листков перикарда 3–4 мм, выявляемая в фазу систолы- синие стрелки)

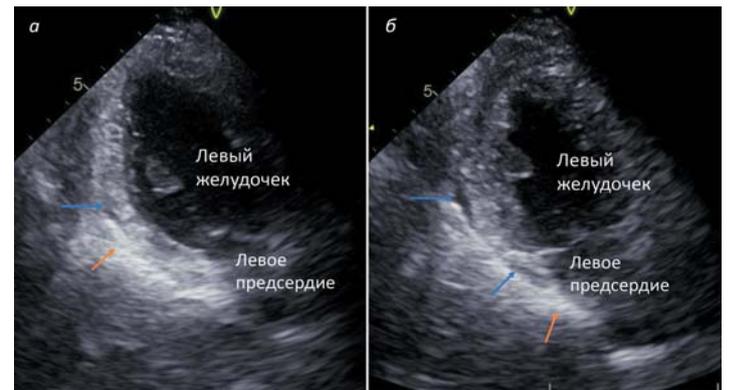


Рис. 2. ЭхоКГ. Апикальная двухкамерная позиция:

а — 2 нед. после первого рецидива, обусловленного повторным COVID-19: гиперэхогенность и утолщение перикарда (оранжевые стрелки) нижней стенки левого желудочка с признаками минимальной очаговой экссудации (синие стрелки); б — 4-е сутки после вакцинации против SARS-CoV-2: признаки увеличения объема, распространения малой экссудации

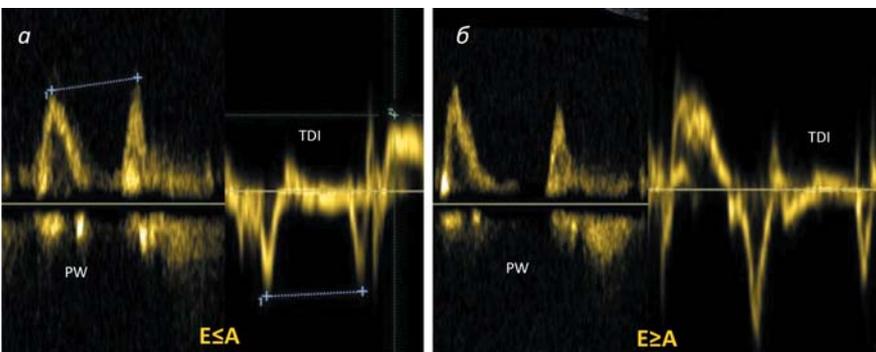


Рис. 3. ЭхоКГ. Визуальная оценка изменения диастолической функции левого желудочка: максимальная скорость пиков E/A транмитрального диастолического потока в режиме пульсовой доплерографии (PW) и максимальные скорости движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевой доплерографии (TDI):

а — после первого рецидива; б — после вакцинации против SARS-CoV-2: признаки улучшения расслабления (доминирование пика E над A)

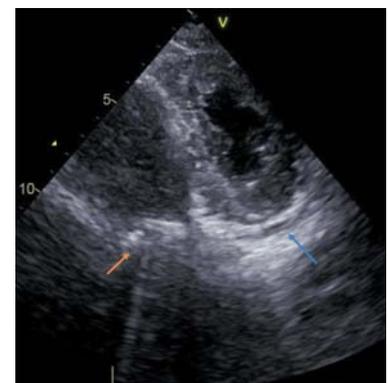


Рис. 4. ЭхоКГ. Модифицированная парастеральная позиция по короткой оси с выведением плевро-медиастинального угла. 3-и сутки после очередного (последнего на данный момент) заражения SARS-CoV-2 (8 мес. после вакцинации).

Рецидив экссудативного перикардита (оранжевые стрелки), вовлечение прилежащего участка плевры (гиперэхогенность, 4 B-линии — синие стрелки)

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, № 9–10

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

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

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Г.Г. БОРЩЕВ — д-р мед. наук, проф.

О.И. ВИНГРАДОВ — 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, проф.

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, № 9–10

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

Deputy chief editor S.I. RAPOPORT — MD, PhD, DSc, prof.

Deputy chief editor I.N. BOKAREV — MD, PhD, DSc, prof.

Executive secretary A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

B.P. BOGOMOLOV — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc, prof.

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, prof.

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**

- Милуков В.Е., Брюханов В.А., Нгуен К.К.* Клиническая реализация анатомо-физиологических свойств синусноатриального узла **425**
- Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А., Сабирова А.И., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А.* Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек **432**
- Брюсов П.Г., Лищук А.Н., Потанов В.А.* Развитие концепции комплексного лечения послеоперационного стерномедиастинита **439**
- Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Лила А.М.* Терминология, диагностика, варианты течения и терапии при системной красной волчанке неполной **447**

Оригинальные исследования

- Самодова А.В., Добродеева Л.К.* Соотношение содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов крови в норме и патологии **456**
- Заславская Р.М.* Влияние антиоксидантной терапии на хроноструктуру биоритма внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких **464**

В помощь практическому врачу

- Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В., Тарабарин С.А., Солдатов Е.А.* Отдаленные результаты комплексного лечения рубцовой стриктуры терминального отдела общего желчного протока **467**

Заметки и наблюдения из практики

- Перегородиев И.Н., Харбедия Е.Х., Бохян В.Ю., Делекторская В.В., Козлов Н.А., Мелконян Г.Г., Стилиди И.С.* Смешанная нейроэндокринная-нейроэндокринная неоплазия (MiNEN) желудка **470**
- Сукмарова З.Н., Ким Е.А., Попкова Т.В.* Купирование боли в грудной клетке после вакцинации от SARS-CoV-2 **474**
- Рукавицын О.А., Писаревская О.Н., Тутеева В.В., Курбанов С.И.* Длительная поствакцинальная гипертермия с синдромом системного воспалительного ответа **479**

Reviews and lectures

- Milyukov V.E., Bryukhanov V.A., Nguyen C.C.* Clinical realization of anatomical and physiological properties of the sinoatrial node **425**
- Sabirov I.S., Murkamilova J.A., Sabirova A.I., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A.* Risk factors for cardiovascular complications in chronic kidney disease **432**
- Bryusov P.G., Lishchuk A.N., Potapov V.A.* Development of the concept of complex treatment postoperative sternomediastinitis **439**
- Panafidina T.A., Popkova T.V., Lila A.M.* Incomplete systemic lupus erythematosus: terminology, diagnosis, course and therapy **447**

Original investigations

- Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.* The ratio of the content of the extracellular pool of signaling molecules and the activity of intercellular blood contacts in normal and pathological conditions **456**
- Zaslavskaya R.M.* The effect of antioxidant therapy on the chronostructure of the respiratory biorhythm in patients with chronic obstructive pulmonary disease **464**

Guidelines for practitioners

- Roytberg G.E., Kondratova N.V., Tarabarin S.A., Soldatov E.A.* Long-term observation of complex treatment of cicatricial stricture of the terminal section of the common bile duct **467**

Notes and observations from practice

- Peregorydiev I.N., Kharbediya E.Kh., Bokhyan V.Y., Delektorskaya V.V., Kozlov N.A., Melkonyan G.G., Stilidi I.S.* Mixed neuroendocrine and non-neuroendocrine neoplasia (MiNEN) of the stomach **470**
- Sukmarova Z.N., Kim E.A., Popkova T.V.* Relief of chest pain after SARS-CoV-2 vaccination **474**
- Rukavitsyn O.A., Pisarevskaya O.N., Tutayeva V.V., Kurbanov S.I.* Prolonged post-vaccination hyperthermia with systemic inflammatory response syndrome **479**

История медицины

Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Ивашова И.А., Меркушев И.А. Судьба кораблей и военно-морских врачей 2-й эскадры флота Тихого океана в Русско-японской войне 1904–1905 гг. **484**

Абашин В.Г., Дулин П.А., Ивашова И.А. Военные врачи Добровольческой армии в Гражданской войне **494**

Кнопов М.Ш. Ученые-терапевты Центрального института усовершенствования врачей на фронтах Великой Отечественной войны **501**

History of medicine

Simonenko V.B., Abashin V.G., Ivashova I.A., Merkushev I.A. The Russo-Japanese War of 1904–1905. The fate of ships and naval doctors of the 2nd Squadron of the Pacific Fleet

Abashin V.G., Dulin P.A., Ivashova I.A. Military doctors of the Volunteer Army in the Civil War

Knopov M.Sh. Scientists-therapists of the Central Medical Refresher Institute at the front the Great Patriotic War

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

Милуков В.Е.¹, Брюханов В.А.², Нгуен К.К.³

КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

³Университет им. Йерсена, Далат, Вьетнам

Заболевания синоатриального узла (СУ) характеризуются его неспособностью выполнять функцию доминирующего водителя ритма. В настоящем обзоре приведены данные последних исследований анатомии и физиологии СУ, которые демонстрируют наличие структурной и функциональной неоднородности СУ и его компонентов, описано строение и функция проводящих внутриузловых путей, «новой околоузловой области», а также обсуждается явление сдвига места генерации возбуждения и наличие «неактивного режима» работы кардиомиоцитов. Авторами критически обсуждены генетические механизмы развития синдрома слабости синусового узла (СССУ), обоснованы мультидисциплинарный подход и дальнейшее проведение анатомо-морфологических и физиологических исследований, которые играют принципиальную роль в разработке терапии и диагностики связанных заболеваний.

Ключевые слова: синоатриальный узел, синдром слабости синусового узла, дисфункция синусового узла.

Для цитирования: Милуков В.Е., Брюханов В.А., Нгуен К.К. Клиническая реализация анатомо-физиологических свойств синоатриального узла. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):425–431. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-425-431>

Для корреспонденции: Брюханов Валерий Александрович — e-mail: bryuhanov02@mail.ru

Milyukov V.E.¹, Bryukhanov V.A.², Nguyen C.C.³

CLINICAL REALIZATION OF ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF THE SINOATRIAL NODE

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

³Yersin University, Dalat, Vietnam

Diseases of the sinoatrial node (SAN) are characterized by its inability to perform the function of the dominant pacemaker. This review presents data from recent studies of the anatomy and physiology of the SAN, which demonstrate the presence of structural and functional heterogeneity of the SAN and its components, describes the structure and function of the conducting intra-nodal pathways, the “novel paranodal area”, and also discusses the phenomenon of a shift in the site of excitation generation and the presence of a “non-firing mode” of cardiomyocytes. The authors critically discussed the genetic mechanisms of the development of sick sinus node syndrome (SSS), justified a multidisciplinary approach and further anatomical, morphological and physiological studies that play a fundamental role in the development of therapy and diagnosis of related diseases.

Keywords: sinoatrial node; sick sinus node syndrome; sinus node dysfunction.

For citation: Milyukov V.E., Bryukhanov V.A., Nguyen C.C. Clinical realization of anatomical and physiological properties of the sinoatrial node. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):425–431. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-425-431>

For correspondence: Valery A. Bryukhanov — e-mail: bryuhanov02@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.06.2022

В современной биологии и медицинской науке не вызывает возражений утверждение, что обменные процессы являются основой жизнедеятельности любого живого организма. У животных, размеры тела которых составляют менее 1 мм³, доставка и удаление веществ осуществляются путем диффузии. У более крупных организмов диффузия не может обеспечить достаточно быстрый перенос веществ, и в процессе эволюции развилась система кровообращения. У позвоночных и, следовательно, у человека кровеносная система замкнутого типа, а это значит, что кровь течет по непрерывной цепи замкнутых каналов — сосудов. Сердце человека обеспечивает

постоянное движение крови по сосудам в нужном направлении, оно работает непрерывно и точно реагирует на потребности тканей организма, поддерживая в них необходимый уровень кровотока. Работа сердца состоит из двух чередующихся фаз — сокращения (систола) и расслабления (диастола), и для нормальной его работы необходимо постоянное и ритмичное чередование этих фаз.

Сердечная мышца имеет следующие физиологические свойства: автоматизм, возбудимость, проводимость и сократимость. Возбудимость, проводимость и автоматизм миокарда обеспечиваются электрохимически-

ми процессами, происходящими на плазматической мембране кардиомиоцитов. Сократимость реализуется за счет сократительных и регуляторных белков, расположенных в саркоплазме. Автоматизм сердца проявляется в способности ритмически возбуждаться под влиянием импульсов, возникающих в самом органе, и обеспечивается клетками специфической мускулатуры, способными к самопроизвольной генерации потенциала действия. Эти клетки образуют узлы автоматии (водители ритма, пейсмекеры).

Синоатриальный узел (СУ) является главным водителем ритма, который, генерируя импульсы возбуждения, обеспечивает ритмичную работу сердца. В 1907 г. Артур Кейт и Мартин Флак впервые описали СУ, поэтому в старой литературе данную структуру обозначают узлом Кейта–Флака [1]. Однако спустя более чем 100 лет после открытия многие физиологические и морфологические свойства СУ до сих пор остаются объектом исследований и дискуссий как у электрофизиологов, так и у врачей ввиду сложности анатомии и физиологии синоатриального узла.

Для обозначения совокупности признаков и симптомов ЭКГ-изменений, определяющих нарушение функции синоатриального узла в клинических условиях, используется термин «синдром слабости синусового узла» (СССУ) [2]. Также в литературе встречается термин «дисфункция синусового узла» (ДСУ), который является собирательным понятием, включающим в себя поражение СУ органической природы, регуляторные и лекарственные нарушения его функции [3]. По данным исследования P.N. Jensen и соавт. [4], заболеваемость СССУ в общей популяции составляет 0,8 на 1000 человек в год и по прогнозам в Соединенных Штатах Америки число новых случаев СССУ возрастет с 78 000 в 2012 г. до 172 000 в 2060 г. Важной клинической особенностью СССУ является тесная связь с другим распространенным нарушением ритма — фибрилляцией предсердий (ФП) [5]. По данным исследования P.S. Yang и соавт. [6], у пожилых пациентов с ФП наблюдается более чем 10-кратный риск развития СССУ. Также отмечается, что ДСУ развивается у 1 из 5 пациентов с ФП [7]. В настоящее время остаются не до конца исследованными как механизм развития СССУ, так и патогенетические механизмы связи СССУ с ФП, что требует мультидисциплинарного подхода к решению данной проблемы, начиная с изучения анатомо-физиологических характеристик СУ, изменения которых могут приводить к развитию нарушений проводящей системы.

Анатомия синоатриального узла

Синоатриальный узел представляет собой серповидное образование, расположенное субэпикардиально в стенке правого предсердия в пограничной борозде. В его строении выделяют верхнюю часть — «голову», среднюю часть — «тело» и нижнюю — «хвост». Гистологически СУ представляет собой скопление клеток, которые способны к автоматизму, их называют Р-клетками (клетки водителя ритма). Спонтанная активность клеток

СУ обусловлена медленной диастолической деполяризацией их мембраны за счет ряда ионных каналов, а также за счет внутриклеточных структур, таких как саркоплазматический ретикулум. Кровоснабжение синусового узла осуществляется СУ артерией, в 60% случаев эта артерия отходит от правой коронарной артерии, а в 40% — от левой. Иннервация синусового узла осуществляется симпатической и парасимпатической нервной системой [8–11].

Эмбриология синоатриального узла

Развитие сердца, как и любого другого органа, проходит стадийно. На четвертой неделе эмбриогенеза слои экто-, мезо- и энтодермальных клеток, образовавшиеся на третьей неделе, дифференцируются, формируя зачатки основных систем органов, включая сердце. Формирование сердечной трубки представляет собой сложный трехмерный процесс, в котором, как и при развитии большинства других органов, используются все три зародышевых слоя — эктодерма, мезодерма и энтодерма. Рост эмбриона сопровождается сгибанием его в краниокаудальной и латеральной осях, что сближает эндокардиальные трубки, расположенные в спланхническом слое мезодермы латеральной пластинки с обеих сторон к средней линии, где и происходит слияние в единую эндокардиальную трубку, которая состоит из миокарда, образованного миокардиальными клетками, и эндокарда, образованного эндотелиальными клетками [12]. Клетки миокарда сердечной трубки на данной стадии обладают автоматизмом, медленно проводят возбуждение и имеют плохо развитые саркомеры и саркоплазматический ретикулум, что объясняет плохую сократимость. Доминирующий водитель ритма расположен каудально в венозной части сердечной трубки. Программа генов миокарда предсердий активирует экспрессию генов, кодирующих субъединицы щелевых соединений connexin Cx40 и Cx43 с высокой проводимостью (Gja5 и Gjal соответственно) и сердечного натриевого канала Scn5a (также известного как Nav1.5), которые необходимы для обеспечения проводимости. Кроме того, активируется программа регуляции генов, кодирующих компоненты саркомеров, и факторы, определяющие митохондриальную активность, направляя кардиомиоциты в развивающихся камерах к фенотипу миокарда с быстрой проводимостью и высокой сократительной способностью. Напротив, данная генная программа миокарда активно подавляется в миоцитах развивающихся компонентов проводящей системы сердца, что позволяет этим частям сохранять низкую скорость пролиферации, автоматизм и медленную проводимость [13]. Для эффективной работы клеток СУ требуются специфические молекулярные компоненты, такие как hyperpolarization-activated, cyclic-nucleotide gated ion channels (Hcn4, Hcn1), обеспечивающие медленную диастолическую деполяризацию и плохо проводящие белки щелевых соединений Cx45, Cx30.2 [10, 14, 15]. Таким образом, для развития клеток СУ требуется транскрипционная регуляция с помощью специальных факторов транскрипции, чтобы подавить

развитие кардиомиоцитов с быстрой проводимостью. Клетки СУ экспрессируют *T box* Tbx3, Tbx18, Shox2, Is11 и т.д. [14, 16]. В настоящее время данные факторы транскрипции активно исследуют в целях разработки «натурального водителя ритма» для лечения ДСУ и CCCУ. Например, доказано, что сверхэкспрессия Tbx3 в кардиомиоцитах, полученных из стволовых плюрипотентных клеток, увеличивает дифференцировку клеток в кардиомиоциты водителей ритма [17]. Стоит отметить недавнее исследование М. Petkova и соавт. [18], в котором исследовали экспрессию микро-РНК в СУ, где были обнаружены miR-10b-5p, miR-153-3p, miR-198, miR-204-5p, miR-215-5p, miR-512-5p и miR-1225-3p, которые предположительно подавляют экспрессию: Na⁺ канал, Nav1.5, канал Ca²⁺ L-типа, Cav1.2, 2 K⁺ канала (Kv1.4 и ERG), RYR2 (рианодинового рецептор 2) и Cx40 с Cx43. В миокарде предсердий также были обнаружены другие микро-РНК, которые не экспрессировались в СУ. Наиболее важным среди микро-РНК в миокарде предсердий является miR-486-3p, который непосредственно ингибирует HCN4 и тем самым уменьшает генерацию потенциала действия СУ, что делает его потенциальной мишенью при терапии заболеваний СУ.

Патогенез генетических заболеваний синоатриального узла

Заболевания синоатриального узла характеризуются его неспособностью выполнять функцию доминирующего водителя ритма. Несмотря на то что ДСУ в клинике ассоциируется с возрастным фиброзным ремоделированием СУ, в настоящее время выделяют также семейные формы данного заболевания, ассоциируемые с различными генетическими дефектами, которые диагностируют у молодых людей.

Наиболее часто генетическим вариациям, связанными с заболеваниями СУ, подвергаются различные ионные каналы, их субъединицы, а также другие молекулярные компоненты. Например, мутации гена HCN4, кодирующего ионные каналы, ответственные за генерацию импульсов СУ, приводят к брадикардии и CCCУ [19, 20]. К другим мутациям можно отнести полиморфизм гена SCN5A, который кодирует каналы Nav1.5. Более 128 вариантов SCN5A являются причиной наследственного CCCУ и в случае как потери, так и усиления функции натриевых каналов, вызванной вариантами SCN5A, сердечная возбудимость будет снижаться, а синусовый узел станет дисфункциональным [19, 21].

У. Timasheva и соавт. [22] в своем исследовании провели генотипирование полиморфных маркеров генов для выявления генетических предикторов CCCУ. Было выявлено семь комбинаций аллельных вариантов генов SCN10A, FNDC3B, MIR146A, SYT10, и KCNE1, которые повышали риск заболевания. В особенности полиморфизм KCNE1 rs1805127 играет роль восприимчивости к ДСУ. В другом крупном исследовании R.B. Thorolfsdottir и соавт. [23] обнаружили шесть локусов, ассоциированных с CCCУ, часть из которых связаны также и с другими видами аритмии. Примечательно,

что их связь с ФП варьировала, и только p.Gly62Cys был единственным вариантом, не связанным с какой-либо другой аритмией или сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Синоатриальный узел как доминирующее место активации и режимы функционирования его клеток

Обращает на себя внимание исследование J.A. Brennan и соавт. [24], в котором на образцах предсердий человека и предсердий крыс было продемонстрировано наличие двух конкурирующих водителей ритма вблизи верхней полой вены sSAN (superior sinoatrial node) и нижней полой вены iSAN (inferior sinoatrial node). Данное исследование подтверждает предыдущие исследования и гипотезы о том, что место генерации возбуждения в СУ не фиксируется на одном месте [25]. Ведущий водитель ритма может смещаться как вверх, так и вниз, и даже вбок в ответ на различные физиологические стимулы, причем сдвиг водителя ритма сопровождается изменением ЧСС [26]. Было продемонстрировано, что у sSAN и iSAN отсутствуют различия в ионных каналах, специфичных для генерации возбуждения и в белках межклеточного контакта. Однако в предсердиях крыс при симпатической стимуляции (используя изопроterenол) sSAN становился доминирующим, а при парасимпатической (используя ацетилхолин), наоборот, iSAN становился доминирующим. В предсердиях человека такой чувствительности к биологически активным веществам не выявлено, но тем не менее полное региональное доминирование iSAN все-таки было выявлено в ситуациях низкой ЧСС, в то время как sSAN доминировал при высокой ЧСС человека [24]. По данным N. Grainger и соавт. (2021), sSAN сильно васкуляризован, и его кровоснабжение представлено избыточной системой, в которой все клетки водители ритма находятся вблизи по крайней мере одного сосуда. Это обеспечивает большую площадь поверхности для обмена веществ и минимизирует диффузионные расстояния в области узла, где миоциты имеют самую высокую внутреннюю скорость возбуждения. При этом плотность сосудов и миоцитов самая низкая в iSAN. Таким образом, можно предположить, что данные региональные различия плотности сосудов в СУ могут быть ключевым фактором, определяющим место возникновения доминирующего очага возбуждения в СУ, а также частоту возникновения потенциала действия [27].

СУ представляет собой сложную структуру, содержащую внутриузловые кластеры клеток водителей ритма и внутриузловые пути, которые в условиях подавления верхней части узла могут поддерживать автоматизм. Причем различные кластеры клеток СУ имеют различную чувствительность к внешним факторам, что обеспечивает функциональную избыточность всей системы и позволяет СУ работать безотказно. Так, в исследовании N. Li и соавт. [28] при использовании оптического картирования было показано, что после стимуляции аденозином и подавлении доминирующего участка СУ и внутриузлового пути синусовый ритм был восстанов-

лен активацией ранее неактивных участков СУ и внутриузловых путей, которые были расположены в голове и хвосте узла и имели низкую чувствительность к аденозину. Таким образом, гетерогенные различия рецепторов к аденозину A1R и связанного с ним GIRK4 по всему СУ являются механизмами, которые обеспечивают стабильность работы и защиту от полного подавления СУ. Поэтому специфические блокаторы каналов GIRK4 могут предотвращать нарушение генерации возбуждения в СУ и блокаду выхода возбуждения, вызванную аденозином, что может быть использовано в терапии ФП и ДСУ. Внутриузловые пути СУ отвечают за передачу возбуждения в миокард предсердий. Во время нормального синусового ритма возбуждение возникает в одном из кластеров клеток СУ и медленно распространяется по тканям самого узла, а далее возбуждение продолжается через разные внутриузловые пути, возбуждая предсердия в разных точках выхода, что отмечает начало волны Р на электрокардиограмме [29]. Однако наличие внутриузловых путей остается спорным вопросом. Тем не менее Т.А. Сере и соавт. [30] использовали в своем исследовании 2 образца человеческих предсердий (один образец здорового сердца, другой с ДСУ) и с помощью оптического картирования и 3D-реконструкции обнаружили в здоровом сердце активацию предсердия импульсом СУ, который прошел по латеральному внутриузловому пути к пограничному гребню. Во втором образце с ДСУ была отмечена блокировка активации предсердий из-за фиброза в внутриузловом пути. Как предполагают авторы данного исследования, внутриузловые пути СУ являются необходимым структурным элементом СУ, и при старении и заболеваниях сердца перестройка внутриузловых путей может привести к ДСУ.

Вариабельность сердечного ритма обусловлена внутренними свойствами клеток водителей ритма, которые, как описывалось выше, функционируют в кластерах клеток, где ведущий кластер активируется раньше, а деятельность остальных клеток СУ синхронизируются с общим ритмом посредством взаимных электрических взаимодействий через щелевые соединения клеток. Механизм синхронизации называется «взаимным вовлечением» (mutual entrainment) [31].

В исследовании S. Fenske и соавт. [32] было впервые показано наличие «неактивного режима» (non-firing mode) работы клеток водителей ритма. Данный режим характеризуется тем, что отдельные клетки СУ могут прекращать свою деятельность на срок до 1 мин, сохраняя гиперполяризованный мембранный потенциал. Благодаря электрическому взаимодействию через щелевые контакты эти клетки СУ в неактивном режиме могут гиперполяризовать мембраны соседних клеток, которые, наоборот, активны и, в свою очередь, деполяризовать себя в той же степени. Это взаимодействие снижает максимальный диастолический потенциал и замедляет медленную диастолическую деполяризацию активных клеток. Поскольку эпизоды без активации очень длительны, существует также длительное тонирующее воздействие на соседние клетки. Если слишком много

клеток находится в неактивном режиме, формирование и проведение импульсов замедляются, возникают брадикардия и хронотропная недостаточность. Для перехода к другой частоте сердечных сокращений требуются дополнительные внешние стимулы, например специфическая регуляция циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) каналов HCN4. Также в этом исследовании продемонстрировали, как при данной концепции работает механизм хронотропного эффекта: действие блуждающего нерва увеличивает количество неактивных клеток, а также воздействие ингибирующего пула клеток, тогда как циклическая аденозинмонофосфат-зависимая регуляция (CDR) основного канала кардиостимулятора HCN4 может эффективно противодействовать этому эффекту. Увеличение симпатической активности постепенно уменьшает популяцию клеток в неактивном режиме. Таким образом, роль CDR HCN4 во время активации симпатической нервной системы заключается в том, чтобы переводить неактивные клетки в режим возбуждения. Кроме того, CDR устанавливает среднее значение ЧСС и смещает положение диапазона ЧСС на более высокие значения. И, наоборот, при отсутствии CDR средняя ЧСС и полный диапазон ЧСС смещаются в сторону более низких значений. Также CDR противодействует неадекватно усиленным реакциям на активность блуждающего нерва, которые, как правило, переводят больше активных клеток в неактивный режим и таким образом приводят к тяжелой брадикардии и синусовым паузам. В исследовании A.V. Maltsev и соавт. [33] также было показано, что такая гетерогенность кардиомиоцитов (наличие клеток водителей ритма в неактивном режиме) повышает надежность работы СУ и обеспечивает его нормальную функциональность.

Структурная неоднородность СУ

СУ состоит не только из кластеров клеток водителей ритмов и фибробластов, но и макрофагов, адипоцитов, нейронов, эндотелиальных, эндокардиальных, эпителиальных и эпикардиальных клеток [34].

Фибробласты СУ могут играть роль в модуляции возбудимости клеток кардиостимулятора посредством межклеточных электрических взаимодействий. В исследовании А.А. Караев и соавт. [35] с помощью компьютерной модели, которая учитывает взаимодействие между центральными и периферическими клетками СУ, кардиомиоцитами предсердий и фибробластами, соединенными между собой через щелевые соединения, было показано, что только в СУ, в котором наблюдается связь кардиомиоцитов и фибробластов, возбуждение генерируется в центре узла, в то время как в СУ без связи с фибробластами возбуждение генерируется на периферии узла.

Другим важным открытием в работе клеток проводящей системы является влияние тканевых макрофагов сердца на проводимость возбуждения. В исследовании M. Hulsmans и соавт. [36] в 2017 г. было показано, что сердечные макрофаги облегчают проводимость возбуждения через атриовентрикулярный узел (АВ-узел).

Сердечные макрофаги в щелевых соединениях, образованных с проводящими клетками АВ-узла, экспрессируют Sx43, и это приводит к тому, что макрофаги деполаризуются синхронно с кардиомиоцитами. Примечательно, что нарушение проводимости АВ-узла возникает у мышей при врожденной недостаточности макрофагов и делеции Sx43. Однако нам в доступной литературе не удалось найти исследования, в которых описывается функция макрофагов СУ у человека, что, по нашему мнению, требует дальнейшего изучения.

«Новая околоузловая область»

В исследовании N. Chandler и соавт. [37] в 2011 г. впервые описана область возле СУ, которая имеет переходные характеристики между предсердной мышечной тканью и тканью СУ, ее впоследствии обозначали как «новая околоузловая область» (novel perinodal area). Как предположили авторы, возможная функция околоузловой области заключается в том, что миоциты околоузловой области способны к автоматизму как в физиологических, так и патофизиологических условиях. Однако в данной области не наблюдается заметной экспрессии HCN4, основного ионного канала, ответственного за генерацию возбуждения. Также предполагается, что околоузловая область может способствовать проведению возбуждения из СУ в мышцу предсердия.

В исследовании R.S. Stephenson и соавт. [38] в 2017 г. были описаны выступы из кардиомиоцитов, выходящие за пределы СУ, которые простирались к эндокардиальной и эпикардиальной поверхности пограничного гребня и гребенчатых мышц — данные области соответствуют ранее описанной околоузловой области. Авторы предполагают, что околоузловая область потенциально может действовать как водитель ритма, а также инициировать развитие тахикардий. В другом исследовании с использованием домашних овец после аблации СУ была выявлена активность вспомогательных водителей ритма, которые располагались в околоузловой области, что подтверждает возможность околоузловой области быть вспомогательным водителем ритма в патологических условиях [39], однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения и анализа.

Патогенетические механизмы заболеваний, связанных с нарушением функции генерации возбуждения или проведения импульсов синусовым узлом, несмотря на долгое изучение остаются не полностью раскрытыми. Синдром слабости синусового узла (СССУ) и дисфункция синусового узла (ДСУ) являются одними из видов нарушения ритма, которые часто бывают вызваны возрастным, прогрессирующим, дегенеративным фиброзом ткани синусового узла и окружающего миокарда предсердий [40]. Однако другим важным механизмом развития заболеваний СУ являются генетические мутации ионных каналов, таких как HCN4 и Scn5a, играющих важную роль в генерации и проведении возбуждения в СУ [10, 13, 19]. При этом мутации гена HCN4 ассоциируются не только с СССУ, но и с другим более распространенным видом нарушений ритма — фи-

бриллицией предсердий [19]. Несмотря на большое число исследований в области генетики заболеваний СУ, остаются не до конца изученными анатомия, физиология, топография и анатомо-функциональная физиологическая связь СУ с окружающими областями. Исходя из последних исследований, ведущее место генерации возбуждения в СУ не привязано строго к определенной области и может сдвигаться под воздействием различных стимулов [25, 26, 41]. СУ локализуется не только в области верхней полой вены, но и может находиться у нижней полой вены, причем у людей положение доминирующего участка СУ коррелирует с частотой сердечных сокращений [24]. Также у СУ описано наличие внутриузловых проводящих путей, которые проводят импульсы к окружающим тканям [28, 29]. Стоит еще раз отметить недавнее исследование S. Fenske и соавт. [32], продемонстрировавшее наличие «неактивного режима» работы клеток водителей ритма, из-за которого клетки в области узла могут прекращать работу на срок до минуты, что отрицает общепринятое мнение о том, что сердце работает непрерывно. Примечательно, что помимо функциональной неоднородности клеток СУ присутствует и неоднородность в его клеточном строении. Кроме кардиомиоцитов в СУ обнаружены фибробласты, макрофаги, адипоциты и др. [34]. Фибробласты в нормальных условиях могут облегчать распространение возбуждения в СУ [35]. При этом заболевания СУ ассоциированы с возрастным фиброзом, поэтому роль фибробластов в функционировании СУ требует дальнейшего изучения [3, 30, 42]. Также остается неизвестной функция сердечных макрофагов, обнаруженных в СУ [36]. Можно предположить, что макрофаги СУ аналогично макрофагам атриовентрикулярного узла облегчают проводимость. Не стоит исключать вероятность того, что макрофаги СУ могут выполнять схожую функцию с внутриузловыми проводящими путями, однако нам не удалось найти в доступной литературе исследований, посвященных макрофагам СУ. Не менее важным является открытие «новой околоузловой области» [14]. Функции данной области остаются неизученными, но некоторые исследователи предполагают, что она служит резервным или вспомогательным водителем ритма при нарушениях функций СУ [38, 39]. При этом есть данные о ее связи с пограничным гребнем и гребенчатыми мышцами, что может объяснять предрасположенность данных зон к инициации тахикардий [38]. Таким образом, для разработки лечения и диагностики СССУ и ДСУ требуется мультидисциплинарный подход и дальнейшее проведение анатомо-морфологических и физиологических исследований СУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Keith A., Flack M. The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. *J. Anat. Physiol.* 1907;41(Pt3):172–189.

2. De Ponti R., Marazzato J., Bagliani G., Leonelli F.M., Padeletti L. Sick sinus syndrome. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2018;10(2):183–195. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.02.002
3. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г. Синдром слабости синусового узла. *Университетская клиника.* 2020;4(37):122–130. [Vatutin N.T., Taradin G.G. Sick sinus node syndrome. *Universitetskaya klinika.* 2020;4(37):122–130. (In Russian)]. DOI: 10.26435/uc.v0i4(37).498
4. Jensen P.N., Gronroos N.N., Chen L.Y., Folsom A.R., deFilippi C., Heckbert S.R., Alonso A. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(6):531–538. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.056
5. Chang W., Li G. Clinical review of sick sinus syndrome and atrial fibrillation. *Klinischer Überblick über das Syndrom des kranken Sinusknotens und Vorhofflimmern.* *Herz.* 2022;47(3):244–250. DOI: 10.1007/s00059-021-05046-x
6. Yang P.S., Kim D., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Sung J.H., Pak H.N., Lee M.H., Joung B. Risk of sick sinus syndrome in patients diagnosed with atrial fibrillation: A population-based cohort. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2021;32(10):2704–2714. DOI: 10.1111/jce.15202
7. Jackson L.R. 2nd., Rathakrishnan B., Campbell K., Thomas K.L., Piccini J.P., Bahnson T., Stiber J.A., Daubert J.P. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2017;40(4):442–450. DOI: 10.1111/pace.13030
8. Ho S.Y., Sánchez-Quintana D. Anatomy and pathology of the sinus node. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2016;46(1):3–8. DOI: 10.1007/s10840-015-0049-6
9. Sánchez-Quintana D., Cabrera J.A., Farré J., Climent V., Climent V., Anderson R.H., Ho S.Y. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. *Heart.* 2005;91(2):189–194. DOI: 10.1136/hrt.2003.031542
10. Pérez-Riera A.R., Barbosa-Barros R., Daminello-Raimundo R., de Abreu L.C., Nikus K. Current aspects of the basic concepts of the electrophysiology of the sinoatrial node. *J. Electrocardiol.* 2019;57:112–118. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.08.013
11. Hennis K., Biel M., Wahl-Schott C., Fenske S. Beyond pacemaking: HCN channels in sinoatrial node function. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2021;166:51–60. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2021.03.004
12. Kloesel B., DiNardo J.A., Body S.C. Cardiac Embryology and Molecular Mechanisms of Congenital Heart Disease: A Primer for Anesthesiologists. *Anesth. Analg.* 2016;123(3):551–569. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001451
13. van Weerd J.H., Christoffels V.M. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development.* 2016;143(2):197–210. DOI: 10.1242/dev.124883
14. Mandla R., Jung C., Vedantham V. Transcriptional and Epigenetic Landscape of Cardiac Pacemaker Cells: Insights Into Cellular Specialization in the Sinoatrial Node. *Front Physiol.* 2021;12:712666. Published 2021 Jul 16. DOI: 10.3389/fphys.2021.712666
15. Hoekstra M., van Ginneken A.C.G., Wilders R., Verkerk A.O. HCN4 current during human sinoatrial node-like action potentials. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2021;166:105–118. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2021.05.006
16. Vedantham V. New Approaches to Biological Pacemakers: Links to Sinoatrial Node Development. *Trends Mol. Med.* 2015;21(12):749–761. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.10.002
17. Zhao H., Wang F., Zhang W., Yang M., Tang Y., Wang X., Zhao Q., Huang C. Overexpression of TBX3 in human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) increases their differentiation into cardiac pacemaker-like cells. *Biomed. Pharmacother.* 2020;130:110612. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110612
18. Petkova M., Atkinson A.J., Yanni J., Stuart L., Aminu A.J., Ivanova A.D., Pustovit K.B., Geraghty C., Feather A., Li N., Zhang Y., Oceandy D., Perde F., Molenaar P., D'Souza A., Fedorov V.V., Dobrzynski H. Identification of key small non-coding microRNAs controlling pacemaker mechanisms in the human sinus node. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(20):e016590. DOI: 10.1161/JAHA.120.016590
19. Ishikawa T., Ohno S., Murakami T., Yoshida K., Mishima H., Fukuoka T., Kimoto H., Sakamoto R., Ohkusa T., Aiba T., Nogami A., Sumitomo N., Shimizu W., Yoshiura K.I., Horigome H., Horie M., Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction [published correction appears in *Heart Rhythm.* 2020 Sep;17(9):1631]. *Heart Rhythm.* 2017;14(5):717–724. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.01.020
20. Milano A., Vermeer A.M., Lodder E.M., Barc J., Verkerk A.O., Postma A.V., van der Bilt I.A., Baars M.J., van Haelst P.L., Caliskan K., Hoedemaekers Y.M., Le Scouarnec S., Redon R., Pinto Y.M., Christians I., Wilde A.A., Bezzina C.R. HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(8):745–756. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.045
21. Li W., Yin L., Shen C., Ge J., Sun A. SCN5A Variants: Association With Cardiac Disorders. *Front Physiol.* 2018;9:1372. Published 2018 Oct 9. DOI: 10.3389/fphys.2018.01372
22. Timasheva Y., Badykov M., Akhmadishina L., Nasibullin T., Badykova E., Pushkareva A., Plechev V., Sagitov I., Zagidullin N. Genetic predictors of sick sinus syndrome. *Mol Biol Rep.* 2021;48(6):5355–5362. DOI: 10.1007/s11033-021-06517-4
23. Thorolfsson R.B., Sveinbjornsson G., Aegisdottir H.M., Benonis-dottir S., Stefansdottir L., Ivarsdottir E.V., Halldorsson G.H., Sigurdsson J.K., Torp-Pedersen C., Weeke P.E., Brunak S., Westergaard D., Pedersen O.B., Sorensen E., Nielsen K.R., Burgdorf K.S., Banasik K., Brumpton B., Zhou W., Oddsson A., Tragante V., Hjorleifsson K.E., Davidsson O.B., Rajamani S., Jonsson S., Torfason B., Valgardsson A.S., Thorgeirsson G., Frigge M.L., Thorleifsson G., Norddahl G.L., Helgadóttir A., Gretarsdottir S., Sulem P., Jonsdottir I., Willer C.J., Hveem K., Bundgaard H., Ullum H., Arnar D.O., Thorsteinsdottir U., Gudbjartsson D.F., Holm H., Stefansson K. Genetic insight into sick sinus syndrome. *Eur. Heart J.* 2021;42(20):1959–1971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1108
24. Brennan J.A., Chen Q., Gams A., Dyananapalli J., Mendelowitz D., Peng W., Efimov I.R. Evidence of Superior and Inferior Sinoatrial Nodes in the Mammalian Heart. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2020;6(14):1827–1840. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.09.012
25. Fedorov V.V., Glukhov A.V., Chang R., Kostecki R., Aferol H., Hucker W.J., Wuskell J.P., Loew L.M., Schuessler R.B., Moazami N., Efimov I.R. Optical mapping of the isolated coronary-perfused human sinus node. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(17):1386–1394. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.098
26. Lang D., Glukhov A.V. Cellular and molecular mechanisms of functional hierarchy of pacemaker clusters in the sinoatrial node: new insights into sick sinus syndrome. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021;8(4):43. Published 2021 Apr 13. DOI: 10.3390/jcdd8040043
27. Grainger N., Guarina L., Cudmore R.H., Santana L.F. The Organization of the Sinoatrial Node Microvasculature Varies Regionally to Match Local Myocyte Excitability. *Function (Oxf).* 2021;2(4):zqab031. DOI: 10.1093/function/zqab031
28. Li N., Hansen B.J., Csepe T.A., Zhao J., Ignozzi A.J., Sul L.V., Zakharkin S.O., Kalyanasundaram A., Davis J.P., Biesiadecki B.J., Kilic A., Janssen P.M.L., Mohler P.J., Weiss R., Hummel J.D., Fedorov V.V. Redundant and diverse intranodal pacemakers and conduction pathways protect the human sinoatrial node from failure. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(400):eaam5607. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam5607
29. Fedorov V.V., Glukhov A.V., Chang R. Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex: their role in normal rhythm and atrial arrhythmias. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012;302(9):H1773–H1783. DOI: 10.1152/ajpheart.00892.2011
30. Csepe T.A., Zhao J., Hansen B.J., Li N., Sul L.V., Lim P., Wang Y., Simonetti O.P., Kilic A., Mohler P.J., Janssen P.M., Fedorov V.V. Human sinoatrial node structure: 3D microanatomy of sinoatrial conduction pathways. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2016;120(1–3):164–178. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.011
31. Fenske S., Pröbstle R., Auer F., Hassan S., Marks V., Pauza D.H., Biel M., Wahl-Schott C. Comprehensive multilevel in vivo and in vitro analysis of heart rate fluctuations in mice by ECG telemetry and electrophysiology. *Nat. Protoc.* 2016;11(1):61–86. DOI: 10.1038/nprot.2015.139
32. Fenske S., Hennis K., Rötzer R.D., Brox V.F., Becirovic E., Scharr A., Gruner C., Ziegler T., Mehlfeld V., Brennan J., Efimov I.R., Pauza A.G., Moser M., Wotjak C.T., Kupak C., Gönner R., Zhang R., Zhang H., Zong X., Biel M., Wahl-Schott C. cAMP-dependent regulation of HCN4 controls the tonic entrainment process in sinoatrial node pacemaker cells. *Nat. Commun.* 2020;11(1):5555. DOI: 10.1038/s41467-020-19304-9
33. Maltsev A.V., Stern M.D., Lakatta E.G., Maltsev V.A. Functional Heterogeneity of Cell Populations Increases Robustness of Pacemaker Function in a Numerical Model of the Sinoatrial Node Tissue. *Front Physiol.* 2022;13:845634. DOI: 10.3389/fphys.2022.845634
34. Linscheid N., Logantha S.J.R.J., Poulsen P.C., Zhang S., Schrölkamp M., Egerod K.L., Thompson J.J., Kitmitto A., Galli G., Humphries M.J., Zhang H., Pers T.H., Olsen J.V., Boyett M., Lundby A. Quantitative proteomics and single-nucleus transcriptomics of the

- sinus node elucidates the foundation of cardiac pacemaking. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2889. DOI: 10.1038/s41467-019-10709-9
35. Karpaev A.A., Syunyaev R.A., Aliev R.R. Effects of fibroblast-myocyte coupling on the sinoatrial node activity: A computational study. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.* 2018;34(5):e2966. DOI: 10.1002/cnm.2966
36. Hulsmans M., Clauss S., Xiao L., Aguirre A.D., King K.R., Hanley A., Hucker W.J., Wülfers E.M., Seemann G., Courties G., Iwamoto Y., Sun Y., Savol A.J., Sager H.B., Lavine K.J., Fishbein G.A., Capen D.E., Da Silva N., Miquerol L., Wakimoto H., Seidman C.E., Seidman J.G., Sadreyev R.I., Naxerova K., Mitchell R.N., Brown D., Libby P., Weissleder R., Swirski F.K., Kohl P., Vinegoni C., Milan D.J., Ellinor P.T., Nahrendorf M. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart. *Cell.* 2017;169(3):510–522.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.050
37. Chandler N., Aslanidi O., Buckley D., Inada S., Birchall S., Atkinson A., Kirk D., Monfredi O., Molenaar P., Anderson R., Sharma V., Sigg D., Zhang H., Boyett M., Dobrzynski H. Computer three-dimensional anatomical reconstruction of the human sinus node and a novel paranodal area. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2011;294(6):970–979. DOI: 10.1002/ar.21379
38. Stephenson R.S., Atkinson A., Kottas P., Perde F., Jafarzadeh F., Bateman M., Iaizzo P.A., Zhao J., Zhang H., Anderson R.H., Jarvis J.C., Dobrzynski H. High resolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical modeling. *Sci. Rep.* 2017;7(1):7188. DOI: 10.1038/s41598-017-07694-8
39. Soattin L., Borbas Z., Caldwell J., Prendergast B., Vohra A., Saeed Y., Hoschitzky A., Yanni J., Atkinson A., Logantha S.J., Borbas B., Garratt C., Morris G.M., Dobrzynski H. Structural and Functional Properties of Subsidiary Atrial Pacemakers in a Goat Model of Sinus Node Disease. *Front Physiol.* 2021;12:592229. DOI: 10.3389/fphys.2021.592229
40. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R., Goldschlager N.F., Hamilton R.M., Joglar J.A., Kim R.J., Lee R., Marine J.E., McLeod C.J., Oken K.R., Patton K.K., Pellegrini C.N., Selzman K.A., Thompson A., Varosy P.D. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2019;140(8):e506–e508]. *Circulation*. 2019;140(8): e382–e482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000628
41. Weiss J.N., Qu Z. The Sinus Node: Still Mysterious After All These Years. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2020;6(14):1841–1843. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.09.017
42. Moghtadaei M., Jansen H.J., Mackasey M., Rafferty S.A., Bogachev O., Sapp J.L., Howlett S.E., Rose R.A. The impacts of age and frailty on heart rate and sinoatrial node function. *J. Physiol.* 2016;594(23):7105–7126. DOI: 10.1113/JP272979

Поступила 27.06.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Миллюков Владимир Ефимович (Milyukov Vladimir E.) — д-р. мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8552-6727>

Брюханов Валерий Александрович (Bryukhanov Valery A.) — студент Международной школы «Медицина будущего», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-8445-3688>

Нгуен Као Кыонг (Nguyen Cao Cuong) — канд. мед. наук, декан факультета фармако-медсестринского дела, Университет им. Йерсена, <https://orcid.org/0000-0003-2190-6648>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Сабиров И.С.¹, Муркамилова Ж.А.¹, Сабирова А.И.¹, Муркамилов И.Т.^{1,2}, Фомин В.В.³, Юсупов Ф.А.⁴**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**¹ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», 720000, Бишкек, Кыргызстан²Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, 720020, Бишкек, Кыргызстан³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия⁴Ошский государственный университет, 723500, Ош, Кыргызстан

Факторы риска представляют собой индивидуальные особенности организма и поведения человека, оказывающие влияние на возможность развития в будущем заболевания и/или патологического состояния. В отношении определенных нозологических единиц, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний, различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний относятся возраст, пол и генетическая предрасположенность, которые используются для разработки систем стратификации риска развития сердечно-сосудистой патологии. Эти факторы не могут быть скорректированы, т.е. модифицированы, их только можно учитывать при определении степени риска развития заболеваний. Напротив, модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы могут подвергаться изменениям и подразделяются на поведенческие и биологические. К поведенческим факторам относят курение, нездоровое питание, низкую физическую активность, избыточное потребление алкоголя, хроническое психоэмоциональное напряжение. В условиях урбанизации поведенческие факторы риска, способствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в жизни современного человека встречаются все более часто. Следует отметить, что при длительном воздействии поведенческих факторов риска на организм человека происходит формирование уже и биологических факторов — артериальной гипертензии, дислипидемии, избыточной массы тела, ожирения и сахарного диабета, хронической болезни почек, являющихся значимыми для развития сердечно-сосудистой патологии. В данной обзорной статье обсуждаются вопросы вклада хронической болезни почек как фактора риска, а также механизмов формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при дисфункции почек.

Ключевые слова: обзор; факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания; хроническая болезнь почек; воспаление; эндотоксинемия; окислительный стресс; старение; протеинурия; резистентность к инсулину; гиперфосфатемия; эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А., Сабирова А.И., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10): 432–438. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-432-438>

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

Sabirov I.S.¹, Murkamilova J.A.¹, Sabirova A.I.¹, Murkamilov I.T.^{1,2}, Fomin V.V.³, Yusupov F.A.⁴**RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 720040, Bishkek, Kyrgyzstan²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia⁴Osh State University, 723500, Osh, Kyrgyzstan

Risk factors are constitutional peculiarity and human behavior that influence the disease development and / or pathological condition in the future. With regard to certain nosological units, including cardiovascular diseases, modifiable and non-modifiable risk factors are distinguished. Non-modifiable risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases include age, gender, and genetic predisposition, which are used to develop risk stratification systems. These risk factors cannot be adjusted, ie. modified, and can only be taken into account when determining the level of risk of diseases development. On the contrary, modifiable risk factors can undergo changes and be subdivided into behavioral and biological ones. Behavioral risk factors include: smoking, unhealthy diet, low physical activity, excessive alcohol consumption, chronic psycho-emotional stress. These behavioral risk factors in the lifestyle of a modern person are becoming more common in the conditions of urbanization, and contribute to the development of cardiovascular diseases. It should be noted that with long-term exposure to behavioral risk factors on the human body, biological risk factors are also formed: arterial hypertension, dyslipidemia, overweight, obesity, diabetes mellitus, chronic kidney disease. This review discusses the contribution of chronic kidney disease as a risk factor, as well as the mechanisms of formation and progression of cardiovascular diseases in kidney dysfunction.

Key words: review; risk factors; cardiovascular disease; chronic kidney disease; inflammation; endotoxemia; oxidative stress; aging; proteinuria; insulin resistance; hyperphosphatemia; endothelial dysfunction.

For citation: Sabirov I.S., Murkamilova J.A., Sabirova A.I., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. Risk factors for cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):432–438. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-432-438>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.07.2022

В условиях современного мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются первоочередной проблемой в большинстве стран. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. ССЗ являлись основной причиной смерти во всем мире: ежегодно от них умирают более 17,9 млн человек. В мире распространенность сердечно-сосудистой патологии неравномерна — более 75% смертей приходится на государства с низким и средним уровнем экономического развития [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт десятилетиями занимают первые строки в списке десяти смертельных неинфекционных болезней человечества. По прогнозам экспертов, к 2030 г. мировой уровень смертности от ССЗ составит более 23 млн человек. Эпидемия коронавируса принесла «сердечникам» новые риски: учеными получены первые доказательства, что у пациентов с ССЗ выше шанс заболеть COVID-19 или умереть [2].

N. Hill и соавт. [3] утверждают, что ССЗ, особенно связанные с системным воспалительным процессом, таким как атеросклероз, остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), однако исследователи также подчеркивают факт существования различий в распространенности патологии почек. По данным National Kidney Foundation, ХБП определяется как повреждение почек, проявляющееся протеинурией и гематурией и/или снижением функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² в течение более 3 мес.) [4]. ХБП за счет аномалий в структуре или функции почек, по мнению R. Zalups и G. Diamond, характеризуется необратимой постоянной потерей нефронов и возможным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [5]. Следует подчеркнуть, что ХБП — это понятие не нозологическое, а в большей степени синдромное, ориентируясь на которое можно оценить почечную функцию по СКФ, риск ее необратимого ухудшения и спланировать лечебные мероприятия. Распространенность ХБП заметно возросла за последние десятилетия в связи со старением населения во всем мире и ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД), ставшим основной причиной ХБП.

ХБП является системным заболеванием и поражает, по данным N. Parikh и соавт., примерно 10% населения в целом [6]. По данным J. Coresh и соавт. [7], у лиц старше 70 лет этот показатель увеличивается до 25%. В настоящее время ХБП считается проблемой общественного здравоохранения, вызывающей высокие показатели смертности населения из-за связи с ССЗ. A. Go и соавт. утверждают, что старение, ассоциированное с уремией, связано с многочисленными изменениями на клеточном и молекулярном уровне. Эти изменения аналогичны тем,

которые наблюдаются при нормальном процессе физиологического старения [8].

Кроме того, важным моментом является экономическая нагрузка данной патологии на систему здравоохранения, особенно после развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. При оценке финансовых затрат от ХБП M. Kegg и соавт. определили, что общая стоимость ХБП составляет 1,3% бюджета здравоохранения, из которых 13% приходится на инфаркты миокарда и инсульты, связанные с ХБП [9].

ХБП приводит к повышенному риску различных патологических состояний, включая ССЗ и неврологические расстройства, такие как кальцификация коронарных артерий, артериальная гипертензия (АГ) и инсульт. ХБП является фактором риска ССЗ и связана с увеличением смертности от всех причин, аналогично риску СД или ИБС. Действительно, высокий и/или очень высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП представляет собой преждевременную форму ССЗ, наблюдаемую в общей популяции. Этот риск возрастает по мере прогрессирования ХБП и, по данным K. Matsushita и соавт., проявляется ухудшением экскреторной функции со снижением СКФ и усилением протеинурии [10].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек. Факторы риска представляют собой индивидуальные особенности организма и поведения человека, оказывающие влияние на возможность развития и прогрессирования в будущем опасного заболевания и/или острого состояния. В отношении определенных заболеваний, в том числе и ССЗ, различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска развития и прогрессирования ССЗ относятся возраст, пол и генетическая предрасположенность, используемые для разработки систем стратификации риска развития сердечно-сосудистой патологии. Эти факторы риска не могут быть скорректированы, т.е. модифицированы, их только можно учитывать при определении степени риска развития заболеваний. Напротив, модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы могут подвергаться изменениям и подразделяются на поведенческие и биологические. К поведенческим факторам риска развития и прогрессирования ССЗ относятся курение, нездоровое питание, низкая физическая активность, избыточное потребление алкоголя, хроническое психоэмоциональное напряжение. В условиях урбанизации поведенческие факторы риска, способствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в жизни современного человека встречаются все более часто. Следует отметить, что при длительном воздействии поведенческих факторов риска на организм

человека происходит формирование уже и биологических факторов риска — АГ, дислипидемии, избыточной массы тела (ИЗМТ), ожирения, СД, и ХБП, являющихся значимыми для развития ССЗ. Оценка риска ССЗ с использованием прогностических моделей в общей популяции, особенно для первичной профилактики, внедрена в клиническую практику давно и уже подтвердила свою эффективность [11, 12], однако остается открытым вопрос, насколько хорошо эти модели работают у пациентов с ХБП [13]. Прогностические модели ССЗ, разработанные специально для пациентов с ХБП, существуют, но имеют плохую методологию и ограниченную клиническую применимость [13]. ХБП сама по себе является независимым фактором риска ССЗ и связана с повышенной распространенностью традиционных и нетрадиционных факторов риска кардиоваскулярной патологии. Результаты мета-анализа данных научных исследований, проведенного R. Majug и соавт. [14], подтверждают, что большинство традиционных факторов риска, связанных с атеросклерозом, создают риск в популяциях с ХБП. К ним относятся возраст, пол, курение, установленные ССЗ и СД, все они являются статистически значимыми факторами риска, которые включены в прогностические модели для общей популяции и/или являются установленными факторами риска. Следует отметить, что среди традиционных факторов риска АГ может быть как причиной, так и следствием ХБП, а дислипидемия также является еще одним важным фактором риска как ССЗ, так и ХБП.

Другие нетрадиционные факторы риска, которые могут быть кандидатами на включение в прогностическую модель ССЗ, включают факторы, такие как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), гиперфосфатемия, а также факторы, связанные как с гипертрофией миокарда левого желудочка, так и с атеросклерозом, включая патологические изменения концентраций кальция, паратиреоидного гормона, азота, мочевины, сывороточного альбумина, гемоглобина, фосфатов и уратов, помимо этого недоедание, эндотелиальную дисфункцию, воспаление и окислительный стресс. По данным K. Matsushita и соавт. [15], как рСКФ, так и альбуминурия независимо связаны с сердечно-сосудистыми исходами. Причем, по мнению E. Schiffrin и соавт. [16], даже микроальбуминурия без снижения почечной функции связана с двукратным или четырехкратным увеличением риска ССЗ. Среди лиц с терминальной стадией почечной недостаточности 50% всех смертей связаны с ССЗ, а риск развития и прогрессирования этих патологий в 10–20 раз выше, чем в общей популяции [16].

По мнению V. Menon и соавт. [17], при ХБП требуется уточнение того факта, что относительная роль атеросклероза в сердечно-сосудистых исходах уменьшается и заменяется уже выходящими на первый план «нетрадиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, то есть по мере прогрессирования дисфункции почек роль нетрадиционных факторов риска, связанных с развитием уремии, становится все более значимой. Этот момент, по мнению A. Covic и соавт. [18], может потребовать включения таких факторов риска, как концен-

трации кальция и фосфата, связанных с атеросклерозом и снижением податливости сосудов, в прогностические модели ССЗ, специфичных для ХБП.

При выявлении факторов риска, связанных с кардиомиопатией при ХБП важнейшими пунктами являются признаки эхокардиографической дисфункции левого желудочка или системного воспаления [19]. ГЛЖ тесно связана с возникновением сердечной недостаточности и, как известно, является независимым фактором риска смертности [19]. По данным S. Chen и соавт. [20], при ХБП ремоделирование миокарда и кровеносных сосудов приводит к ряду сердечно-сосудистых осложнений, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз, повышение жесткости артерий, кальцификация и последующее развитие ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярная и сердечно-сосудистая смерть и прогрессирование дисфункции почек вплоть до терминальной почечной недостаточности.

Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек. В настоящее время механизмы, лежащие в основе повышенного риска ССЗ при ХБП, остаются в центре внимания интенсивных исследований и могут быть связаны с комбинированными эффектами традиционных и специфичных для ХБП факторов риска. Рассмотрим эти механизмы и их вклад в развитие ССЗ у больных ХБП.

Воспаление, которое является новым нетрадиционным фактором риска и следствием снижения функции почек, по мнению S. Cottone и соавт., тесно связано с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с заболеванием почек [21]. Эпидемиологические и клинические исследования показали тесную связь между маркерами воспаления и риском сердечно-сосудистых событий. Воспалительные клетки, попадая в кровоток, вызывают повреждение тканей при прогрессировании сопутствующих заболеваний, в том числе ССЗ [21]. По мнению Y. Oishi и соавт., воспаление считается адаптивной реакцией, вызывающей системное повреждение, приводящее к развитию множественных патологий, в том числе ССЗ [22].

D. Silverstein и соавт. [23] утверждают, что у пациентов с ХБП традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как гиперлипидемия и АГ, связаны с воспалительным процессом. Кроме того, исследователи отмечают, что специфические сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с ХБП, такие как накопление уремических токсинов, способствуют воспалению и также связаны с ССЗ [23]. Хроническое системное и слабовыраженное воспаление, обычно наблюдаемое у пациентов с ХБП, представляет собой длительный и генерализованный процесс, который не проявляет признаков острого воспаления и опосредован умеренными уровнями цитокинов и медиаторов воспаления. Хроническое слабовыраженное воспаление можно определить путем измерения уровней в плазме таких маркеров, как С-реактивный белок (СРБ) [24] и цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α [25].

Эндотоксинемия также является одним из важнейших факторов, способствующих развитию и прогрессирова-

нию ССЗ у больных ХБП. Эндотоксинемия отмечается на стадиях ХБП, предшествующих диализу, что позволяет предположить, что этому процессу способствуют факторы, не связанные с диализом [26]. Эндотоксины, которые действуют как провоспалительные стимулы, связаны с эндотелиальной дисфункцией, одной из самых ранних стадий развития атеросклероза. Подчеркнуто, что нет данных, описывающих механизм попадания эндотоксинов из бактерий в кровотоки больных ХБП, хотя, по мнению А. Ramezani и D. Rai, среди прочих факторов способствовать попаданию бактериальных эндотоксинов в кровоток может нарушение здорового кишечного барьера [27], а два связанных с белком уремиических токсинов, индоксилсульфат и п-крезилсульфат, не удаляемые с помощью обычного диализа, вызывают воспаление и окислительный стресс, вызывая повреждение эндотелиальных клеток сосудов и способствуя прогрессированию почечной недостаточности и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями [28].

Окислительный стресс способен приводить к развитию и прогрессированию ССЗ у пациентов с ХБП за счет дисбаланса между образованием и выведением активных форм кислорода (АФК), что может способствовать смертности от всех причин в этой популяции пациентов. Однако связь между началом ХБП и окислительным стрессом остается дискуссионной, особенно в связке с процессами старения. Если считать, что старение само по себе является физиологическим процессом, следует указать, что оно связано с несколькими возрастными заболеваниями, такими как ССЗ и ХБП. По мнению Н. Sies [29], свободнорадикальная теория старения подразумевает, что возрастные заболевания провоцируются хроническим окислительным стрессом. Хотя точные механизмы, способствующие высокой распространенности воспаления при ХБП, не установлены. Окислительный стресс и воспаление являются взаимосвязанными процессами. Так, по мнению V. Cachafeiro и соавт. [30], АФК потенциально могут способствовать воспалению при снижении функции почек. Высокореактивные АФК могут изменять клеточные структуры и функциональные пути. По мнению S. Mihai и соавт. [31], запускается порочный круг, в котором воспалительные клетки, стимулированные повреждением клеток свободными радикалами, вызывают состояние окислительного стресса и усиливают окислительное повреждение. В дополнение к образованию и накоплению прооксидантных молекул у пациентов с ХБП, особенно находящихся на диализе, также может наблюдаться значительное подавление антиоксидантных и защитных механизмов. Это связано с несколькими факторами, такими как недоедание, диетические ограничения или потеря витаминов и микроэлементов, происходящими во время гемодиализа [32].

Старение как фактор риска развития ССЗ при ХБП. Среди теорий, предложенных в последние годы для объяснения высокой частоты ССЗ при ХБП, одна утверждает, что старение клеток периферической крови (известное как иммуносенесценция) [33] и клеток сосудов (известное как сосудистое старение) может быть вовлечено

в инициацию и сохранение сосудистых заболеваний — патология, рано проявляющаяся у пациентов с ХБП [34]. Биологическое старение с фундаментальными его механизмами, такими как клеточное старение, митохондриальная дисфункция, потеря протеостаза или изменение межклеточной коммуникации [35], также могут играть центральную роль в патогенезе ССЗ, связанных с ХБП [36]. В этом контексте исследования Р. Stenvinkel и Т. Larsson [37] показали, что ХБП способствует клеточному старению и ускоряет инволютивные изменения с помощью различных механизмов во внутренней среде, таких как нарушение окислительно-восстановительного состояния, окислительное повреждение, воспаление, токсичность и локальная передача сигналов, опосредованная факторами роста.

Таким образом, взаимодействие между окислительным стрессом, воспалением и старением, по мнению А. Purolo и соавт. [38], представляет собой фундаментальную триаду, способствующую развитию и прогрессированию ССЗ, связанных с ХБП.

Протеинурия является маркером почечной недостаточности и часто может быть обнаружена раньше, чем какое-либо осязаемое снижение СКФ. Помимо того, что протеинурия является маркером риска снижения почечной функции, в настоящее время, по мнению G. Currie и С. Delles [39], она широко признана независимым фактором риска ССЗ и смертности. Популяционные когортные исследования D. Wagner и соавт. показали, что многовариантный относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при протеинурии колеблется в пределах 1,2–2,9 [40]. Кроме того, риск ССЗ, по мнению Н. Hillege и соавт. [41], увеличивается даже при уровнях экскреции белка с мочой, которые не считаются патологическими, хотя не существует четкого порога, определяющего повышенный сердечно-сосудистый риск. При этом усиление альбуминурии, по мнению К. Wachtell и соавт. [42], связано с постепенным увеличением риска. Протеинурия также была связана с повышенным риском атеросклеротических явлений, поражающих периферические сосуды. Метаанализ исследований М. Lee и соавт. [43] с участием 48 000 пациентов показал, что при наличии микроальбуминурии риск инсульта в будущем на 90% выше, чем у людей с нормоальбуминурией. Влияние микроальбуминурии было наибольшим на частоту ишемического инсульта у лиц с предшествующим цереброваскулярным заболеванием и оказалось относительно умеренным среди больных сахарным диабетом. По мнению Т. Deckert и соавт. [44], экскреция белка с мочой отражает не только локализованное субклиническое заболевание почек, но и более генерализованную сосудистую эндотелиальную дисфункцию. М. Hellemons и соавт. обнаружили, что высокочувствительный тропонин Т (hs-TnT) как маркер сосудистого микроинсульта независимо предсказывает переходы патологического процесса в степень альбуминурии [44], а сама микроальбуминурия также сопровождается падением уровня адипонектина и повышением СРБ [45]. М. Yilmaz и соавт. [46] представили доказательства свя-

зи протеинурии с асимметричным диметиларгинином (АДМА), воспалительным биомаркером, который вызывает эндотелиальную дисфункцию за счет ингибирования продукции оксида азота. Наряду с воспалением и эндотелиальной дисфункцией тромбогенные факторы рассматриваются как потенциальные механизмы, лежащие в основе связи между протеинурией и ССЗ. В дополнение к фактору Виллебранда растворимая молекула адгезии сосудистых клеток, фибриноген и активатор тканевого плазминогена коррелируют с экскрецией альбумина с мочой [47]. Т. Nigano и соавт. [48] подчеркивают наличие высокой адгезивности тромбоцитов и агрегации эритроцитов, наблюдаемых у пациентов с сахарным диабетом с протеинурией, что может указывать на повышенный риск тромбоза.

Резистентность к инсулину, так же как и протеинурия, играет важную роль в процессе атерогенеза. Исследование L. Muckäen и соавт. [49] с участием 982 пациентов, не страдающих диабетом, показало, что субъекты с микроальбуминурией имели более низкую чувствительность к инсулину и более высокие уровни инсулина в плазме по сравнению с участниками с нормальной альбуминурией, что побудило авторов предположить, что резистентность к инсулину играет роль в повышенном сердечно-сосудистом риске, связанном с протеинурией. Авторами было показано, что гиперинсулинемия вызывает расширение почечных сосудов и увеличение СКФ у крыс, причем это локализованное повышение давления участвует в регуляции экскреции альбумина с мочой. Наряду с демонстрацией связи между резистентностью к инсулину и микроальбуминурией, S. Bianchi и соавт. [50] отметили, что у пациентов с эссенциальной гипертензией микроальбуминурия была связана с измененным профилем липидов и аномальным суточным профилем артериального давления, что позволяет говорить об изменении риска ССЗ у пациентов с АГ.

S. Pinto-Sietsma и соавт. [51] связали индекс массы тела с возникновением протеинурии. Причем авторы предположили, что распределение жира в организме имеет большое значение. По мнению J. Fort [52], при наличии метаболического синдрома риск возникновения протеинурии увеличивается параллельно с количеством компонентов синдрома инсулинорезистентности, проявляющихся у людей, независимо от возраста или пола.

Гиперфосфатемия также является одним из важнейших факторов сердечно-сосудистого риска при ХБП. По мере снижения функции почек уровни фосфатов в сыворотке повышаются и впоследствии вызывают развитие АГ, кальцификации сосудов, сердечных клапанов, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка и миокардиального фиброза по различным механизмам [53]. Гиперфосфатемия — прямой стимул к кальцификации сосудов, которая является одной из причин патологических сердечно-сосудистых событий, способствующих избыточной смертности от ХБП, и, по мнению Y. Takashi и S. Fukumoto [54], риск смерти от ССЗ у пациентов с ХБП стадии 3а–4 повышен в 2–3 раза, а наиболее частым нарушением является кальцификация сосудов (КА). Это

показывает важность контроля уровня фосфата в крови, а сам фосфат представляет собой многообещающую терапевтическую мишень для предотвращения кальцификации сосудов у пациентов с ХБП.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) как основа атеросклероза очевидна уже на ранней стадии патологического процесса при ХБП. Распространенность изменений эндотелия существенно возрастает по мере того, как заболевание прогрессирует до терминальной стадии болезни почек [55]. ЭД у пациентов с ХБП отражает многофакторное повреждение эндотелия в сочетании с нарушением репарации и регенерации эндотелия. Сниженная биодоступность оксида азота (NO), газообразной молекулы с сосудорасширяющими, противовоспалительными и антитромботическими свойствами, является отличительной чертой ЭД при ХБП [56]. NO играет фундаментальную роль в ЭД и ремоделировании артерий с помощью нескольких механизмов, включая ингибирование агрегации тромбоцитов и адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, отмену окисления холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и подавление гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток. Низкая биодоступность NO при ХБП зависит от нескольких механизмов, влияющих на экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы. Накопление эндогенных ингибиторов eNOS, воспаление и окислительный стресс, гиперфосфатемия, высокие уровни фактора роста фосфатурного гормона фибробластов-23 и низкие уровни активной формы витамина D (1,25-витамина D) и антивозрастного вазопротекторного фактора Klotho — все это влияет на биодоступность NO и имеет решающее значение для эндотелиальной дисфункции при ХБП [56]. ЭД как системный процесс распространяется на коронарное кровообращение, периферические артерии и сосудистую сеть почек. По мнению С. Zoccali [57], почечным выражением системного заболевания эндотелия сосудов является нефросклероз как наиболее распространенная форма ХБП.

Разработка прогностических моделей кардиоваскулярной патологии при почечной дисфункции должна оценивать традиционные и нетрадиционные факторы риска [58], а сами вопросы развития атеросклеротических и неатеросклеротических осложнений ССЗ, а также их профилактики в популяции пациентов с ХБП требуют проведения дальнейших исследований и должны оставаться приоритетом общественного здравоохранения, так как это позволит внести коррективы в проводимое лечение и улучшать прогноз у данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cardiovascular diseases. World Health Organization, 2020. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. Accessed: 20 Jan 2021.
2. Бунова С., Охотникова П., Скирденко Ю. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к

- снижению смертности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2953. [Bunova S., Okhotnikova P., Skirdenko Yu. et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: the search for new approaches to reduce mortality. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(4):2953. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2953
3. Hill N., Fatoba S., Oke J. et al. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
 4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;39(1):S1–S266.
 5. Zalups R., Diamond G. Mercuric chloride-induced nephrotoxicity in the rat following unilateral nephrectomy and compensatory renal growth. *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 1987;53(6):336–46. DOI: 10.1007/BF02890261
 6. Parikh N., Hwang S., Larson M. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(17):1884–91. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1884
 7. Coresh J., Astor B., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;41(1):1–12. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50007
 8. Go A., Chertow G., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
 9. Kerr M., Bray B., Medcalf J. et al. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(3):73–80.
 10. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M., Astor B. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5
 11. Hippisley-Cox J., Coupland C., Vinogradova Y. et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475–82. DOI: 10.1136/bmj.39609.449676.25
 12. Goff D.Jr., Lloyd-Jones D., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2935–2959. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.005
 13. Tangri N., Kitsios G., Inker L. et al. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2013;158(8):596–603. DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00004
 14. Major R., Cheng M., Grant R. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895
 15. Matsushita K., Coresh J., Sang Y. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:514–525. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6
 16. Schiffrin E., Lipman M., Mann J. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
 17. Menon V., Gul A., Sarnak M. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(4):1413–1418. PMID:16164615
 18. Covic A., Kothawala P., Bernal M. et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(5):1506–1523. PMID:19001560
 19. London G., Pannier B., Guerin A. et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12(12):2759–2767. DOI: 10.1681/ASN.V12122759
 20. Chen S., Huang J., Su H. et al. Prognostic cardiovascular markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:1388–1407. DOI: 10.1159/000492953
 21. Cottone S., Lorito M., Riccobene R. et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure. *J. Nephrol.* 2008;21(2):175–9. PMID: 18446711.
 22. Oishi Y., Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *NPJ Aging Mech. Dis.* 2016;2:16018. DOI: 10.1038/npjamd.2016.18
 23. Silverstein D. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24:1445–1452. DOI: 10.1007/s00467-008-1046-0
 24. Sproston N., Ashworth J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front. Immunol.* 2018;9:754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754
 25. Stenvinkel P., Larsson T. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62:339–351. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.051
 26. Wu L., Hsu K., Lee C. et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:938–947. DOI: 10.1093/ndt/gfq580
 27. Ramezani A., Raj D. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25:657–670. DOI: 10.1681/ASN.2013080905
 28. Sirich T., Meyer T., Gondouin B. et al. Protein-bound molecules: a large family with a bad character. *Semin. Nephrol.* 2014;34:106–117. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.004
 29. Sies H. Biochemistry of Oxidative Stress. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986;25:1058–1071. DOI: 10.1002/anie.198610581
 30. Cachofeiro V., de Goicochea M., Vinuesa S. et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2008;74:S4–S9. DOI: 10.1038/ki.2008.516
 31. Mihai S., Codrici E., Popescu I. et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease: prediction, Progression, and outcome. *J. Immunol. Res.* 2018:2180373. DOI: 10.1155/2018/2180373
 32. Liakopoulos V., Roumeliotis S., Zarogiannis S. et al. Oxidative stress in hemodialysis: causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin. Dial.* 2019;32:58–71. DOI: 10.1111/sdi.12745
 33. Merino A., Buendia P., Martin-Malo A. et al. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *J. Immunol.* 2011;186:1809–1815. DOI: 10.4049/jimmunol.1001866
 34. Carracedo J., Alique M., Ramirez-Carracedo R. et al. Endothelial extracellular vesicles produced by senescent cells: pathophysiological role in the cardiovascular disease associated with all types of diabetes mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2018;17:447–454. DOI: 10.2174/157016116666180820115726
 35. López-Otín C., Blasco M., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
 36. Shimizu I., Minamino T. Cellular senescence in cardiac diseases. *J. Cardiol.* 2019;74:313–319. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.05.002
 37. Stenvinkel P., Larsson T. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62:339–351. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.051
 38. Popolo A., Autore G., Pinto A., Marzocco S. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radic. Res.* 2013;47:346–356. DOI: 10.3109/10715762.2013.779373
 39. Currie G., Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *International journal of nephrology and renovascular disease.* 2013;7:13–24. DOI:10.2147/IJNRD.S40522
 40. Wagner D., Harris T., Madans J. Proteinuria as a biomarker: risk of subsequent morbidity and mortality. *Environ. Res.* 1994;66(2):160–72. DOI: 10.1006/enrs.1994.1052
 41. Hillege H., Janssen W., Bak A. et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J. Intern. Med.* 2001;249(6):519–26. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2001.00833.x
 42. Wachtell K., Ibsen H., Olsen M. et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(11):901–6. DOI: 10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00008
 43. Lee M., Saver J., Chang K. et al. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(11):2625–31. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581215
 44. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989;32(4):219–26. DOI: 10.1007/BF00285287
 45. Hellemons M., Lambers Heerspink H., Gansevoort R. et al. High-sensitivity troponin T predicts worsening of albuminuria in hyper-

- tension; results of a nested case-control study with confirmation in diabetes. *J. Hypertens.* 2013;31(4):805–12.
DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835eb5e8
46. Yilmaz M., Sonmez A., Saglam M. et al. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(2):388–95.
DOI: 10.1681/ASN.2007040461
47. Stehouwer C., Gall M., Twisk J. et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes.* 2002;51(4):1157–65.
DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1157
48. Hirano T., Kashiwazaki K., Moritomo Y. et al. Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1997;36(1):11–8.
DOI: 10.1016/s0168-8227(97)01384-3
49. Mykkänen L., Zaccaro D., Wagenknecht L. et al. Microalbuminuria is associated with essential hypertension and microalbuminuria: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 1998;47(5):793–800.
DOI: 10.2337/diabetes.47.5.793
50. Bianchi S., Bigazzi R., Valtriani C. et al. Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension.* 1994;23(6 Pt 1):681–7. DOI: 10.1161/01.hyp.23.6.681
51. Pinto-Sietsma S., Navis G., Janssen W. et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;41(4):733–41.
DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00020-9
52. Fort J. Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int. Suppl.* 2005;(99):S25–9. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09906.x
53. Zhou C., Shi Z., Ouyang N., Ruan X. Hyperphosphatemia and Cardiovascular Disease. *Front Cell Dev. Biol.* 2021;9:644363.
DOI: 10.3389/fcell.2021.644363
54. Takashi Y., Fukumoto S. Fibroblast growth factor receptor as a potential candidate for phosphate sensing. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2020;29(4):446–452. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000618
55. Yilmaz M., Saglam M., Caglar K. et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;47:42–50.
DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.09.029
56. Vanhoutte P., Zhao Y., Xu A., Leung S. Thirty Years of Saying NO: Sources, Fate, Actions, and Misfortunes of the Endothelium-Derived Vasodilator Mediator. *Circ. Res.* 2016;119:375–396.
DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306531
57. Zoccali C. Endothelial dysfunction and the kidney: Emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17:561–563.
DOI: 10.1681/ASN.2005121344
58. Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В., Филиппова А.А., Пасечник А.И. Биомаркеры поражения сердца и сосудов в рамках минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, возможности коррекции. *Клиническая медицина.* 2021;99(4):245–258. [Milovanova L.Yu., Beketov V.D., Milovanova S.Yu., Taranova M.V., Filippova A.A., Pasechnik A.I. Biomarkers of damage to the heart and blood vessels in the framework of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, the possibility of correction. *Clinical medicine.* 2021;99(4):245–258. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-4-245-258

Поступила 29.07.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Сабиров Ибрагим Самижонович (Sabirov Ibrahim S.) — д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 медицинского факультета КРСУ им. Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>

Муркамиллова Жамила Абдилалимовна (Murkamilova Jamila A.) — заочный аспирант кафедры терапии №2 медицинского факультета КРСУ им. Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>

Сабирова Азиза Ибрагимовна (Sabirova Aziza I.) — канд. мед. наук, и.о. доцента кафедры хирургической стоматологии КРСУ им. Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0000-0001-8055-6233>

Муркамиллов Илхом Торобекович (Murkamilov Ilkhom T.) — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии КГМА 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, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

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>

Брюсов П.Г.^{1,3}, Лищук А.Н.², Потапов В.А.¹

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СТЕРНОМЕДИАСТИНИТА

¹Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, 107392, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, 143420, Красногорск, Россия

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105094, Москва, Россия

В обзорной статье изложена эволюция хирургических и медикаментозных методов лечения относительно новой нозологической формы — послеоперационного стерномедиастинита, возникшего на фоне бурного развития кардиохирургии. Показана эффективность комбинирования хирургического подхода с сочетанным применением вакуум-терапии и бактериофагов в очищении постстернотомной раны, а также комбинации антибиотиков и бактериофагов в борьбе с антибиотикорезистентной патогенной флорой гнойно-септического процесса в переднем средостении. Собственный материал включал лечение 88 пациентов с глубокой стеральной инфекцией. Предложенная авторами методика позволила сократить сроки лечения больных и снизить госпитальную летальность до 5%.

Ключевые слова: послеоперационный стерномедиастинит; глубокая стеральная инфекция; хирургическая обработка; вакуум-терапия; бактериофаги; биопленки.

Для цитирования: Брюсов П.Г., Лищук А.Н., Потапов В.А. Развитие концепции комплексного лечения послеоперационного стерномедиастинита. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):439–446.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-439-446>

Для корреспонденции: Потапов Вячеслав Александрович — e-mail: slava_potapdoc@mail.ru

Bryusov P.G.^{1,3}, Lishchuk A.N.², Potapov V.A.¹

DEVELOPMENT OF THE CONCEPT OF COMPLEX TREATMENT POSTOPERATIVE STERNOMEDIASTINITIS

¹Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy in Moscow, 107392, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, 143420, Krasnogorsk, Russia

³The Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, 105094, Moscow, Russia

The review describes the evolution of surgical and medical methods of treatment regarding a new nosological form - postoperative sternomediastinitis, which develops against the background of cardiac surgery tremendous upgrowth. The effectiveness of integration a surgical approach with the combined use of vacuum therapy and bacteriophages in the cleansing of the poststernotomy wound, as well as antibiotics and bacteriophages combination in order to control antibiotic-resistant pathogenic flora of the purulent-septic process in the anterior mediastinum, has been shown. Our own material included the treatment of 88 patients with deep sternal infection. The method proposed by the authors made it possible to reduce the duration of treatment and hospital mortality to 5%.

Key words: postoperative sternomediastinitis; deep sternal infection; surgical treatment; vacuum therapy; bacteriophages; biofilms.

For citation: Bryusov P.G., Lishchuk A.N., Potapov V.A. Development of the concept of complex treatment postoperative sternomediastinitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):439–446. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-439-446>

For correspondence: Vyacheslav A. Potapov – e-mail: slava_potapdoc@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

В истории развития кардиохирургии и торакальной хирургии важное место занимала разработка хирургического доступа к сердцу и магистральным сосудам средостения, среди которых «золотым стандартом» была признана продольная тотальная стернотомия [1, 2]. Этот необычный для хирургии доступ с рассечением костной структуры грудины несет в себе опасности в послеоперационном периоде, обусловленные малейшими нарушениями в стабильности соединяемых проволочными

швами фрагментов грудины, что создает условия для развития в ране активного воспалительного процесса. Так в медицине появилась новая нозологическая форма — послеоперационный стерномедиастинит (ПСМ), который представляет собой инфекционное осложнение с остеомиелитом грудины и реберных хрящей, передним медиастинитом с вовлечением (или без такового) поверхностных мягких тканей [3]. ПСМ является полиэтиологическим заболеванием, в возникновении которого уста-

новлено более 20 факторов риска и рекомендованы соответствующие строгие меры профилактики [4]. Лечение ПСМ базируется на хирургических принципах, но ключевая роль принадлежит терапевтическим методам, направленным на радикальное устранение инфекционного возбудителя.

В течение многих лет частота развития ПСМ остается примерно на одном уровне от 1 до 4% и сопровождается высокой летальностью, которая варьирует от 9 до 47% [5–7]. Трудности в лечении ПСМ вызваны ростом антибиотикорезистентности ведущих возбудителей хирургической инфекции, их способностью формировать на стенках раны, металлофиксаторах грудины и электродах биопленки с микробными ассоциациями, что приводит к неэффективности системной антибактериальной терапии. Популяция в биопленках разнообразна и включает клетки на разных стадиях роста, а также устойчивые к противомикробным препаратам и персистирующие клетки, способные выживать после антимикробного лечения вследствие пониженного метаболизма с отсутствием синтеза белка, а также снижать уровень АТФ, оставаясь в спящем состоянии во время лечения [8]. В условиях прогресса современной кардиохирургии немаловажную роль в увеличении частоты гнойных осложнений играет возросшее количество больных повышенного риска: возрастных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек.

Обсуждение вопросов комплексного применения всех методов лечения ПСМ начинается с оценки роли активной хирургической тактики, заключающейся в купировании гнойно-воспалительного процесса в грудной стенке и переднем средостении путем хирургической обработки для формирования благоприятных условий последующего закрытия раны.

Эволюция хирургической тактики у больных с послеоперационным стерномедиастинитом

За 50-летнюю историю хирургическая тактика лечения больных с подобными осложнениями претерпела значительные изменения. В конце 1970-х и начале 1980-х гг. проводилось открытое лечение инфекционных осложнений стернотомной раны, которое включало в себя широкое раскрытие грудины, применение обильных промываний раны растворами антисептиков или антибиотиков, тампонирование и перевязки. Рана впоследствии закрывалась за счет медленной грануляции от дна, в связи с чем процессы ее заживления длились 40–60 сут и более. Данная методика была эффективна лишь у небольшого количества пациентов, но ввиду отсутствия альтернативы являлась в то время общепринятой. Негативными сторонами открытого лечения являлись нестабильность грудной клетки с необходимостью продолженной механической вентиляции легких, что способствовало развитию пневмонии, тромбоэмболических осложнений, мышечной дистрофии, декомпенсации хронических заболеваний и сопровождалось высоким уровнем смертности, достигавшим 45% [9].

В дальнейшем открытое ведение ПСМ сменилось закрытыми методами. Еще в 1963 г. Н. Shumacker и I. Mandelbaum [10] предложили в качестве основной стратегии лечения раннюю хирургическую обработку раны, установку проточно-промывной системы и первичное закрытие раны. Преимущества закрытого метода заключались в том, что хирургическое лечение проводилось в один этап и отсутствовало существенное влияние на дыхательную функцию (восстанавливалась стабильность грудной клетки), уменьшался риск реинфицирования раны, снижалась эмоциональная нагрузка на больного. При закрытом ведении особенно важным являлось адекватное дренирование с активной аспирацией путем установки проточно-промывной системы или дренажей Редона [11, 12]. Впервые аппаратную проточную активную аспирацию в нашей стране внедрил Н.Н. Каншин в 1974 г. [13], что позволило добиться серьезного улучшения результатов лечения пациентов с гнойными медиастинитами. Позже появились различные варианты программированной региональной перфузии [2]. Однако закрытый одноэтапный метод тоже имел ряд недостатков: трудности при определении границ воспалительного процесса, не всегда адекватное дренирование средостения [14]. Имелись данные о том, что применение закрытого метода могло приводить к хронизации инфекционного процесса в 20–40% случаев [15]. При использовании ирригационно-аспирационного дренирования считалось, что в окрестностях этих «ирригационных маршрутов» создаются «мертвые зоны», которые не омываются даже спустя несколько циклов, и таким образом могут сохраняться в виде септических островков [16].

В нашей стране двухэтапная тактика, предусматривавшая купирование гнойного воспаления с последующим отсроченным восстановительным этапом, стала «золотым стандартом» в лечении больных с ПСМ [5, 17–19]. Данный подход способствовал выполнению безотлагательной ревизии и хирургической обработки постстернотомной раны в совокупности с рациональной антибиотикотерапией и методиками локального воздействия на раневую процесс. Все это позволяло проводить патогенетически обоснованное лечение больных с ПСМ и создавать «управляемую» раневую среду, направленную на очищение, деконтаминацию и подготовку раны к дальнейшему закрытию.

Но за последнее десятилетие наметилась тенденция к дальнейшему совершенствованию хирургической тактики, что объясняется расширением показаний к кардиохирургическим вмешательствам среди возрастных и полиморбидных пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском [17, 20].

Выделенный так называемый третий тип хирургической тактики лечения ПСМ оправдан как реальный способ избежать жизнеугрожающих осложнений у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском, предотвратить декомпенсацию их общего состояния. Методика характеризовалась борьбой со стерильной инфекцией с включением дополнительного третьего этапа: на первом выполнялась санация с частичным уда-

лением контаминированных фиксирующих элементов грудины с сохранением ее стабильности, на втором проводилась интенсивная антибактериальная терапия и локальное лечение раны, а на третьем — устранение проволочных швов или фиксаторов вместе с очагом остеомиелита грудины в случае его формирования в их проекции или закрытие раны местными тканями при купировании инфекционного процесса. Сформировавшаяся в течение 4–6 нед. свищевая форма остеомиелита грудины или ребер устраняется при повторной санации, но с меньшими рисками развития жизнеугрожающих осложнений. После стабилизации грудины ввиду частичного или полного сращения ее фрагментов выполняется иссечение лигатурных свищей, некрэксеквестрэктомия пораженных фрагментов грудины и удаление инфицированных стальных лигатур, завершающееся ушиванием раны через все слои с оставлением двухпросветного дренажа по Редону для ирригации подлобкового пространства растворами антисептиков и активной аспирации на 3–5-е сутки.

Таким образом, трехэтапный (или многоэтапный) подход — это осознанное увеличение количества санаций и длительности лечения для достижения положительного клинического эффекта наиболее щадящим способом с минимальным воздействием на гомеостаз организма коморбидного пациента. Полагаем, что многоэтапная тактика лечения стерномедиастинита эффективна в случае отсутствия целесообразности выполнения радикальной остеонекрэктомии с удалением инфицированных стальных лигатур из-за тяжелого общего состояния больных. При поражении грудной стенки гнойно-воспалительным процессом завышенный одномоментный расширенный объем резекции (например, экстирпация инфицированной грудины) может быть губителен и создает серьезные проблемы в последующем лечении и реабилитации больного: развитие дыхательной недостаточности на фоне патологического смещения органов средостения, нарастание полиорганной недостаточности на фоне тяжелого общего состояния.

Однако сегодня является очевидным, что один только хирургический подход в лечении ПСМ не может быть успешным без использования комплекса антибактериальных и иммуномодулирующих методов лечения.

Совершенствование методов борьбы с глубокой стеральной инфекцией

Накопленный за последние десятилетия опыт клинических и экспериментальных исследований воздействия локального отрицательного давления на раневую процесс выявил ряд преимуществ вакуум-терапии ПСМ в сравнении с методикой открытого ведения раны с применением мажевых повязок или закрытым дренированием переднего средостения [17, 21, 22]. В западных странах применение методики локального отрицательного давления при развитии стеральной инфекции рассматривается как лечение первой линии [23, 24].

Данный метод объединил преимущества открытого и закрытого лечения ран. В 1997 г. M.J. Morykwas и L.C. Argenta [25] внедрили в клиническую практику

вакуум-ассистированные повязки с использованием портативных медицинских насосов, закрепив коммерческое название разработанной методики — VAC (vacuum assisted closure) терапия. В англоязычных публикациях также распространена аббревиатура NPWT (negative pressure wound treatment) — лечение раны отрицательным давлением. Воздействие локального отрицательного давления улучшает течение всех стадий раневого процесса: уменьшает отек, способствует усилению местного кровообращения, сокращает уровень микробной обсемененности раны, способствует уменьшению раневой полости, снижает выраженность раневой экссудации, осуществляя поддержание влажной среды, необходимой для нормального заживления раны. Все эти факторы способствуют увеличению интенсивности клеточной пролиферации, усиливают синтез в ране основного вещества соединительной ткани и протеинов [21, 26, 27].

В 2008 г. Всемирной организацией по изучению заживления ран и Международной группой экспертов были сформулированы и опубликованы рекомендации по применению VAC-терапии [28]. Высокую эффективность использования вакуум-ассистированных повязок в лечении гнойно-септических осложнений после стернотомии отмечают многие авторы: описано сокращение сроков заживления ран и длительности госпитализации, уменьшение летальности, ускорение реабилитации пациентов и повышение их качества жизни. Вакуум-терапия при лечении стеральной раневой инфекции позволяет в два раза сократить время до реконструктивного этапа и может быть использована как и переходный, и окончательный метод лечения ПСМ [29, 30]. Вместе с тем, несмотря на доказанную эффективность, в ряде случаев длительное применение VAC-систем сопровождается значительным сдвигом в бактериальных видах и может приводить вместо снижения обсемененности к росту некоторых из штаммов, например, золотистого стафилококка или синегнойной палочки [31, 32].

Все большее влияние на клинический исход оказывает распространение антибиотикорезистентности у возбудителей хирургической инфекции [33, 34]. На фоне тяжелого течения глубокой стеральной инфекции нередко возникают проблемы в адекватном подборе антибиотиков для эффективного подавления микробной инвазии. Так, антибактериальная терапия отличается длительным применением высоких доз препаратов в связи с труднодостижимой минимально подавляющей концентрацией в очаге инфекции (при остеомиелите грудины и ребер) и персистенцией метициллинрезистентных возбудителей в составе биопленки [8, 35]. Риск осложнений от назначения максимальных дозировок антибиотиков у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией очень высок и способен привести к декомпенсации коморбидной патологии с развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом [36].

Учитывая вышеизложенное, в хирургической практике, как во времена Н.Н. Бурденко, возрастает актуальность применения бактериофагов, широко распространенных в природе вирусов (пожирателей бактерий),

способных проникать в микробные клетки и вызывать во многих случаях их гибель [37]. Препараты фагов представлены стерильным фильтратом бактериальных фаголизатов, обладающих доказанной способностью повышать эффективность лечения инфекционных осложнений после хирургических вмешательств. В лечении хирургической инфекции предпочтительным является применение поливалентных пиобактериофагов, или «фаговых коктейлей», с широким охватом патогенных штаммов за счет смешивания стерильных фильтратов нескольких узкоспецифичных фагов [38]. В лечении гнойных ран хорошо зарекомендовал себя препарат Секстафаг (производство АО «НПО «Микроген»), направленный против стафилококков, стрептококков, патогенных кишечных бактерий, синегнойной палочки, протей, клебсиелл [39, 40]. Лечение биопленочных инфекций с помощью «фаговых коктейлей» приводит к уменьшению бактериальной биомассы в уже сформированных биопленках, в других случаях — к предотвращению образования этих биопленок [41, 42]. Важно подчеркнуть, что применение поливалентного пиобактериофага не исключает использования других антибактериальных и противовоспалительных препаратов. Комбинирование фагов с антибиотиками или антисептиками достаточно детально изучено в работах с использованием как планктонных культур бактерий, так и биопленок [43, 44]. Повышенная антибактериальная активность таких комбинаций по сравнению с использованием лишь одного фага, одного антибиотика или антисептика достигается за счет эффекта синергизма, приводящего к быстрому удалению патогенных микроорганизмов при использовании сублетальных концентраций антибиотиков и фага, часто с увеличением вирулентности фагов [45, 46].

Отсутствие противопоказаний и осложнений при использовании в клинической практике, возможность их применения в сочетании с антибиотиками, активность в отношении антибиотикорезистентных штаммов и адаптация к современным возбудителям — все это позволяет оценить препараты бактериофагов как высокоэффективное и перспективное средство терапии гнойно-септических инфекций, таких как послеоперационный стерномедиастинит. Однако мы не нашли в литературе упоминаний ни о монокомпонентном, ни о сочетанном применении фаготерапии в рамках лечения стеральной раневой инфекции после кардиохирургических операций, поэтому представим собственный опыт дополненного комплексного лечения ПСМ.

Собственный материал и методы

В ходе исследования нами проведен анализ обследования и лечения 88 пациентов с ПСМ в центрах сердечно-сосудистой хирургии и отделений гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» и ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» с 2010 по 2019 г. Число больных с глубокой стеральной раневой инфекцией составило 0,9% от общего числа прооперированных кардиохирургических больных за данный период. Основным видом кардиохирургических вмешательств у 91% больных

были шунтирующие операции (аорто- или маммаро-коронарное шунтирование). Протезирование митрального или аортального клапанов сердца перенесли 7 больных.

Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу (группа сравнения) вошло 48 человек, лечившихся по стандартной двухэтапной методике или «традиционной» одноэтапной тактике, применявшейся преимущественно в ранние годы изучения данной проблемы. В первом случае санационный этап завершался использованием мажевых повязок, а во втором — закрытым ирригационно-аспирационным дренированием по методу Н.В. Shumacker и соавт. (1963) и Н.Н. Каншина и соавт. (1983) после одномоментной пластической реконструкции. Другим пациентам, вошедшим в основные группы, постстернотомную рану оставляли открытой, чтобы проводить местное лечение с помощью только вакуум-терапии (2-я группа, $n = 20$) или комбинировать вакуум-терапию с локальным орошением раны бактериофагами и их пероральным введением (3-я группа, $n = 20$).

Проблемы лечения ПСМ наглядно отображаются при использовании классификации операционно-анестезиологического риска (ASA). Подавляющая часть пациентов во всех группах относилась к 3-му и 4-му классам (85,2%) и характеризовалась наличием тяжелых компенсированных или декомпенсированных сопутствующих заболеваний с постоянной угрозой для их жизни. В работе мы также использовали классификацию осложненных постстернотомных ран по R.M. Oakley и J.E. Wright (1996). Больных относили к одному из 5 типов с учетом сроков манифестации ПСМ, наличия факторов риска и неэффективных попыток хирургического лечения. В соответствии с данной классификацией у пациентов из группы с общепринятой тактикой лечения в большинстве наблюдений выявлялся 4-й тип осложнения, который характеризовался рецидивами и неоднократными попытками оперативного лечения в анамнезе. В основных группах больных преобладал ПСМ 3-го типа: 50% — во 2-й группе, 65% — в 3-й, отличавшийся наличием у больных одной или несколькихотягающих сопутствующих патологий.

Вакуум-терапия являлась локальным методом воздействия на рану в основных группах и осуществлялась с помощью портативных приборов, способных поддерживать локальное отрицательное давление у поверхности раны не менее 12 ч с давлением в пределах от -80 до -120 мм рт. ст. Средний срок лечения по данной методике составил $12,1 \pm 8,4$ сут, а количество сеансов вакуум-терапии варьировало от 2 до 7 при разной тяжести протекания ПСМ. Комплексный метод в 3-й группе больных помимо наложения на постстернотомную рану вакуум-ассистированных повязок включал местное и пероральное применение пиогенного поливалентного бактериофага Секстафаг (производство АО «НПО «Микроген»). Предварительно определяли фагочувствительность бактериального возбудителя ПСМ к данному препарату, которую выявили у 73,9% полученных штаммов. В случае отсутствия выделенного микробного агента в спектре действия Секстафага или резистентности ми-

кроорганизмов к входящим в состав препарата бактериофагам определяли их чувствительность к специфическим фагам.

Исходная микробиологическая картина постстернотомных ран отличалась преобладанием монокультур грамположительных микроорганизмов (у 77% больных), представленных в 93% случаев группой стафилококков с выраженным преобладанием золотистого и эпидермального стафилококков. Структура выявленной в посевах микрофлоры с учетом деления на исследуемые группы существенно не различалась, за исключением увеличения доли MRSA-штаммов *St. aureus* до 20 и 25% во 2-й и 3-й группах соответственно. Отмечен тот факт, что из 104 штаммов, выделенных у больных с ПСМ, 56,7% характеризовались полирезистентностью, 7 штаммов сохранили чувствительность только к одному или двум антибиотикам и были расценены как чрезвычайно резистентные. Это граммотрицательные возбудители *P. aeruginosae*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и грамположительный *St. aureus* (MRSA).

На фоне проводимого лечения частота отрицательных посевов в 3-й группе на 10-е сутки составила 80% и оказалась в 5,5 раза выше ($p = 0,012$), чем в первой группе, и в 1,7 раза выше, чем в группе больных с использованием только вакуум-терапии ($p > 0,05$). Комплексный метод применения вакуум-терапии и бактериофагов позволил сократить микробную обсемененность ран уже на 6-е сутки ($p < 0,05$). Изначальный средний уровень контаминации тканей ран превышал критические значения бактериального загрязнения 10^5 – 10^6 КОЕ/г во всех исследуемых группах, за исключением отрицательных посевов, и варьировал от 10^6 до 10^{11} КОЕ/г. Концентрация всех возбудителей перед пластическим этапом не превышала 10^2 КОЕ/г.

Анализ непосредственных результатов лечения больных с ПСМ показал, что наименьшая частота рецидивов в рамках госпитализации отмечена в 3-й группе больных, где она составила 10% случаев. Данный показатель оказался на 29,6% ниже такового в 1-й группе ($p_{1,3} < 0,05$) и на 10% ниже, чем во 2-й группе ($p_{2,3} = 0,05$). Использование VAC-систем позволило снизить длительность госпитализации в основных группах в среднем на 9,6 сут ($p < 0,05$).

Общая внутриспитальная летальность у кардиохирургических больных с ПСМ составила 9,1%, при этом наименьший показатель (5%) оказался в группе с комплексным применением вакуум-терапии и бактериофагов ($p = 0,05$). В подавляющем большинстве случаев (в 87,5%) летальные исходы были связаны с развитием септического шока и полиорганной недостаточности, что свидетельствует о необходимости максимально раннего начала хирургического лечения при выявлении стерномедиастинита. Исходный статус всех погибших пациентов соответствовал 3-му и 4-му классам по шкале ASA, 3-му и 4-му типам ПСМ по классификации R.M. El Oackley и J.E. Wright.

При достижении необходимого результата в рамках клиничко-лабораторной, морфологической, микробиоло-

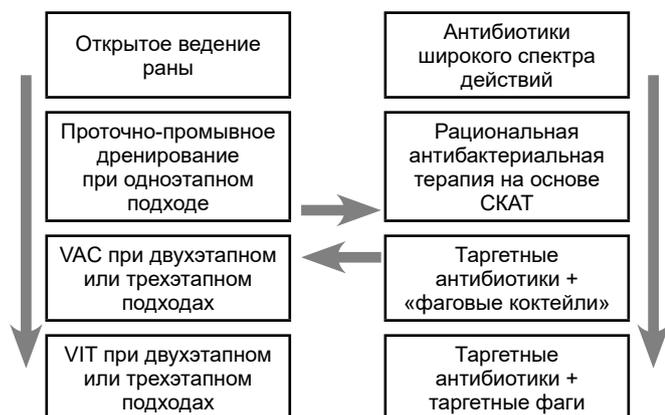
гической картин и общего состояния больного следующим этапом выполняли реконструктивную операцию: реостеосинтез грудины (при нестабильности и диастазе) с пластикой местными тканями. Ретроспективно преобладало соединение грудины проволочными швами, но с 2015 г. стали активно использовать никелид-титановые скобы и крепления по типу «хомут» (ZipFix), которые стали активно поступать в страну и демонстрировали самую высокую эффективность фиксации. Последующая пластика дефекта передней грудной стенки с помощью больших грудных мышц являлась ведущим способом закрытия постстернотомных ран, составив 56,2% среди больных из группы с общепринятыми подходами, по 70 и 80% — во 2-й и 3-й группах, при этом пластический резерв местных тканей в основных группах оказался достаточным у всех пациентов.

Таким образом, в условиях борьбы с полирезистентной микрофлорой на фоне вторичной иммуносупрессии, тяжелой сопутствующей патологии у кардиохирургических больных со стерномедиастинитом усовершенствованная комплексная методика эффективно и органично дополняет существующий алгоритм лечения глубокой стеральной инфекции. Однако резерв повышения эффективности лечения этого грозного осложнения далеко не исчерпан.

Перспективы дальнейшего развития комплексного подхода в лечении ПСМ

Существенно может расширить возможности использования бактериофагов их комплексное применение с вакуум-инстилляционной терапией (vacuum instillation therapy, VIT), которая совмещает технологию попеременного создания в ране локального отрицательного давления с ирригацией раневой полости путем подачи в автоматическом режиме лекарственного раствора без снятия повязки [47, 48]. Терапевтический эффект достигается в случае работы системы в трех разграниченных фазах: вакуума, подачи раствора и его экспозиции. Благодаря этому раствор равномерно распределяется и не покидает раневую полость раньше заданного времени. На основании изученной литературы мы предположили, что создаваемая локальным отрицательным давлением нейтральная или слабощелочная микросреда является наиболее комфортной для резорбции фагов и проникновения в клетки бактериальных возбудителей. Данные условия проявляются при орошении стенок раны в момент замены VAC-системы на новую, после осуществления которой создаются условия для экспозиции фагов. При этом VIT-система способна данный процесс автоматизировать.

Только при достижении необходимого результата в рамках клиничко-лабораторной, морфологической, микробиологической картин и общего состояния больного можно приступать к реконструктивному этапу. Концентрация микрофлоры перед пластическим этапом не должна превышать 10^2 КОЕ/г, что отражено в клинических рекомендациях по лечению ПСМ [5]. Именно гарантированная подготовленность раны к закрытию яв-



Эволюция подходов к элиминации стеральной инфекции

ляется «основополагающим залогом успеха». Без этого хирурги с самыми совершенными реконструктивными операциями терпят фиаско.

На примере эволюции подходов к элиминации стеральной инфекции можно оценить динамичность развития и накопления положительного клинического опыта лечения ПСМ при сохранении тесной взаимосвязи представленных направлений между собой (см. рисунок).

В 1975 г. знаменитый советский хирург Виктор Иванович Стручков сказал: «По существу история хирургии — это история учения о ране, в котором, как в зеркале, отражается уровень развития медицины и биологии» [49]. Эти слова чрезвычайно актуально звучат и сейчас, в условиях, когда многие признанные и общепринятые способы лечения часто оказываются малоэффективными и возникает необходимость в их усовершенствовании, разработке новых методов и средств с использованием последних научно-технических достижений.

Заключение

Полагаем, что проведение дальнейших исследований комплексного применения локального отрицательного давления и бактериофагов в лечении инфицированных постстернотомных ран является перспективным. Появление модернизированных приборов с возможностью инстилляционной вакуум-терапии расширяет возможности данной концепции. Целесообразно продолжить изучение эффективности и безопасности «многоэтапного» подхода на фоне применения новых методик при комплексном лечении больных пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией. Поиск баланса между расширением показаний к временному сохранению инфицированных фиксаторов грудины на фоне антимикробной терапии, усиленной бактериофагами, и радикальной санацией стерномедиастинита будет способствовать выработке оптимальной тактики лечения и дальнейшему повышению выживаемости таких больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. [Belov Y.V. Guide to Vascular Surgery with Atlas of Operative Techniques. Moscow: Medical information agency. 2011. (In Russian)].
2. Вишневецкий А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. Хирургия грудной стенки. М.: Видар. 2005. [Vishnevskij A.A., Rudakov S.S., Milanov N.O. Chest Wall Surgery. Moscow: Vidar. 2005. (In Russian)].
3. El Oakley R.M., Wright J. Post-operative mediastinitis: classification and management. *Ann. Thorac. Surg.* 1996;61:1030–6. DOI: 10.1016/0003-4975(95)01035-1
4. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Фогг П.Р. и др. Прогнозирование вероятности развития стеральной инфекции у кардиохирургических пациентов. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2018;177(1):11–15. [Khubulava G.G., Shikhverdiyev N.N., Fogg P.R., et al. Predicting the probability of the sternal wound infection in patients undergoing cardiac surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2018;177(1):11–15. (In Russian)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-11-15
5. Порханов В.А., Кубышкин В.А., Паршин В.Д. и др. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и ребер. Краснодар, Москва, 2014:26 с. [Электронный ресурс]. [Porkhanov V.A., Kubyskin V.A., Parshin V.D. et al. Clinical recommendations for surgical treatment of patients with postoperative mediastinitis and osteomyelitis of the sternum and ribs. Krasnodar, Moscow, 2014:26. (In Russian)]. [Electronic resource] URL: <https://www.mzur.ru/upload/iblock/a43/Sternomediastinit.docx>
6. Morgante A., Romeo F. Deep sternal wound infections: a severe complication after cardiac surgery. *G. Chir.* 2017;38(1):33–36. DOI: 10.11138/gchir/2017.38.1.033
7. Bonacchi M., Piffri E., Bugetti M. et al. Deep sternal infections after in situ bilateral internal thoracic artery grafting for left ventricular myocardial revascularization: predictors and influence on 20-year outcomes. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(9):5208–5221. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.30
8. Pinto A.M., Cerqueira M.A., Banobre-Lopes M. et al. Bacteriophages for chronic wound treatment: from traditional to novel delivery systems. *Viruses.* 2020;12(2):235. DOI: 10.3390/v12020235. [Electronic resource]. URL: <https://www.mdpi.com/journal/viruses>
9. Sarr M.G., Gott V.L., Townsend T.R. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1984;38(4):415–423. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)62300-4
10. Shumacker H.B., Mandelbaum Jr. I. Continuous antibiotic irrigation in the treatment of infection. *Arch. Surg.* 1963;86:384–387. DOI: 10.1001/archsurg.1963.01310090034006
11. Слесаренко С.С., Агапов В.В., Прелатов В.А. Медиастинит. Москва: Медпрактика, 2005:200. [Slesarenko S.S., Agapov V.V., Prelatov V.A. Mediastinitis. Moscow: Medical practice, 2005:200. (In Russian)].
12. Vos R.J., Van Putte B.P., Sonker U. et al. Primary closure using Redon drains for the treatment of post-sternotomy mediastinitis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014;18(1):33–37. DOI: 10.1093/icvts/ivt385
13. Каншин Н.Н., Максимов Ю.М., Валенко А.В. Постоянная аспирация в профилактике нагноения послеоперационных ран. *Вестн. хир.* 1983; 7:15–18. [Kanshin N.N., Maksimov Yu.M., Valenko A.V. Constant aspiration in the prevention of suppuration of postoperative wounds. *Bulletin of Surgery.* 1983;7:15–18. (In Russian)].
14. Cohen M., Yaniv Y., Weiss J. et al. Median sternotomy wound complication: the effect of reconstruction on lung function. *Ann. Plast. Surg.* 1997;39(1):36–43. DOI: 10.1097/0000637-199707000-00006
15. Song D.H., Lohman R.F., Renucci J.D. et al. Primary sternal plating in high-risk patients mediastinitis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004;26(2):67–72. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.04.038
16. Apelqvist J., Willy C., Fagerdahl A.M. et al. Negative pressure wound therapy – overview, challenges and perspectives. *J. Wound Care.* 2017;26:3, Suppl. 3,S1–S113. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.Sup3.S1
17. Митиш В.А., Усу-Вуйю О.Ю., Пасхалова Ю.С. и др. Опыт хирургического лечения хронического послеоперационного остеомиелита грудины и ребер после минивазивной реваскуляризации миокарда. Раны и раневые инфекции. *Журнал им. проф.*

- Б.М. Костюченка. 2015;(2):46–58. [Mitish V.A., Usu-Vuyyu O.Yu., Paskhalova YU.S. et al. Experience in surgically treating chronic postoperative osteomyelitis of the sternum and ribs after minimally invasive myocardial revascularization. *Wounds and wound infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok journal.* 2015;(2):46–58. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-2-46-55
18. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Суворов В.В. Интраоперационное местное применение антибиотиков для профилактики стеральной инфекции в кардиохирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017;21(1):69–72. [Shikhverdiyev N.N., Khubulava G.G., Marchenko S.P., Suvorov V.V. Intraoperative local administration of antibiotics for prevention of sternal wound infection in cardiac surgery. *Circulation pathology and cardiac surgery.* 2017;21(1):69–72. (In Russian)].
19. Фургал А.А., Мурагов Р.М., Щава С.П. и др. Сравнительная оценка постоянного и переменного режима вакуум-терапии в лечении послеоперационных стерномедиастинитов у кардиохирургических пациентов. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского.* 2019;7(2):71–78. [Furgal A.A., Muratov R.M., Shchava S.P. et al. Comparative evaluation of the continuous and intermittent modes of vacuum therapy for the management of deep sternal wound infection after cardiac surgery. *Clinical and experimental surgery. The journal named after Academician B.V. Petrovsky.* 2019;7(2):71–78. (In Russian)]. DOI: 10.24411/2308-1198-2019-12010
20. Потапов В.А., Кохан Е.П., Асанов О.Н., и др. Применение вакуум-терапии и бактериофагов в комплексном лечении глубокой стеральной инфекции. *Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2021;16(2):66–71. [Potapov V.A., Kokhan E.P., Asanov O.N. et al. Use of vacuum therapy and bacteriophages in the complex treatment of deep sternal wound infection. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical center.* 2021;16(2):66–71. (In Russ.)]. DOI: 10.25881/20728255_2021_16_2_66
21. Горюнов С.В., Абрамов И.С., Чапарьян Б.А. и др. Руководство по лечению ран методом управляемого отрицательного давления. М: Апрель. 2013. [Goryunov S.V., Abramov I.S., Chapar'yan B.A. et al. Guidelines for the treatment of wounds by controlled negative pressure. Moscow: April. 2013. (In Russian)].
22. Леднев П.В., Белов Ю.В., Стоногин А.В. и др. Послеоперационный стерномедиастинит. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018;(4):84–89. [Lednev P.V., Belov Y.V., Stonogin A.V. et al. Postoperative sternomediastinitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018;(4):84–89. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia2018484-89
23. Steingrimsson S., Gottfredsson M., Gudmundsdottir I. et al. Negative-pressure wound therapy for deep sternal wound infections reduces the rate of surgical interventions for early re-infections. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012;15(3):406–410. DOI: 10.1093/icvts/ivs254
24. Van Wingerden J.J., Ubbink D.T., Van der Horst C.M., De Mol B.A. Poststernotomy mediastinitis: a classification to initiate and evaluate reconstructive management based on evidence from a structured review. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014;23(9):79–184. DOI: 10.1186/s13019-014-0179-4
25. Morykwas, M.J., Argenta L.C., Shelton-Brown E.I. et al. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann. Plast. Surg.* 1997;38(6):553–562. DOI: 10.1097/0000637-199706000-00001
26. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б. Вакуум-терапия ран и раневой процесс. Москва: Медицина, 1999. [Davydov Yu.A., Larichev A.B. Vacuum therapy of wounds and wound process. Moscow: Medicine, 1999. (In Russian)].
27. Оболенский В.Н., Семенистый А.Ю., Никитин В.Г. и др. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции. *Русский медицинский журнал.* 2010;18(17):1064–1072. [Obolenskiy V.N., Semenisty A.Yu., Nikitin V.G. et al. Vacuum therapy in the treatment of wounds and wound infection. *Russian Medical Journal.* 2010;18(17):1064–1072. (In Russian)].
28. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. World Union of Wound Healing Societies' Initiative, Expert Working Group. *Int. Wound J.* 2008;5(s4):19–29. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00537.x
29. Вишневецкий А.А., Печетов А.А. Современное многоэтапное хирургическое лечение больших хроническим послеоперационным стерномедиастинитом. *Практическая медицина.* 2010;8(47):63–65. [Vishnevskiy A.A., Pechetov A.A. Modern multistage surgical treatment of patients with chronic postoperative sternomediastinitis. *Practical medicine.* 2010;8(47):63–65. (In Russian)].
30. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Чернявский С.В. Хирургическое лечение послеоперационного гнойного стерномедиастинита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2013;(3):11–16. [Belov Yu.V., Komarov R.N., Chernyavskiy S.V. Surgical treatment of postoperative suppurative sternomediastinitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2013;(3):11–16. (In Russian)].
31. Gaudreau G., Costache V., Houde C. et al. Recurrent sternal infection following treatment with negative pressure wound therapy and titanium transverse plate fixation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010;37:888–892. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.07.043
32. Moues C.M., Heule F., Hovius S.E. A review of topical negative pressure therapy in wound healing: sufficient evidence? *Am. J. Surg.* 2011;201:544–556. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.04.029
33. Белобородов, В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020;17(1):52–83. [Beloborodov, V.B., Gussarov V.G., Dekhnich A.V. et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(1):52–83. (In Russian)].
34. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Батыршин И.М. и др. Антибиотик-ассоциированный колит — новая проблема в хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2020;15(2):138–143. [Shlyapnikov S.A., Nasser N.R., Baturshin I.M. et al. The antibiotic-associated colitis is a new problem in surgery. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical center.* 2020;15(2):138–143. (In Russ.)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024
35. Оболенский В.Н., Золотарев Д.В. Методы пролонгированной локальной антибактериальной терапии и локального отрицательного давления в лечении инфекционных раневых осложнений стернотомии: аналитический обзор, клинические примеры. *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2016;4(2):71–79. [Obolenskij V.N., Zolotar'ov D.V. Methods of prolonged local antibacterial therapy and local negative pressure in the treatment of infectious wound complications of sternotomy: an analytical review, clinical examples. *Clinical and experimental surgery. Petrovsky journal.* 2016;4(2):71–79. (In Russian)].
36. Yusuf E., Chan M., Renz N. et al. Current perspectives on diagnosis and management of sternal wound infections. *Infect. Drug. Resist.* 2018;(1):961–968. doi: 10.2147/IDR.S130172.
37. Покровская М.П., Каганова Л.С., Морозенко М.А. и др. Лечение ран бактериофагом. Наркомздрав СССР. Москва: Медгиз, 1941. [Pokrovskaya M.P., Kaganova L.S., Morozenko M.A. et al. Treatment of wounds with bacteriophage. Narkomzdrav SSSR. Moscow: Medgiz, 1941. (In Russian)].
38. Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2019;37(3):103–112. [Il'ina T.S., Tolordava E.R., Romanova Yu.M. Looking at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2019;37(3):103–112. (In Russian)]. DOI: [org/10.17116/molgen201937031103](https://doi.org/10.17116/molgen201937031103)
39. Салмина Т.А., Цыгипало А.И., Шкода А.С. Опыт применения пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения гнойных ран при длительном и неэффективном лечении антибактериальными препаратами. *Трудный пациент.* 2016;10–11:5–11. [Salmina T.A., Tsygipalo A.I., Shkoda A.S. The experience of use of pyobacteriophage polyvalent purified for the treatment of purulent wounds with prolonged and ineffective treatment with antibacterial drugs. *Difficult patient.* 2016;10–11:5–11. (In Russian)].
40. Брюсов П.Г., Зубрицкий В.Ф., Исламов Р.Н. и др. Фагопрофилактика и фаготерапия хирургических инфекций. *Медицинский вестник МВД.* 2017;87(2):9–13. [Brjusov P.G., Zubrickij V.F., Islamov R.N. et al. The phage-prevention and phagotherapy surgical infections. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs.* 2017;87(2):9–13. (In Russian)].
41. Chan K., Abedon S.T., Los-Carillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol.* 2013;8(6):769–783. DOI: 10.2217/fmb.13.47
42. Al-Wrafy F., Brzozouska E., Gorska S., Gamian A. Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* — the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2016;70:78–91. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3792

43. Kutateladze M., Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol.* 2010;28: 591–595. DOI: 10.1016/j.tibtech.2010.08.001
44. Valerio N., Upton A., Roberts S.A. et al. Effects of single and combined use of bacteriophages and antibiotics to inactivate *E. coli*. *Virus Res.* 2017;240:8–17. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.07.015
45. Pires D.P., Melo L., Vilas Boas D. et al. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. *Curr. Opin. Microbiol.* 2017;39:48–56. DOI: 10.1016/j.mib.2017.09.004
46. Domingo-Calap P., Delgado-Martinez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics.* 2018;7(3):66–82. DOI: 10.3390/antibiotics7030066
47. Kim P.J., Attinger C.E., Olawoye O. et al. Negative pressure wound therapy with instillation: review of evidence and recommendations. *Wounds.* 2015;27:12, S2–S19.
48. Gupta S., Gabriel A., Lantis J., Teot L. Clinical recommendations and practical guide for negative pressure wound therapy with instillation. *Int. Wound J.* 2016;13(2):159–174. DOI: 10.1111/iwj.12452
49. Курбангалеев С.М. Гнойная инфекция в хирургии (Принципы и методы лечения). М.: Медицина, 1985: с. 185. [Kurbangaleyev S.M. Purulent infection in surgery (Principles and methods of treatment). Moscow: Medicine, 1985: p. 185. (In Russian)].

Поступила 13.07.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Брюсов Павел Георгиевич (Bryusov Pavel G.) — д-р мед. наук, профессор, председатель секции военно-полевой хирургии Российского общества хирургов, профессор кафедры хирургии (с курсом онкологии и лучевой диагностики) филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве МО РФ

Лищук Александр Николаевич (Lischuk Akeksandr N.) — д-р мед. наук, профессор, начальник центра кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» МО РФ

Потапов Вячеслав Александрович (Potapov Vyacheslav A.) — адъюнкт кафедры хирургии (с курсом онкологии и лучевой диагностики) филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве МО РФ

Панафидина Т.А.¹, Попкова Т.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}

ТЕРМИНОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ НЕПОЛНОЙ

¹ФГБУН «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия

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

В обзоре речь пойдет о «преволчанке» — состоянии, которое не классифицируется в соответствии с современными критериями как «определенная» системная красная волчанка, но имеет неполное количество признаков, характерных для данной болезни. Цель обзора — ознакомить читателей с диагностикой, терминологией, вариантами течения и целесообразностью терапии неполной системной красной волчанки.

Ключевые слова: системная красная волчанка; неполная системная красная волчанка; классификационные критерии; варианты течения; лечение.

Для цитирования: Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Лиля А.М. Терминология, диагностика, варианты течения и терапии при системной красной волчанке неполной. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):447–455.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-447-455>

Для корреспонденции: Панафидина Татьяна Александровна — e-mail: panafidina@inbox.ru

Panafidina T.A.¹, Popkova T.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

INCOMPLETE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: TERMINOLOGY, DIAGNOSIS, COURSE AND THERAPY

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia

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

The review focuses on prelupus, a condition that is not classified as “definite” systemic lupus erythematosus according to modern criteria, but has an incomplete number of signs characteristic of this disease. The purpose of the review is to acquaint readers with the diagnosis, terminology, state of the disease, and advisability of incomplete systemic lupus erythematosus.

Key words: systemic lupus erythematosus; incomplete systemic lupus erythematosus; classification criteria; state of the disease; treatment.

For citation: Panafidina T.A., Popkova T.V., Lila A.M. Incomplete systemic lupus erythematosus: terminology, diagnosis, course and therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):447–455. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-447-455>

For correspondence: Tatiana A. Panafidina — e-mail: panafidina@inbox.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 30.07.2022

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением. Серологически СКВ характеризуется присутствием высоких титров органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра [1–3]. В данной статье речь пойдет о «преволчанке», то есть состоянии, которое не классифицируется в соответствии с современными критериями как «определенная/достоверная» СКВ, но имеет неполное количество признаков, характерных для данной болезни.

В настоящее время отсутствует общепризнанный термин, определяющий состояние пациента, с одной стороны, не классифицируемое как СКВ, но с другой — имеющее отдельные признаки (клинические и/или серологические), характерные для данной болезни. Фигурируют такие дефиниции, как «ранняя» (early lupus), «потенциальная» (potential lupus), «неполная» (incomplete

lupus), «вероятная», «преклиническая» (preclinical lupus) и, наконец, «СКВ неуточненная» (согласно Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) [4]. По нашему мнению, термин «ранняя» СКВ не отражает наличие неполной клинической и серологической картины болезни, а лишь указывает на относительно небольшой период времени (от 12 до 48 мес.), прошедший с момента постановки достоверного диагноза СКВ. В ревматологии в настоящее время наиболее часто используется определение «неполная» СКВ (СКВн) [4, 5]. «Преклиническая» СКВ — один из вариантов течения СКВн, характеризующийся только изолированным повышением иммунологических маркеров в отсутствие характерных для СКВ клинических проявлений. Не всегда неполное количество симптомов сопровождается мягким, «доброкачественным» течением и благоприятным прогнозом. К пациентам с СКВн необходимо относиться с такой же бдительностью и настороженностью, что и к больным с достоверным диагнозом.

Следует отметить, что могут встречаться пациенты, имеющие неполный набор клинических проявлений (артралгии, фотосенсибилизация, неспецифическая эритематозная сыпь, феномен Рейно) в сочетании с позитивностью по антинуклеарному фактору (АНФ) и антителам, не входящим в классификационные критерии СКВ, — антителам к Ro- и La-антигенам (анти-Ro/SSA и анти-La/SSB), к рибонуклеопротеиду (анти-РНП), ревматоидному фактору (РФ), антицентромерным антителам (АЦА), миозитспецифическим антителам и др. При отсутствии достаточных признаков, позволяющих верифицировать другой определенный диагноз из группы системных аутоиммунных ревматических заболеваний (болезнь Шёгрена, смешанное заболевание соединительной ткани, системная склеродермия, дерматомиозит и т.п.), целесообразно установить диагноз «недифференцированного заболевания соединительной ткани», или «системного ревматического заболевания неуточненного», что соответствует коду M35.9 по МКБ-10.

Диагностика

Для улучшения диагностики СКВ постоянно совершенствуются критерии, позволяющие своевременно определить верный диагноз и назначить адекватное лечение, что является основой повышения продолжительности и качества жизни больных. В 2019 г. опубликованы новые классификационные критерии СКВ (Европейской антиревматической лиги/Американской коллегии ревматологов — EULAR/ACR 2019 г. (табл. 1)) [6, 7], превосходящие по чувствительности и специфичности разработанные ранее (ACR 1997 г. [8] и SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012 г. [9]). Благодаря применению классификационных критериев в клинической практике время с момента появления первого симптома до подтверждения диагноза СКВ прогрессивно сокращается: с 59 мес. в период до 1980 г. до 9 мес. после 2000 г. [10].

Одним из важных отличий новых критериев является выделение «позитивности» по антинуклеарным антителам (АНА)/АНФ в качестве основополагающего «входящего» критерия СКВ как аутоиммунного заболевания. Негативный результат этого теста исключает диагноз [6, 7]. В критериях четко обозначен уровень позитивности АНФ ($\geq 1/80$) и метод определения: непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием эпителиальных клеток человека (human epithelial type 2 — HEp-2) [11]. В общей популяции значимость позитивности по АНФ варьирует в разных группах обследуемых. Например, повышение титров АНФ в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: артрит/артралгии, кожная сыпь, алопеция, синдром Рейно, серозит, сухой синдром, позволяет заподозрить дебют или высокий риск развития в будущем системного аутоиммунного ревматического заболевания. И, напротив, позитивный результат определения АНФ в отсутствие перечисленных симптомов, вероятнее всего, связан с наличием других заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, гепатит и др.), использованием некоторых лекарствен-

ных препаратов или бессимптомным носительством (по некоторым данным, частота выявления положительного теста АНФ у здоровых людей может достигать 20% [12]). Нормальный уровень АНФ при СКВ крайне редко определяется в дебюте болезни (0,5% [13]) и относительно редко (5–20%) — в последующие годы как результат влияния интенсивной терапии и/или особенностей методик исследования [12]. Среди новых методов, позволяющих решить проблемы, связанные с ложноположительными и ложноотрицательными результатами определения АНФ, следует отметить в первом случае исследование концентрации антител к DFS70 (анти-DFS70), во втором — применение твердофазового анализа (solid phase assays) для определения АНФ [14]. Присутствие в сыворотке крови антиDFS70, связывающихся с белком массой в 70 кДа и дающих плотное мелкоочечное свечение (dense fine speckled, DFS) при иммунофлюоресценции, исключает диагноз системного аутоиммунного ревматического заболевания, в том числе и СКВ [12]. Некоторые исследователи рекомендуют увеличить титр, позволяющий зафиксировать позитивность по АНФ с $\geq 1/80$ до $> 1/160$, с целью повышения его диагностической значимости как основного входящего критерия [15]. Мы поддерживаем данную рекомендацию, учитывая, что АНФ в титре $> 1/160$ в здоровой популяции встречается гораздо реже, чем в титре $\geq 1/80$ (соответственно в 5 и 20% случаев) [16, 17].

Вторая отличительная особенность критериев EULAR/ACR 2019 г. — это градация каждого клинического и лабораторного показателя по его диагностической значимости. Максимальные баллы (10–6) имеют гистологически подтвержденный волчаночный нефрит (ВН), острый перикардит, синовит ≥ 2 суставов, острая кожная волчанка, позитивность по антителам к двуспиральной ДНК (анти-дс-ДНК), ядерному антигену Smith (анти-Sm) [6]. Подобная оценка также способствует ранней диагностике болезни, так как при позитивности по АНФ наличие даже одного (волчаночный нефрит (ВН) III или IV класса) или двух «весомых» признаков уже позволяет установить диагноз определенной СКВ.

Новые классификационные критерии EULAR/ACR 2019 г. в отличие от разработанных ранее обладают большей специфичностью и дают меньше ложноположительных результатов при подозрении именно на раннюю СКВ (медиана длительности 48 мес.) [18].

В большинстве исследований, посвященных СКВ, в диагностике применялись критерии ACR 1997 г. [4]. В исследовании Z. Chen и соавт. [20] к 77 пациентам с диагнозом СКВ (< 4 критериев ACR 1997 г.) применение критериев SLICC 2012 г. позволило диагностировать 43 пациентам (56%) из этой группы больных достоверную СКВ. В то же время в исследовании N.J. Olsen и соавт. [21] ни один из 70 пациентов с СКВ (1–3 критерия ACR 1997 г.) не удовлетворял диагнозу определенной СКВ в соответствии с критериями SLICC 2012 г. Авторы полагают, что применение критериев SLICC 2012 г. не приводит к более точной и ранней диагностике СКВ в группе больных СКВ.

Классификационные критерии СКВ EULAR/ACR 2019 г. [6, 7]

Основной классификационный критерий

Антиядерные антитела (АНА) в титре $\geq 1:80$, выявленные с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием эпителиальных клеток человека HEp-2, или позитивные результаты эквивалентных методов.

При отсутствии данного критерия заболевание не может быть классифицировано как СКВ. При обнаружении используйте дополнительные критерии

Дополнительные критерии

Не принимайте во внимание данные критерии, если более вероятна иная, отличная от СКВ, трактовка симптомов.

Достаточно хотя бы однократного обнаружения критериев.

Требуется по крайней мере один клинический критерий.

Критерии не обязательно должны присутствовать одновременно.

В пределах каждого домена в общий счет включается только критерий с максимальным значением

Клинические домены и критерии	Значимость, баллы	Иммунологические домены и критерии	Значимость, баллы
<i>Конституциональные</i>		<i>Антифосфолипидные антитела</i>	
Лихорадка $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$	2	Антитела к кардиолипину или антитела к β_2 -гликопротеину I, или волчаночный антикоагулянт	2
<i>Кожно-слизистые</i>		<i>Белки комплемента</i>	
Нерубцовая алопеция	2	Снижение C3 или C4	3
Язвы в полости рта	2	Снижение C3 и C4	4
Подострая или дискоидная кожная волчанка	4	<i>Высокоспецифичные антитела</i>	
Острая кожная волчанка	6	Антитела к двуспиральной ДНК	6
<i>Суставные</i>		Антитела к Smith-антигену	6
Синовит, характеризующийся припухлостью ≥ 2 суставов или болезненностью ≥ 2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥ 30 мин	6		
<i>Неврологические</i>			
Делирий	2		
Психоз	3		
Судороги	5		
<i>Серозит</i>			
Плевральный или перикардальный выпот	5		
Острый перикардит	6		
<i>Гематологические</i>			
Лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$	3		
Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$	4		
Аутоиммунный гемолиз (ретикулоцитоз, снижение уровня гаптоглобина, повышение уровня непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы и позитивная проба Кумбса)	4		
<i>Почечные</i>			
Протеинурия $\geq 0,5$ г за 24 ч	4		
Биопсия почки: класс нефрита II или V	8		
Биопсия почки: класс нефрита III или IV	10		

Классифицировать заболевание как СКВ при значении суммы баллов дополнительных критериев 10 или более при обязательном наличии основного классификационного критерия (АНА/АНФ).

Варианты течения неполной СКВ

Очевидно, что изолированная позитивность по АНФ, даже в титре $> 1/160$, не является достаточным условием для постановки диагноза СКВн. Для «преклинического» бессимптомного варианта СКВн дополнительно необходимо стойкое повышение концентрации (как минимум в 2 анализах с интервалом 2–3 мес.) других биомаркеров, специфичных для СКВ: аутоантител (анти-дс-ДНК, анти-Sm, антител к С1q-компоненту комплемента (анти-

С1q), антифосфолипидных антител (аФЛ)), гипокомплементемии. Согласно ретроспективным исследованиям, в которых анализировались сыворотки больных с достоверным диагнозом СКВ, взятые до его постановки, повышение уровня антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (анти-дс-ДНК) определяется за 1,2 года, анти-Ro/SSA антител — за 4 года до развертывания полной картины болезни [22, 23]. К панели СКВ-специфических антител, определяющихся в докли-

ническую фазу болезни, также относят анти-Sm и анти-рибосомальные Р-антитела, обладающие высокой диагностической специфичностью, но низкой чувствительностью [10], аФЛ. Представляет интерес исследование R.H. Scofield [24], у военнослужащих США забор крови проводится каждые 2 года с последующим длительным хранением сывороток. Ретроспективно проанализированы сыворотки 132 военных с установленным диагнозом СКВ. Позитивные уровни антинуклеарных (антиядерных) антител (АНА) и анти-Ro/SSA за 10 лет до верификации диагноза обнаружены у 47 и 78% пациентов соответственно, анти-дс-ДНК выявлялись за 2,5 года у 55% больных СКВ, антитела к рибонуклеопротеину (анти-РНП) и анти-Sm — за несколько месяцев до диагностированной болезни. Помимо диагностической ценности, повышение уровня определенных аутоантител отражает активность заболевания, фенотип болезни (например, почечный, нейропсихический). Такими антителами являются анти-дс-ДНК (предиктор обострения, вовлечения почек [25, 26]), анти-C1q и антинуклеосомные антитела (коррелируют с общей активностью и ВН [27]), антирибосомальные Р-антитела (ассоциация с поражением нервной системы [10]). Комбинированное обнаружение анти-C1q и анти-дс-ДНК с гипокомплементемией увеличивает риск развития ВН в 15 раз [28]. Верно и обратное: сочетание нормальных значений анти-дс-ДНК и анти-C1q указывает на низкий риск ВН [1, 29]. Представляется перспективным направлением определение новых антител к пентраксину 3 (anti-pentraxin 3, РТХ3), обладающих протективным свойством в отношении развития ВН [30].

Наиболее частые клинические проявления, встречающиеся при СКВн, имеют неспецифический характер, некоторое время могут быть единственным симптомом болезни: лихорадка, артралгии, алоpecia, кожные высыпания, фотосенсибилизация, цитопении [1]. Со временем количество и тяжесть клинических проявлений нарастает. По результатам метаанализа 13 исследований, посвященных СКВн (1989–2018 гг.), самыми частыми клиническими проявлениями были артрит (до 53%), гематологические нарушения (до 52%), кожно-слизистые симптомы (до 46%). Помимо этого, при СКВн могут встречаться и серьезные поражения органов: ВН (до 27%) и нейролюпус (до 6%). Постепенное прогрессирование заболевания привело к развитию определенной СКВ у 5–57% пациентов с СКВн в течение 1–10 лет [4].

Не у всех пациентов, имеющих диагноз СКВн, развивается достоверная СКВ. Согласно проспективному наблюдению в течение 6 лет за пациентами с диагнозом «потенциальная СКВ» ($n = 264$, 94% женщины, средний возраст 39 лет, 1–3 критерия ACR 1997 г.) [31], только в 21% случаев к концу наблюдения была установлена достоверная СКВ, у 18% пациентов она исключена (диагностированы фибромиалгия, болезнь Шёгрена, смешанное заболевание соединительной ткани, кожная волчанка), 61% больных оставались под наблюдением с исходным диагнозом. Многофакторный анализ определил следующие предикторы трансформации в достоверную

СКВ: протеинурия, цилиндрурия, язвы во рту и позитивность по анти-дс-ДНК.

В многоцентровом исследовании ($n = 616$) были выявлены клинические и иммунологические проявления, характерные для ранней СКВ, в сравнении другими аутоиммунными (и не только) заболеваниями, «схожими с СКВ» (SLE-mimicking) [32]. При СКВ чаще встречались немотивированная лихорадка, аутоиммунная гемолитическая анемия, позитивность по анти-дс-ДНК, антителам к β_2 -гликопротеиду-1 (анти- β_2 -ГП-1), положительная проба Кумбса, гипокомплементемия и лейкопения. В то же время феномен Рейно, сухой синдром, дисфагия, усталость с большей частотой встречались в группе «схожих с СКВ» заболеваний, нежели при дебюте СКВ. Следует отметить, что к этим заболеваниям были отнесены недифференцированное заболевание соединительной ткани (60%), синдром Шёгрена (9%), системная склеродермия (5%), первичный феномен Рейно (4%), тиреоидит (3%), ревматоидный артрит (РА) (3%), смешанное заболевание соединительной ткани (2%), аутоиммунный гепатит, псориазический артрит, розацеа, остеоартрит, гематологические и инфекционные заболевания в единичных случаях.

Применение искусственного интеллекта в разработке алгоритма диагностики СКВ (анализ данных 401 пациента с СКВ и 401 пациента с другими ревматическими заболеваниями, входящими в круг дифференциального диагноза в качестве контроля) с использованием критерияльных и некритерияльных признаков заболевания позволило выявить максимально «сильные» предикторы развития СКВ [33]. К ним относят в порядке убывания значимости тромбоцитопению, аутоиммунную гемолитическую анемию, «бабочку», позитивность по АНА, гипокомплементемии, протеинурию, иммунологические нарушения (анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ). На основании результатов данного исследования была предложена математическая модель с подсчетом индекса вероятного развития СКВ — SLERPI (SLE Risk Probability Index), позволяющего с высокой точностью предсказать заболевание. Однако возможности его использования в реальной клинической практике требуют дополнительных исследований и валидации.

Пациентам, отнесенным к высокому риску развития СКВ, целесообразно назначить терапию как можно раньше. Принимая во внимание гетерогенность больных с СКВн, W.M. Lambers и соавт. [4] предлагают устанавливать этот диагноз только в случаях высокого риска трансформации в определенную СКВ. Основываясь на результаты упомянутого метаанализа СКВн [4], позволившего выделить предикторы СКВ (фотосенсибилизация, «бабочка», язвенный стоматит, протеинурия, цилиндрурия, позитивность по АНА, анти-дс-ДНК, антителам к кардиолипину (АКЛ), гипокомплементемия по С3-компоненту, активность интерферона, отягощенная наследственность по аутоиммунным ревматическим заболеваниям), разработаны классификационные критерии СКВн (табл. 2).

Согласно этим критериям, СКВн диагностируется при позитивном АНФ в сочетании с хотя бы одним кли-

Таблица 2

Классификационные критерии СКВн [4]

Основной входящий критерий

АНА в титре $\geq 1:80$ при применении метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием эпителиальных клеток человека HEp-2 или позитивные результаты эквивалентных методов

В сочетании с ≥ 1 из следующих клинических критериев:

- острая или подострая кожная волчанка;
- хроническая кожная волчанка;
- язвы слизистой рта или носа;
- алопеция;
- синовит;
- серозит;
- поражение нервной системы;
- нефрит

Или при наличии ≥ 2 из следующих критериев:

- гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения);
- иммунологические нарушения (позитивные уровни анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ, гипокомплементемия, положительная реакция Кумбса);
- отягощенная по аутоиммунным ревматическим заболеваниям наследственность

При несоответствии классификационным критериям СКВ (ACR 1997 г., SLICC 2012 г., EULAR/ACR 2019 г.)

ническим симптомом. В случае отсутствия клинических проявлений изолированные гематологические нарушения неспецифичны для СКВ. Следовательно, цитопении должны сопровождаться либо иммунологическими нарушениями, характерными для СКВ, либо наличием системного аутоиммунного ревматического заболевания у родственников первой или второй линии [4].

Дифференциальный диагноз

Лихорадка, артралгии, лимфаденопатия, кожные высыпания, феномен Рейно, цитопении, протеинурия, положительный АНФ — проявления, которые могут встречаться в дебюте не только СКВ, но и многих других заболеваний. В круг дифференциального диагноза СКВн входят некоторые иммунные, инфекционные и неопластические болезни (табл. 3). Стойкий повышенный уровень, особенно в комбинации, анти-дс-ДНК, анти-Sm,

анти-S1q и гипокомплементемии, нарастание концентрации данных биомаркеров в динамике позволяет дифференцировать на начальном этапе дебют СКВ от перечисленных заболеваний.

Терапия

Ранняя диагностика позволяет своевременно назначить лечение, что в итоге приводит к снижению частоты обострений, необратимых повреждений, увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества. Согласно многолетнему ретроспективному наблюдению (9332 больных СКВ), пациенты, которым диагноз СКВ был установлен менее чем через 6 мес. с момента появления первого симптома, имели меньшее количество обострений, госпитализаций, что сопровождалось меньшей финансовой нагрузкой по сравнению с группой больных, которым диагноз был установлен позднее [1, 34].

Цель терапии СКВн зависит от варианта ее течения. Лечение преклинической формы, например гидроксихлорохином (ГХ) [35], может отсрочить появление клинических симптомов, ухудшающих прогноз и качество жизни больных. Интересным представляется проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [36] по превентивной терапии ритуксимабом (РТМ) пациентов с «преклиническим» РА (отсутствие артритов и приема базисных противовоспалительных препаратов при наличии артралгий, позитивности по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду и РФ, уровня С-реактивного белка ≥ 3 мг/л, синовитов суставов кистей по данным ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии). В группе, получающей РТМ, препарат вводился в/в однократно в дозе 1000 мг с премедикацией 100 мг метилпреднизолона. Данная терапия не привела к предотвращению развития РА, но отсрочила его развернутую манифестацию на 5–12 мес. по сравнению с пациентами, получившими плацебо. В отношении СКВн начато и проводится в настоящее время подобное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности ГХ (SMILE) [37]. Первичная точка оценки — счет критериев SLICC 2012 г.

Таблица 3

Заболевания, входящие в круг дифференциального диагноза с СКВн

Заболевания			Терапевтические агенты
Иммунновоспалительные	Инфекционные	Неопластические	
Болезнь Шёгрена Дерматомиозит АФС Недифференцированный артрит Системные васкулиты Синдром активации макрофагов Аутоиммунная гемолитическая анемия Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Саркоидоз Фибромиалгия Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный тиреоидит	Вирусные: • парвовирус В19 • ЦМВ • ВИЧ Бактериальные: • <i>Treponema pallidum</i> • <i>Borrelia burgdorferi</i> Грибковые: • Trichophyton infection Паразитарные: • <i>Toxoplasma spp.</i>	Болезнь Кикучи Болезнь Каслмана Т- и В-клеточные лимфомы Хронические лейкозы Плазмоцитомы	Ингибиторы ФНО- α ИФН- α Вакцинация

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром; ЦМВ — цитомегаловирус; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ФНО- α — фактор некроза опухоли- α ; ИФН- α — интерферон- α .

к 12 и 96 нед., вторичные точки — измерение временного периода прогрессирования СКВн в СКВ, шкал активности СКВ, концентрации иммунологических маркеров и определение офтальмологической токсичности. Результаты планируются к публикации в ближайшее время.

Лица, имеющие изолированный стойко позитивный уровень АНФ, не нуждаются в назначении лекарственной терапии, им показано только динамическое наблюдение и соблюдение общих требований — защита от ультрафиолета, исключение приема препаратов, провоцирующих СКВ, отказ от курения. Пациентам с позитивностью по АНФ в сочетании с повышенным уровнем анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ, анти-C1q, анти-Ro/La и/или гипокомплементемией, имеющим высокий риск развития достоверной СКВ, следует дополнительно назначить ГХ в дозе ≤ 5 мг/кг/сут [10, 38] в сочетании с витамином D [39]. Согласно экспертной оценке при бессимптомной позитивности по аФЛ (АКЛ, анти- β_2 -ГП-1 классов IgG, IgM, волчаночному антикоагулянту (ВА)) целесообразно назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики тромбозов, особенно с профилем аФЛ высокого тромбогенного риска (позитивность по трем классам аФЛ, наличие ВА, высокий уровень АКЛ) [40, 41]. Кроме низких доз ацетилсалициловой кислоты больные с аФЛ могут получать терапию низкомолекулярными гепаринами в периоды, сопряженные с высоким риском тромботических осложнений (беременность, послеоперационный период или длительная иммобилизация), несмотря на формальное отсутствие убедительных доказательств [42].

Наиболее серьезным осложнением, связанным с приемом антималярийных препаратов, считается ретинопатия. Она регистрируется у 10% пациентов на фоне длительного применения ГХ (20 лет непрерывной терапии). К факторам, способствующим поражению сетчатки, относят длительность приема препарата (ОШ 4,71 на каждые 5 лет применения), дозу (ОШ 3,34 на каждые 100 мг/сут), хроническое заболевание почек (ОШ 8,56) и ранее существовавшее заболевание сетчатки или макулы [45]. Применение ГХ в дозе ≤ 5 мг/кг/сут субъектами с нормальной функцией почек на протяжении нескольких лет наблюдения характеризуется очень низким риском развития ретинопатии. В этих случаях необходимо провести офтальмологическое обследование перед началом лечения и только спустя 5 лет непрерывного приема препарата в соответствии с рекомендациями Американского офтальмологического общества [46]. При продолжении лечения ГХ более 5 лет следует осуществлять ежегодный офтальмологический контроль, желателен с привлечением компьютерной томографии сетчатки, в связи с увеличением кумулятивной дозы препарата [46].

Витамин D назначается не только для восполнения его дефицита у больных СКВ, вынужденных избегать инсоляции, но и в качестве иммуномодулирующего агента, влияющего на Т- и В-лимфоциты [8]. Витамин D₃ ингибирует экспрессию костимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86) на миелоидных дендритных клетках

и продукцию интерлейкина (ИЛ)-12, ИЛ-23, подавляя активность Т-хелперов типов 1 и 17. Это приводит к повышенной продукции противовоспалительного ИЛ-10 и индукции Т-регуляторных клеток [47]. Помимо перечисленных эффектов, витамин D₃ стимулирует апоптоз В-лимфоцитов, ингибирует их пролиферацию и дифференцировку в плазматические клетки [48].

Так как клинические проявления СКВн носят относительно разнообразный характер (артралгии/нестойкие артриты, кожные проявления, фотосенсибилизация, лихорадка, цитопения), то единой схемы лечения данного варианта течения болезни не существует. Однозначно, что этой категории больных следует начать прием ГХ в дозе ≤ 5 мг/кг/сут, витамина D с соблюдением общих рекомендаций. В случае преобладания поражения суставов нужно дополнительно присоединить нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при сохранении рецидивирующего артрита возможно назначение иммуносупрессантов (метотрексата, лефлуномида).

К лекарственным препаратам первой линии при поражении кожи относят топические (местные) препараты, содержащие глюкокортикоиды (ГК) и/или ингибиторы кальциневрина, ГХ как в виде монотерапии, так и в сочетании с системными ГК, доза последних зависит от тяжести кожного поражения [10, 45, 49, 50].

Лейкопения — самое частое из гематологических проявлений СКВн, но редко требует лекарственной коррекции. Необходимо исключать другие причины данного состояния, особенно в сочетании с лихорадкой и лимфаденопатией, обязательно проводить онкопоиск. Нередко СКВ дебютирует с тромбоцитопенией, в том числе и тяжелой (количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9$ /л). Данный симптом может быть единственным и встречаться за несколько лет до формирования характерной клинической картины СКВ, особенно у пациентов молодого и юношеского возраста. Как правило, больные с изолированной тромбоцитопенией сначала попадают в гематологические стационары, где проводится терапия высокими дозами ГК коротким курсом, при рецидиве в ряде случаев используются агонисты тромбопоэтина или спленэктомия, которые не дают необходимого эффекта [51–56]. Аутоиммунная гемолитическая анемия при СКВн встречается реже, чем тромбоцитопения, в ее лечении также используются ГК и иммуносупрессанты [10, 45].

Следует помнить о необходимости профилактики сопутствующих заболеваний, особенно ассоциированных с активностью болезни или терапией, избегая неоправданного назначения ГК и обеспечивая адекватный скрининг на наличие инфекций (флюорография/рентгенография органов грудной клетки, скрининг вирусных гепатитов, ВИЧ, вакцинация против вируса гриппа, пневмококковой инфекции), остеопороза (денситометрия, оценка риска переломов, определение в крови концентрации 25(ОН)D), сердечно-сосудистых заболеваний (контроль за традиционными факторами риска атеросклероза, ежегодное проведение трансэхокардиографии — ЭхоКГ) и злокачественных новообразований.

Несомненно, перспективным является персонализированный подход в ведении больных, который возможен при определении генетических, эпигенетических, посттрансляционных и метаболических механизмов, лежащих в основе изменчивости и многообразия клинической картины СКВ, ответа на терапию. Специфичность подобных изменений теоретически позволит стратифицировать пациентов по группам риска еще на доклинической стадии.

D. Toro-Domínguez и соавт. [57] выделили 3 основных генетических кластера (по вариантам экспрессии определенных генов) больных СКВ (детей и взрослых), у двух из них была выявлена связь с клиническими проявлениями: нейтрофильный кластер — с ВН, лимфоцитарный — с фотодерматитом и печеночными нарушениями. Анализ профиля экспрессии генов, кодирующих сигнальный путь интерферона (ИФН) [58], показал, что среди четырех групп обследуемых — больные СКВ ($n = 27$), СКВн (< 4 ACR 1997 г., $n = 24$), родственники первой линии ($n = 22$), здоровый контроль ($n = 11$) — повышенный уровень 63 транскриптов от 60 исследуемых генов выявлен преимущественно среди больных СКВ и СКВн (у 83 и 50% соответственно). Кроме этого, обнаружена положительная корреляционная связь высокой концентрации данных транскриптов с уровнем IgG аутоантител (к хроматину, нативным ДНК и РНК, РНП, Ro, La, Scl-70 и топоизомеразе 1), отрицательная — с аутореактивностью по IgM. Авторы предполагают, что ИФН модулирует переключение с IgM на более патогенный IgG класс аутоантител. Любое воздействие (например, вирусная инфекция), сопровождающееся гиперэкспрессией ИФН 1-го типа, приводит к накоплению аутоантител IgG и по достижении «критической массы» в итоге к прогрессированию СКВн в СКВ. Гиперэкспрессия генов сигнального пути ИФН может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор и мишень для ранней превентивной терапии.

Пептидомика/протеомика позволяет на постгеномном уровне определить новые биомаркеры, ассоциированные с манифестацией, активностью, вариантом течения, прогрессированием СКВ и ответом на лечение. Например, применение СКВ-специфической панели из 65 мочевых пептидов [59], измерение уровня нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в моче обладает дополнительной диагностической и прогностической ценностью в отношении развития ВН и общей активности [60, 61]; выявление сывороточных антител к α -ингибитору диссоциации Rab-гуанозиндифосфата (анти- α GDI), расположенного в нейронах и регулирующего экзоцитоз синаптических везикул, ассоциировано с психозом у пациентов с нейролюпусом [62]. Повышение концентрации ИЛ-5, ИЛ-6, ИФН- γ может определяться раньше или одновременно со специфическими аутоантителами в среднем за 3,5 года до диагностики СКВ, одномоментная позитивность по АНФ и ИЛ-5, -6, ИФН- γ позволяет установить диагноз СКВ в 92% случаев [64].

Выводы

1. На наш взгляд, одновременное использование комбинации критериев с наибольшей чувствительностью и специфичностью — EULAR/ACR 2019 г. и SLICC 2012 г. — сводит к минимуму возможность пропустить пациента с дебютом СКВ.
2. Диагноз СКВн следует устанавливать в первую очередь пациентам, имеющим высокий риск трансформации в СКВ, используя предложенные классификационные критерии СКВн.
3. К больным с СКВн следует относиться с такой же бдительностью и настороженностью, что и к больным с достоверным диагнозом. Пациенты, имеющие только иммунологические нарушения (преклинический вариант течения), требуют ежегодного наблюдения, при появлении клинических симптомов — каждые 3–6 мес. На каждом визите следует заново оценивать все проявления в соответствии с классификационными критериями с целью своевременной установки определенного, достоверного диагноза СКВ и решения вопроса об усилении терапии.
4. Исключение провоцирующих СКВ факторов.
5. Раннее назначение витамина D и ГХ при отсутствии противопоказаний.
6. Не стоит исключать возможность применения пациентам с диагнозом СКВн иммуносупрессантов при резистентных, стероидзависимых проявлениях, например при рецидивирующих или стойких артритах, тяжелой гемолитической анемии, тромбоцитопении.
7. Показана первичная профилактика тромбозов низкими дозами аспирина у бессимптомных носителей позитивных по аФЛ высокого тромбогенного риска.
8. Контроль сопутствующих заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gatto M., Saccon F., Zen M., Iaccarino L., Doria A. Preclinical and early systemic lupus erythematosus. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2019;33(4):101422. DOI: 10.1016/j.berh.2019.06.004
2. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Насонова Е.Л. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010;429–81. [Rheumatology. Clinical recommendations. Ed. Nasonov E.L. M., GEOTAR-Media, 2010;429–81. (In Russian)].
3. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(5):340–50. DOI: 10.1056/NEJM200108023450506
4. Lambers W.M., Westra J., de Leeuw K. et al. Incomplete systemic lupus erythematosus – what remains after application of ACR and SLICC criteria? *Arthritis Care Res.* 2020;72(5):607–614. DOI: 10.1002/acr.23894
5. Насонов Е.Л. и соавт. Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119–128. [Nasonov E.L. et al. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119–128. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
6. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78(9):1151–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819

7. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5–14. [Solovyev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V. et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5–14. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
8. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI: 10.1002/art.1780400928
9. Petri M. et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86. DOI: 10.1002/art.34473
10. Doria A., Zen M., Canova M. et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun. Rev*. 2010;10:55–60. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.08.014
11. Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C. et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann. Rheum. Dis*. 2014;73:17–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
12. Pisetsky D.S. Antinuclear Antibody Testing — Misunderstood or Misbegotten? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2017;13(8):495–502. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.74
13. Mosca M., Costenbader K.H., Johnson S.R., Hoyer B.F. et al. How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2018;71(1):91–98. DOI: 10.1002/art.40674
14. Pisetsky D.S., Bossuyt X., Meroni P.L. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun. Rev*. 2019;18(12):102400. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102400
15. Leuchten N., Bertsias G., Smolen J. et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2018;70(3):428–438. DOI: 10.1002/acr.23292
16. Tan E.M., Eltkamp T.E., Smolen J.S. et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601–11. DOI: 10.1002/art.1780400909
17. Wandstrat A., Carr-Johnson F., Branch V. et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun*. 2006;27:153–60. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.09.001
18. Adamichou C. et al. In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment *Ann. Rheum. Dis*. 2020;79:232–241. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216155
19. Lambers W.M., Westra J., de Leeuw K. et al. Incomplete systemic lupus erythematosus — what remains after application of ACR and SLICC criteria? *Arthritis Care Res*. 2020;72(5):607–614. DOI: 10.1002/acr.23894
20. Chen Z., Li M.T., Xu D. et al. Organ damage in patients with incomplete lupus syndromes: From a Chinese academic center. *Clin. Rheumatol*. 2015;34(8):1383–1389. DOI: 10.1007/s10067-015-2884-3
21. Olsen N.J., McAloose C., Carter J. et al. Clinical and immunologic profiles in incomplete lupus erythematosus and improvement with hydroxychloroquine treatment. *Autoimmune Dis*. 2016;2016:8791629. DOI: 10.1155/2016/8791629
22. Arbuckle M.R., McClain M.T., Rubertone M.V. et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med*. 2003;349:1526–33. DOI: 10.1056/NEJMoa021933
23. Eriksson C., Kokkonen H., Johansson M. et al. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis. Res. Ther*. 2011;13:R30. DOI: 10.1186/ar3258
24. Scofield R.H. Autoantibodies as Predictors of Disease. *Lancet*. 2004;363(9420):1544–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16154-0
25. Heidenreich U., Mayer G., Herold M. et al. Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18:1276–80. DOI: 10.1177/0961203309345753
26. Gensous N., Marti A., Barnetche T. et al. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literature review. *Arthritis Res. Ther*. 2017;19:238. DOI: 10.1186/s13075-017-1442-6
27. Li T., Prokopec S.D., Morrison S. et al. Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:449–57. DOI: 10.1093/rheumatology/keu326
28. Orbai A.M., Truedsson L., Sturfelt G. et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:42–9. DOI: 10.1177/0961203314547791
29. Mok C.C., Ho LY., Leung H.W. et al. Performance of anti-C1q, antinucleosome, and anti-dsDNA antibodies for detecting concurrent disease activity of systemic lupus erythematosus. *Transl. Res*. 2010;156:320–5. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.07.009
30. Yuan M., Tan Y., Pang Y. et al. Anti-pentaxin 3 auto-antibodies might be protective in lupus nephritis: a large cohort study. *Ren Fail*. 2017;39:465–73. DOI: 10.1080/0886022X.2017.1308258
31. Al Daabil M., Massarotti E.M., Fine A. et al. Development of SLE among “potential SLE” patients seen in consultation: longterm follow-up. *Int. J. Clin. Pract*. 2014;68:1508–13. DOI: 10.1111/ijcp.12466
32. Mosca M., Costenbader K.H., Johnson S.R., Touma Z. et al. Brief Report: How Do Patients With Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):91–98. DOI: 10.1002/art.40674
33. Adamichou C., Genitsaridi I., Nikolopoulos D., Boumpas D.T., Bertsias G.K. et al. Lupus or not? SLE Risk Probability Index (SLERPI): a simple, clinician-friendly machine learning-based model to assist the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis*. 2021;0:1–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219069
34. Oglesby A., Korves C., Laliberte F. et al. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2014;12:179–90. DOI: 10.1007/s40258-014-0085-x
35. James J.A., Kim-Howard X.R., Bruner B.F. et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:401–9. DOI: 10.1177/0961203307078579
36. Gerlag D., Safy M., Majier K., Tak P.P. et al. OP0182 Prevention of Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy in The Earliest Phase of The Disease: The Prairi Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(2):125–126. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.6042
37. Olsen N.J., James J.A., Arriens C., Karp D.R. et al. Study of Anti-Malarials in Incomplete Lupus Erythematosus (SMILE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):694. DOI: 10.1186/s13063-018-3076-7
38. Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Соловьев С.К. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки — 2019: дискуссионные вопросы и комментарии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):496–510. [Popkova T.V., Panafidina T.A., Solovyev S.K. According to the 2019 updated European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus: debatable issues and comments. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):496–510. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-496-510
39. Durcan L., Petri M. Immunomodulators in SLE: clinical evidence and immunologic actions. *J. Autoimmun*. 2016;74:73–84. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.010
40. Ruiz-Irastorza G., Cuadrado M.J., Ruiz-Arruza I. et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20:206–18. DOI: 10.1177/0961203310395803
41. Arnaud L., Mathian A., Devilliers H. et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun. Rev*. 2015;14:192–200. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.019
42. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C. et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost*. 2010;8:237–42. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
43. Mok C.C., Penn H.J., Chan K.L. et al. Hydroxychloroquine serum concentrations and flares of systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016;68:1295–302. DOI: 10.1002/acr.22837

44. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Hulot J.S. et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3284–90. DOI: 10.1002/art.22156
45. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78(6):736–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
46. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y. et al. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016;123:1386–94. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058
47. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008;4(8):404–12. DOI: 10.1038/ncprheum0855
48. Amital H., Szekanez Z., Szücs G., Dankó K., Nagy E., Csépanyi T. et al. Serum concentrations of 25-OH Vitamin D in SLE patients are inversely related to disease activity—is it time to routinely supplement SLE patients with vitamin D? *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(6):1155–7. DOI: 10.1136/ard.2009.120329
49. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F. et al. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51(3):407–10. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.01.044
50. Kuhn A., Gensch K., Haust M. et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011;65(1):54–64. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.037
51. Chaturvedi S., Arnold D.M., McCrae K.R. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018;131(11):1172–82. DOI: 10.1182/blood-2017-09-742353
52. You Y.N., Tefferi A., Nagorney D.M. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann. Surg.* 2004;240:286–92. DOI: 10.1097/01.sla.0000133182.92780.9c
53. Jung J.-H., Soh M.-S., Ahn Y.-H. et al. Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: clinical manifestations, treatment, and prognosis in 230 patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2818. DOI: 10.1097/MD.0000000000002818
54. Olfat M., Silverman E.D., Levy D.M. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(9):966–72. DOI: 10.1177/0961203315578764
55. Chugh S., Darvish-Kazem S., Lim W. et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Haematol.* 2015;2(2):75–81. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00003-4
56. Serris A., Amoura Z., Canoui-Poitaine F. et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am. J. Hematol.* 2018;93(3):424–9. DOI: 10.1002/ajh.24999
57. Toro-Domínguez D., Martorell-Marugan J., Goldman D. et al. Stratification of systemic lupus erythematosus patients into three groups of disease activity progression according to longitudinal gene expression. *Arthritis Rheum.* 2018;70(12):2025–35. DOI: 10.1002/art.40653
58. Li Q.Z., Zhou J., Lian Y., Olsen N.J. et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin. Exp. Immunol.* 2010;159(3):281–291. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04057.x
59. Pejčinovski M., Siwy J., Mullen W. et al. Urine peptidomic biomarkers for diagnosis of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(1):6–16. DOI: 10.1177/0961203317707827
60. Cardenas-Gonzalez M., Srivastava A., Pavkovic M. et al. Identification, confirmation, and replication of novel urinary microRNA biomarkers in lupus nephritis and diabetic nephropathy. *Clin. Chem.* 2017;63(9):1515–26. DOI: 10.1373/clinchem.2017.274175
61. La'ulu S.L., Suh-Lailam B.B., Davis K.W. et al. Comparative analysis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and other laboratory markers for lupus nephritis: a cross-sectional investigation. *Ann. Clin. Biochem.* 2017;54(2):240–5. DOI: 10.1177/0004563216651888
62. Nicolaou O., Kousios A., Hadjisavvas A. et al. Biomarkers of systemic lupus erythematosus identified using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review. *J. Cell. Mol. Med.* 2017;21:993–1012. DOI: 10.1111/jcmm.13031
63. Lu R., Munroe M.E., Guthridge J.M., James J.A. et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *J. Autoimmunity.* 2016;74:182–193. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.001

Поступила 30.07.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Панафидина Татьяна Александровна (Panafidina Tatiana A.) — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Попкова Татьяна Валентиновна (Popkova Tatiana V.) — д-р мед. наук, руководитель отдела системных ревматических заболеваний, заведующая лабораторией системной красной волчанки ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Лила Александр Михайлович (Lila Alexander M.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Оригинальные исследования

© САМОДОВА А.В., ДОБРОДЕЕВА Л.К., 2022

Самодова А.В., Добродеева Л.К.

СООТНОШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ПУЛА СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ И АКТИВНОСТИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ КРОВИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова»
Уральского отделения РАН, 163000, Архангельск, Россия

Цель исследования. Выявление соотношения содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов крови у практически здоровых людей и при патологии. **Материал и методы.** Представлены результаты иммунологического обследования 840 людей в возрасте 21–55 лет, 672 женщины и 168 мужчин, проживающих в г. Архангельске, из них 256 человек практически здоровы на момент обследования и 584 больных с диагнозами «ишемическая болезнь сердца», «гипертоническая болезнь», «стафилококковый бронхит», «болезнь Крона», «аутоиммунный тиреоидит». Исследование включало определение агрегации эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, изучение гемограммы, иммуноферментный анализ. **Результаты.** При патологических процессах уровни агрегации клеток крови в 2–9 раз выше таковых у практически здоровых лиц. Наиболее высоки уровни относительного содержания агрегированных эритроцитов и тромбоцитов (в 2–4 раза выше) по сравнению с долей агрегированных гранулоцитов и лимфоцитов. При наличии аутоиммунного компонента регистрируется значительно большая активность агрегации лимфоцитов по сравнению с таковой у гранулоцитов. Повышение активности агрегации эритроцитов и тромбоцитов ассоциировано с увеличением активности реакций вазоконстрикции–вазодилатации эндотелином-1 и циклом окиси азота, а также с повышением концентрации в сыворотке крови трансферрина, sCD71, IgE, ЦИК и молекул адгезии со снижением концентрации адреналина. Повышенные уровни агрегации лейкоцитов ассоциированы с увеличением содержания в крови кортизола, TNF- α , IgE, ЦИК и свободного рецептора к трансферрину, а также молекул адгезии. **Заключение.** Сочетание повышенного уровня агрегации нейтрофильных гранулоцитов и IgE обуславливает формирование необратимых агрегатов лейкоцитов и может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак течения патологического процесса. Системное влияние цитокинов при их гиперпродукции является крайней мерой для нормализации уровня агрегации клеток циркулирующего пула и скорее отражает риск развития патологических последствий чрезмерной агрегации.

Ключевые слова: внеклеточный пул сигнальных молекул; агрегация эритроцитов; агрегация тромбоцитов; агрегация нейтрофильных гранулоцитов; агрегация лимфоцитов; норма; патология.

Для цитирования: Самодова А.В., Добродеева Л.К. Соотношение содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов крови в норме и патологии. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):456–463.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-456-463>

Для корреспонденции: Самодова Анна Васильевна — e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.

THE RATIO OF THE CONTENT OF THE EXTRACELLULAR POOL OF SIGNALING MOLECULES AND THE ACTIVITY OF INTERCELLULAR BLOOD CONTACTS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 163000, Arkhangelsk, Russia

Objective. Identification of the ratio of the content of signaling molecules extracellular pool and the activity of intercellular blood contacts in practically healthy people and in pathology. **Material and methods.** The results of immunological examination of 840 people aged 21–55, 672 women and 168 men living in Arkhangelsk, including 256 practically healthy people at the time of examination and 584 patients with diagnoses of coronary heart disease, hypertension, staphylococcal bronchitis, Crohn's colitis, autoimmune thyroiditis are presented. The study included the determination of erythrocytes, platelets, neutrophil granulocytes, lymphocytes aggregation, as well as the study of a hemogram, and immunoassay. **Results.** In pathological processes, the levels of blood cells aggregation are 2–9 times higher than those in practically healthy individuals. The highest are the levels of the relative content of aggregated erythrocytes and platelets (2–4 times higher) compared to the proportion of aggregated granulocytes and lymphocytes. In the presence of an autoimmune component, considerably more activity of lymphocyte aggregation is recorded, compared to that of granulocytes. An increase in the activity of erythrocyte and platelet aggregation is associated with an increase in the activity of vasoconstriction reactions–vasodilation by endothelin-1 and the nitric oxide cycle, as well as with an increase in serum concentrations of transferrin, sCD71, IgE, CIC and adhesion molecules with a decrease in the concentration of adrenaline. Higher levels of leukocyte aggregation are associated with cortisol, TNF- α , IgE, CIC and free transferrin receptor, as well as adhesion molecules increase in the blood content. **Conclusion.** The combination of high level of neutrophil granulocytes and IgE aggregation causes the formation of irreversible aggregates of leukocytes and can be considered as an unfavorable prognostic sign of the pathological process course. The systemic effect of cytokines in their hyperproduction is an extreme measure to normalize the levels of aggregation of cells in the circulating pool and reflects the risk of developing pathological consequences of excessive aggregation.

Keywords: extracellular pool of signaling molecules; aggregation of erythrocytes; aggregation of platelets; aggregation of neutrophil granulocytes; aggregation of lymphocytes; norm; pathology.

For citation: Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. The ratio of the content of the extracellular pool of signaling molecules and the activity of intercellular blood contacts in normal and pathological conditions. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):456–463.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-456-463>

For correspondence: Anna V. Samodova — e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

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

Received 10.06.2022

Межклеточные взаимодействия эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов являются одной из форм участия этих клеток в превентивных реакциях и патологии.

Агрегацию эритроцитов рассматривали сначала как патологию, связанную с нарушением кровотока [1].

Фибронектин плазмы стимулирует распластывание тромбоцитов. Гиперлипидемия с образованием больших молекул хиломикрон повышает адгезивность и агрегацию тромбоцитов; длинные цепочки ненасыщенных жирных кислот активируют контактный фактор агрегации тромбоцитов [2].

Агрегаты эритроцитов и тромбоцитов могут формироваться в венулах, крупных венах и в артериальной сети [3, 4]. Активизация агрегации тромбоцитов инициируется эндотелием сосудов; большое количество доказательств этого получено в экспериментах повреждения эндотелия лазером, механическим, химическим и термическим воздействием. Активность агрегации тромбоцитов повышается при тромбоцитозе, оперативном вмешательстве, кровотечениях и боли [5].

Контактное взаимодействие клеток обеспечивает передачу и восприятие сигналов активации. Активация клеток обуславливает экзоцитозную, пиноцитозную и фагоцитарную деятельность, в том числе тромбоцитов и эритроцитов. Продолжение активизации клеток ведет к формированию кластеров, которые могут быть лизированы, фагоцитированы, нейтрализованы, транспортированы для утилизации, что защищает органы и ткани от повреждающего влияния активированных ферментных систем [6, 7].

Целью клеточного контакта является обеспечение прохождения через мембрану веществ, не способных проходить через нее самостоятельно и использующих для этого внутриклеточного посредника циклический АМФ (цАМФ). Циклический АМФ обнаружен во всех клетках. Его роль не ограничивается внутриклеточным присутствием, внеклеточное содержание цАМФ, вероятно, обеспечивает морфологически-функциональное единство тканей и органов. Количество эффектов, реализуемых через цАМФ, огромно. Они ассоциированы с активизацией глюконеогенеза, липолиза, кетогенеза, синтеза РНК, ДНК и роста клеток, секреции практически всех гормонов, серотонина, гистамина, ацетилхолина, лизосомальных ферментов и транспорта ионов. Механизмы действия цАМФ многообразны, в ряде случаев они сложны и не всегда прямо опосредованы стимуляцией аденилатциклазы.

Являясь, по существу, первой физиологической реакцией жизнеобеспечения и функционирования клетки, а также защиты ее от потенциально повреждающего действия, адгезия и агрегация клеток при чрезмерном вы-

ражении приводит к патологии [8]. Чрезмерная агрегация клеток крови вовлечена в процессы формирования гемолиза, нарушения свертывания крови, лейкостаза и лейкопении. Агрегация лейкоцитов является патогенетическим механизмом при пульмональном сосудистом лейкостазе, интерстициальном отеке и легочной недостаточности, а также при феномене Артюса и осложнениях гемодиализа [9].

Известно, что в образовании ассоциатов, конгломератов клеток, ауторозеток и кластеров участвуют молекулы адгезии и их лиганды [8, 10]. Содержание молекул адгезии увеличивается при самых различных патологических процессах, инфекциях, злокачественных новообразованиях и аутоиммунных болезнях [11, 12].

Представляло интерес выяснить соотношение уровней активности агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов периферической венозной крови, с одной стороны, и медиаторов реакций гемодинамики, воспаления и аутоиммунных реакций, с другой. Такое параллельное сравнительное изучение названных параметров дает возможность, на наш взгляд, выявить пределы выраженности реакций в рамках физиологической регуляции гомеостаза и определить критерии (причины), способные привести к патологическим процессам.

Цель исследования: установить соотношение содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов крови у практически здоровых людей и при патологии.

Материал и методы

В работу включены результаты иммунологического обследования 840 людей в возрасте от 21–55 лет, 672 женщины и 168 мужчин, проживающих в г. Архангельске, из них 256 человек практически здоровы на момент обследования и 584 больных с диагнозами «ишемическая болезнь сердца» (102 человека), «гипертоническая болезнь» (134 человека), «бронхит стафилококковый» (139 человек), «болезнь Крона» (106 человек), «аутоиммунный тиреоидит» (103 человека). Обследование проводили в утренние часы (8.00–10.00) с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.).

Уровни агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов изучали методом микроскопии в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, из расчета частоты встречаемости агрегированных клеток на 100 полей зрения [13–16]. Пересчет доли агрегированных клеток производили в соответствии с данными гемограмм.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анали-

заторе Evolis (Bio-RAD, Германия) с соответствующими реактивами изучали концентрации свободных молекул межклеточной адгезии sCD54 и sCD62L, свободного рецептора к трансферрину (sCD71), трансферрина, цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-10 (Bender MedSystems, Германия), адреналина (IBL Германия), эндотелина-1, общего NO, эндогенного NO₂, нитрата (NO₃) (RnDSystems, США), кортизола (DBC, Канада). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали стандартным методом преципитации с использованием 3,5; 4,0; 7,5% ПЭГ-6000 в сыворотке крови. Реакцию оценивали на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis фирмы Bio-RAD (Германия).

Математический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0 (StatSoft, США). Проверка законов распределения значений иммунологических показателей выполнялась с использованием статистического критерия Пирсона. Проверка нулевой гипотезы о равенстве всех средних в исследуемых группах осуществляли с использованием однофакторного дисперсионного анализа. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. По каждому из перечисленных показателей рассчитаны параметры описательной статистики (M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение, m — стандартная ошибка среднего, Md — медиана, R — размах, W — коэффициент вариации, границы 95% доверительного интервала). Статистическая достоверность присваивалась при значении $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены средние уровни изучения агрегации клеток периферической венозной крови у практически здоровых людей и больных.

Как видно из табл. 1, относительные доли агрегированных эритроцитов и тромбоцитов практически одинаковы. При патологических процессах уровни агрегации клеток крови в 2–9 раз выше таковых у практически здоровых лиц. Наиболее высоки уровни относительного содержания агрегированных эритроцитов и тромбоцитов (в 2–4 раза выше) по сравнению с долей агрегированных

гранулоцитов и лимфоцитов ($p < 0,01–0,001$). Установлены различия в активности агрегации клеток крови при воспалительных процессах. При ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии уровни активности агрегации лейкоцитов значительно ниже, чем при бронхите, болезни Крона и аутоиммунном тиреоидите ($p < 0,01–0,001$). При наличии аутоиммунного компонента регистрируется значительно бо́льшая активность агрегации лимфоцитов по сравнению с таковой гранулоцитов ($p < 0,01$). Хотя следует отметить, что в общем явного преобладания участия гранулоцитов в агрегации по сравнению с активностью в этом процессе лимфоцитов нами не установлено. Возможно, эта закономерность объясняется тем, что нейтрофильные гранулоциты первыми реагируют на появление неблагополучия, и этот момент фактически пропускается при обследовании больного, которое, как правило, не проводится в период превентивных реакций и в инкубационный период болезни.

Представляло интерес выяснить соотношение уровней активности агрегации эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов периферической венозной крови, с одной стороны, и содержания медиаторов реакций гемодинамики и превентивного воспаления, с другой.

В табл. 2 и 3 представлены сравнительные средние данные содержания в сыворотке крови биологически активных веществ, ассоциированных с повышенным уровнем агрегации клеток крови.

Нарастание уровня агрегации эритроцитов и тромбоцитов ассоциировано с повышением концентраций в сыворотке крови эндотелина-1 и закиси азота на фоне повышения в сыворотке крови содержания трансферрина, рецептора к трансферрину sCD71, IgE, ЦИК и молекул адгезии.

Повышенные уровни агрегации лейкоцитов в меньшей степени связаны с гемодинамическими реакциями и преимущественно ассоциированы с увеличением содержания в крови кортизола, TNF- α , IgE, ЦИК, свободного рецептора к трансферрину, а также молекул адгезии (см. табл. 3).

Повышенные уровни агрегации эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов сопровождаются увеличением в крови концентрации внеклеточных молекул адгезии sCD54 и L-селектина sCD62L. Концентрации sCD62L при повышенных уровнях агрегации лейкоцитов более чем в 2 раза выше, чем

Таблица 1

Относительное содержание агрегированных клеток крови у практически здоровых людей и больных (% , $M \pm m$)

Обследуемые практически здоровые и больные лица с указанными диагнозами	Относительный уровень агрегированных клеток			
	эритроциты	тромбоциты	гранулоциты	лимфоциты
Здоровые ($n = 256$)	16,32 \pm 0,18	12,45 \pm 0,15	3,04 \pm 0,03	2,34 \pm 0,05
Ишемическая болезнь сердца ($n = 102$)	28,34 \pm 0,27***	29,45 \pm 0,32***	5,58 \pm 0,12***	6,43 \pm 0,15***
Гипертоническая болезнь ($n = 134$)	21,53 \pm 0,24***	25,43 \pm 0,21***	9,28 \pm 0,19 ***	7,63 \pm 0,15 ***
Бронхит ($n = 139$)	32,65 \pm 0,36 **	29,67 \pm 0,28**	16,32 \pm 0,18 ***	19,55 \pm 0,24 ***
Болезнь Крона ($n = 106$)	39,23 \pm 0,35***	38,24 \pm 0,41***	17,36 \pm 0,17 ***	21,45 \pm 0,32 ***
Аутоиммунный тиреоидит ($n = 103$)	23,85 \pm 0,23**	20,52 \pm 0,19**	11,64 \pm 0,14 ***	16,31 \pm 0,24 ***

Примечание. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (достоверность различий при сравнении с уровнем агрегированных клеток у здоровых лиц).

Таблица 2

Реактивные изменения содержания в сыворотке крови биологически активных веществ при повышенных уровнях агрегированных эритроцитов и тромбоцитов в периферической венозной крови (% , $M \pm m$)

Содержание в крови	Уровень агрегации < 20% клеток, $n = 78$ эритроциты $14,03 \pm 0,65\%$, тромбоциты $11,34 \pm 0,42\%$ (сред. $12,68 \pm 0,51\%$)		Уровень агрегации > 25% клеток, $n = 56$ эритроциты $27,42 \pm 0,81\%$, тромбоциты $26,57 \pm 0,43\%$ (сред. $26,99 \pm 0,62\%$)	
	эритроциты	тромбоциты	эритроциты	тромбоциты
Адреналин, нг/мл	$53,03 \pm 1,98$	$44,23 \pm 1,84$	$30,67 \pm 0,71^{**}$	$28,67 \pm 0,71^{**}$
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,75 \pm 0,11$	$0,76 \pm 0,16$	$1,90 \pm 0,14^{***}$	$1,43 \pm 0,12^{***}$
NO, мкмоль/л	$24,58 \pm 1,52$	$21,46 \pm 1,34$	$27,75 \pm 1,41$	$25,37 \pm 0,52$
NO ₂ , мкмоль/л	$18,70 \pm 2,08$	$16,42 \pm 2,12$	$14,51 \pm 1,55$	$12,52 \pm 1,24$
NO ₃ , мкмоль/л	$9,73 \pm 0,25$	$10,31 \pm 0,29$	$15,03 \pm 0,57^{**}$	$12,57 \pm 0,61^*$
Кортизол, нмоль/л	$286,38 \pm 42,41$	$266,53 \pm 34,71$	$302,48 \pm 36,18$	$298,73 \pm 37,56$
IL-1 β , пг/мл	$11,24 \pm 1,22$	$9,56 \pm 0,62$	$9,63 \pm 0,54$	$10,35 \pm 1,52$
TNF- α , пг/мл	$2,12 \pm 0,34$	$5,28 \pm 0,65$	$14,05 \pm 0,71^{***}$	$7,34 \pm 0,63^*$
IL-10, пг/мл	$10,29 \pm 1,64$	$9,23 \pm 1,64$	$10,06 \pm 1,08$	$8,46 \pm 1,12$
sCD71, нг/мл	$1206,26 \pm 459$	$1211,35 \pm 452$	$6187,12 \pm 721,5^{***}$	$5226,34 \pm 638,7^{***}$
Трансферрин, мг/дл	$571,91 \pm 136,8$	$525,96 \pm 135,5$	$1487,82 \pm 262,6^{***}$	$1522,38 \pm 226,3^{***}$
sCD54, нг/мл	$141,95 \pm 23,17$	$128,45 \pm 19,33$	$322,51 \pm 28,79^{***}$	$326,42 \pm 21,34^{***}$
sCD62L, нг/мл	$3,38 \pm 0,26$	$3,55 \pm 0,31$	$7,52 \pm 0,52^{***}$	$9,67 \pm 0,83^{***}$
ЦИК IgG, г/л	$2,58 \pm 0,27$	$2,38 \pm 0,32$	$4,53 \pm 0,23^{**}$	$4,28 \pm 0,23^{**}$
IgE, МЕ/мл	$32,53 \pm 0,36$	$34,36 \pm 0,33$	$74,45 \pm 0,52^{***}$	$83,56 \pm 0,46^{***}$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (достоверность различий при сравнении показателей у обследованных лиц с уровнем агрегации клеток < 20%).

Таблица 3

Реактивные изменения содержания в сыворотке крови биологически активных веществ при повышенных уровнях агрегированных лейкоцитов в периферической венозной крови (% , $M \pm m$)

Содержание в крови	Уровень агрегации < 5% клеток, $3,78 \pm 0,23\%$, $n = 78$		Уровень агрегации > 12% клеток, $16,32 \pm 0,76\%$, $n = 56$	
	нейтрофилы	лимфоциты	нейтрофилы	лимфоциты
Адреналин, нг/мл	$32,48 \pm 0,63$	$34,67 \pm 0,56$	$31,44 \pm 0,58$	$29,73 \pm 0,49$
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,69 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,11$	$0,97 \pm 0,15$	$0,83 \pm 0,12$
NO, мкмоль/л	$26,45 \pm 1,34$	$22,34 \pm 1,12$	$25,86 \pm 1,23$	$24,53 \pm 1,46$
NO ₂ , мкмоль/л	$16,35 \pm 1,03$	$15,82 \pm 1,15$	$14,76 \pm 1,23$	$16,23 \pm 1,15$
NO ₃ , мкмоль/л	$11,35 \pm 0,31$	$9,85 \pm 0,29$	$11,36 \pm 0,29$	$12,87 \pm 0,36$
Кортизол, нмоль/л	$273,64 \pm 25,46$	$289,32 \pm 26,23$	$354,85 \pm 25,46^{**}$	$362,38 \pm 26,34^{***}$
IL-1 β , пг/мл	$10,43 \pm 0,58$	$12,55 \pm 0,62$	$14,36 \pm 0,43^*$	$13,21 \pm 0,54^*$
TNF- α , пг/мл	$4,76 \pm 0,19$	$5,44 \pm 0,22$	$16,32 \pm 0,77^{***}$	$14,75 \pm 0,52^{***}$
IL-10, пг/мл	$11,36 \pm 0,37$	$10,83 \pm 0,35$	$11,88 \pm 0,61$	$12,34 \pm 0,59$
sCD71, нг/мл	$1134,31 \pm 324$	$1156,56 \pm 412$	$4278,52 \pm 361,5^{***}$	$4839,36 \pm 469,3^{***}$
Трансферрин, мг/дл	$563,87 \pm 112,3$	$584,52 \pm 126,3$	$632,29 \pm 156,81$	$783,56 \pm 125,34$
sCD54, нг/мл	$113,76 \pm 15,23$	$121,27 \pm 13,82$	$289,35 \pm 17,56^{***}$	$214,53 \pm 26,22^{***}$
sCD62L, нг/мл	$3,42 \pm 0,24$	$3,86 \pm 0,26$	$16,89 \pm 0,73^{***}$	$17,54 \pm 0,97^{***}$
ЦИК IgG, г/л	$2,56 \pm 0,31$	$2,28 \pm 0,29$	$4,63 \pm 0,42^{***}$	$4,85 \pm 0,34^{**}$
IgE, МЕ/мл	$34,76 \pm 0,33$	$42,53 \pm 0,59$	$97,25 \pm 0,63^{***}$	$95,32 \pm 0,72^{**}$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (достоверность различий при сравнении показателей у обследованных лиц с уровнем агрегации клеток < 5%).

при повышенной агрегации эритроцитов ($16,89 \pm 0,95$ и $7,52 \pm 0,52$ нг/мл; $p < 0,001$) и тромбоцитов ($16,89 \pm 0,73$ и $9,67 \pm 0,83$ нг/мл $p < 0,001$). Может быть, для актив-

зации адгезии лейкоцитов необходимы более высокие концентрации лиганда L-селектина, чем для агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Повышенный уровень агрегации клеток крови ассоциирован с высокими концентрациями sCD71: наиболее значимыми оказались коэффициенты взаимосвязи содержания sCD71 и уровней агрегации эритроцитов и тромбоцитов (соответственно $r = 0,79$ и $0,76$); взаимосвязи содержания sCD71 и активности агрегации нейтрофилов и лимфоцитов также статистически достоверны (соответственно $r = 0,59$ и $0,64$). Концентрации sCD71 и молекул адгезии sCD54 (sICAM-1) оказались наиболее высокими из всех изучаемых нами молекул внеклеточного пула (соответственно 707 ± 53 ; $380\text{--}2200$ нг/мл; $216,88 \pm 9,75$; $133\text{--}300$ нг/мл).

Интенсивность агрегации эритроцитов и особенно тромбоцитов коррелировали ($r = 0,64\text{--}0,77$; $p < 0,05\text{--}0,001$) с содержанием молекул адгезии sCD54 (ICAM-1). Довольно тесные взаимосвязи установлены между концентрациями sCD54 и частотой формирования розеток нейтрофилов и лимфоцитов (соответственно $r = 0,82$ и $0,76$), а также между уровнями ЦИК и агрегации лейкоцитов ($r = 0,67$ и $0,66$).

Обсуждение

Адгезия и обратимая агрегация тромбоцитов и эритроцитов в физиологических условиях имеет несколько значений: агрегаты закрывают места повреждения сосудистой стенки, снижают ее проницаемость; клетки эндотелия в основании пристеночных тромбов защищены агрегатом от привлечения новых порций циркулирующих тромбоцитов [17] и экранируют тромбогенные клетки меди сосудов [18]; эритроциты и тромбоциты пиноцитируют агрегаты рецепторных структур и выделяют при этом вазодилаторы — продукты окиси азота [6, 7]. Первичная адгезия тромбоцитов и их распластывание, происходящие еще во время кратковременного сужения микрососудов и увеличения венозного оттока, совпадают с освобождением из гранул I типа аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, гистамина и адреналина. В физиологических условиях такие реакции возникают при беременности, первых признаках гипоксии, ацидоза и дислипидемии [19]. Внеклеточные молекулы адгезии тоже участвуют в формировании ассоциатов, конгломератов, ауторозеток и кластеров клеток крови [6, 7].

Уровни агрегированных нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов (см. табл. 1) в 2–4 раза ниже, чем у безъядерных клеток. Эта закономерность может быть объяснена значительно меньшими силами сцепления со сдвиговым потоком и столкновения клеток друг с другом [20]. Кроме того, проходя через сосуды с меньшим диаметром, лейкоциты деформируются меньше, чем тромбоциты и эритроциты [21].

Адгезия активизирует миграцию, а также экзоцитозную, пиноцитозную и фагоцитарную деятельность всех клеток крови. Обратимая агрегация обуславливает высвобождение гораздо более значительных количеств биологически активных веществ. Известно, что чрезмерно выраженная агрегация клеток крови вовлечена в процессы формирования гемолиза, нарушения свертывания крови, лейкостаза и лейкопении [9].

Регуляция гемодинамики секрецией эндотелина-1 и оксида азота является наиболее ранней и инициирует другие механизмы изменения гемодинамики [22]. Вазодилатация циклом оксида азота обеспечивает возрастание объема крови и ускорение ее текучести; при недостаточности вазодилатации и замедлении кровотока снижается парциальное давление O_2 с увеличением CO_2 , возникает риск гипоксии, дыхательного и циркуляторного ацидоза со снижением pH цитозоля и продукции в клетке АТФ, что приводит к нарушению функции АТФ-зависимого протонного насоса, отвечающего за поддержание электрохимического градиента pH. Именно эритроциты в системе микроциркуляции определяют локальную гипоксию посредством изменения степени деоксигенации гемоглобина и сопрягают эту информацию с высвобождением вазодилаторов (АТФ и NO), которые локально повышают объемный кровоток и экссудацию плазмы. Когда в клетке истощаются энергетические ресурсы и снижается внутриклеточный pH, происходит быстрый выход катехоламинов в цитоплазму и внеклеточную среду. Катехоламины повышают тромбогенный потенциал крови посредством ускорения свертывания за счет непосредственной активации фактора XII продуктами окисления катехоламинов [23]. Активированные тромбоциты выделяют серотонин, гистамин и катехоламины, а также простагландины и брадикинин [24].

Повышенная агрегация лейкоцитов нередко (5–9%) сопровождается заметным снижением их концентрации в циркулирующем пуле. Снижение концентрации циркулирующего пула лейкоцитов взаимосвязано с активностью их агрегации ($r = 0,71$) и сопряжено с содержанием кортизола ($r = 0,82$). Глюкокортикоиды обеспечивают сохранение необходимого уровня циркулирующих клеток, увеличивая содержание лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов путем перемещения их из маргинального пула в пул циркулирующий [25]. Кортизол, кроме того, ингибируя освобождение ферментов из лизосом, препятствует гибели клеток из-за выхода кислых гидролаз и катепсина из клеток агрегата [26].

Увеличение концентраций в сыворотке крови IL-1 β и TNF- α в случаях повышенной активности агрегации лейкоцитов объясняется активизацией данными цитокинами рецепторного аппарата клеток. Известно, что гиперпродукция цитокинов активирует не только местные, но и системные механизмы регуляции гемодинамики, свертывания крови и фибринолиза, каллекриин-кининовую и простагландиновую системы, систему комплемента и синтез острофазовых белков [27].

Повышенные уровни агрегации безъядерных клеток и лейкоцитов сопровождаются увеличением в крови концентрации sCD54 и sCD62L. Известно, что селектин высвобождается из телец Вейбеля–Палада эндотелиальных клеток, гранул тромбоцитов и гранулоцитов почти мгновенно, в первые же секунды реакции изменения гемодинамики и агрегации тромбоцитов. Этим и объясняется наличие взаимосвязи уровня агрегации тромбоцитов с содержанием в плазме лиганда L-селектина. CD62L обеспечивает роллинг лейкоцитов крови по эндотелию,

в процессе которого активируются β_2 -интегрины, обуславливающие устойчивую адгезию лейкоцитов к эндотелию [28].

CD54 (ICAM-1), являясь лигандом LEA-1, обеспечивает адгезию многих клеток, в том числе гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов, эндотелиоцитов, фибробластов, эпидермальных эпителиоцитов и кератоцитов [29]. Продукция молекул адгезии, уровень их активизации и инактивации зависят от адекватности соотношения вазоконстрикции–вазодилатации. Поскольку эндотелин-1 секретируется всегда, а продукты окиси азота периодически для вазодилатации и формирования фаз насыщения, можно считать, что секреция эндотелиоцитами молекул адгезии зависит в основном от дефицита вазодилатации. Ацидоз, риск появления которого часто сопровождает дефицит вазодилатации, действительно усиливает экспрессию генов молекул адгезии, селективных и хемокинов [30]. Повышение содержания sCD54 ассоциировано с увеличением концентраций sCD23 ($r = 0,69$) и общего IgE ($r = 0,73$). IgE отличаются тем, что, являясь секреторными и цитотропными, усиливают иммунную реакцию биологической активностью базофилов и эозинофилов [31]. В гранулах эозинофилов много пероксидазы, кислых фосфатазы и арилсульфатазы [32], которые резко повышают цитолитический эффект [33]. Фактически повышение содержания IgE при патологии означает более жесткую и почти мгновенную реакцию повреждения клеток путем антителозависимого цитолиза.

Преобладание в содержании внеклеточных структур sCD71 и молекулы адгезии sCD54, на наш взгляд, отражает широкое использование данных рецепторов различными клетками. Рецептор к транспортному белку железа есть на всех клетках, и поэтому концентрации sCD71 так велики. Повышение экспрессии гена CD71 определяется уровнем содержания железа в клетке и степенью выраженности окислительных процессов, индуцированных реактивными продуктами метаболизма, такими как H_2O_2 и NO. Взаимосвязь активности агрегации эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов крови с содержанием sCD71 подтверждает зависимость агрегации от степени гипоксии, а уровень повышения концентрации в плазме данного внеклеточного рецептора может нести информацию о выраженности агрегации, зависимой от недостаточности кислородного обеспечения. Подобная ситуация, вероятно, касается и молекулы адгезии sCD54, секреция которой повышается при дефиците вазодилатации или преобладании вазоконстрикции. Среди многочисленных функций железосодержащих молекул наибольшее значение имеет обеспечение метаболического цикла. При воспалительных процессах, как известно, происходит резкое повышение потребления железа в очагах воспаления, где железо концентрируется в форме ферритина, который отличается от других лигандов железа наиболее быстрым его освобождением.

Взаимосвязь концентраций внеклеточного пула молекул адгезии и уровня агрегации лейкоцитов свидетельствует о возможности вовлечения внеклеточного пула рецепторных структур в процесс межклеточных контактов.

Образование комплексов, иммунных или неиммунных, является общим свойством для биологических систем, хотя функциональный смысл этих ассоциаций не вполне и не всегда понятен. При наличии на клетке молекул адгезии происходит образование конгломератов, ауторозеток и кластеров [34]. Конечный результат образования кластера с участием иммунного или неиммунного комплекса может быть самым различным (транспорт комплекса к месту утилизации или клиренса, пиноцитоз или фагоцитоз комплекса, лизис клеток, в том числе антителозависимый, повреждение межклеточного матрикса, привлечение фибробластов). Но при любом варианте конечного результата образования кластеров с участием агрегатов рецепторных структур и ЦИК ясно одно, что такое взаимодействие резко меняет конкурентное рецепторное связывание, проведение сигнала, а также взаимоотношения клетки и субстрата.

Заключение

Итак, уровень агрегированных клеток периферической венозной крови увеличивается при различных патологических процессах в 2–9 раза. Удельный вес (%) агрегированных лейкоцитов в 1,5–4,5 раза ниже, чем эритроцитов и тромбоцитов ($p < 0,05–0,01$), и существенно повышается при воспалительных процессах, особенно аутоиммунного характера ($p < 0,01–0,001$). Повышенные уровни агрегации тромбоцитов и эритроцитов ассоциированы с увеличением концентраций эндотелина-1. Относительное содержание конгломератов (розеток) лейкоцитов взаимосвязано с уровнями агрегации эритроцитов и особенно тромбоцитов ($p < 0,01–0,001$).

Повышение активности агрегации безъядерных и ядерных клеток периферической венозной крови происходит на фоне увеличения концентрации в плазме эндотелина-1, NO_3 , трансферрина и sCD71, а также молекул адгезии CD54 (ICAM-1) и лиганда L-селектина (CD62L). Увеличение содержания в крови молекул адгезии и лиганда селектина наряду с повышением уровней концентрации трансферрина и sCD71 как признаками гипоксии является наиболее ранней реакцией и ассоциировано с преобладанием вазоконстрикции ($r = 0,68$ и $0,73$; $p < 0,01–0,001$) и дефицитом вазодилатации ($r = 0,57$ и $0,61$; $p < 0,01$).

Реакции с увеличением содержания в крови кортизола ассоциированы со снижением концентрации эритроцитов и нейтрофильных гранулоцитов в циркулирующем пуле ($r = 0,59$ и $0,65$; $p < 0,01$).

Агрегация эритроцитов и тромбоцитов более значимо связана с реакциями регуляции микроциркуляторного русла; агрегация нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов ассоциирована с повышением содержания в крови цитокинов, в частности TNF- α ($r = 0,71$ и $0,78$; $p < 0,001$). Отсутствие реакции со стороны ингибитора рецепторной активности клетки IL-1 β при повышении активности адгезии и агрегации подтверждает роль стимуляции рецепторного аппарата клеток в этом процессе.

Агрегация клеток крови и в первую очередь эритроцитов и тромбоцитов, возникает для устранения любого повреждения сосудов, способного вызвать кровопотерю,

и как последствия — гипоксию и ацидоз. При истощении энергетических ресурсов, снижении внутриклеточного pH, происходит быстрый выход катехоламинов в цитоплазму и внеклеточную среду. Вслед за гуморальными катехоламинами при необходимости активируются гормональные механизмы регуляции. Увеличение содержания кортизола отражает переход от этапа регуляции вазомоторными аминами к более долгосрочной регуляции глюкокортикоидами. С другой стороны, отсутствие значимых реакций катехоламинов свидетельствует о том, что в данных случаях нет несбалансированного соотношения реакций катехоламинов и глюкокортикоидов. Учитывая, что кортизол, стабилизируя мембраны, препятствует выделению кислых гидролаз и катепсина нейтрофильными гранулоцитами, можно полагать, что увеличение его содержания при повышенной активности агрегации лейкоцитов, не превышающей 20% от общей концентрации циркулирующих нейтрофилов, направлено на восстановление циркулирующего пула этих клеток.

Повышенные концентрации IgE создают риск необратимой агрегации. Учитывая особые свойства IgE, можно полагать, что сочетание повышенного уровня агрегации нейтрофильных гранулоцитов и IgE обуславливает формирование необратимых агрегатов лейкоцитов и может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак течения патологического процесса. Ранее нами установлено, что при аутоиммунных и онкологических заболеваниях содержание IgE увеличивается с существенным превышением физиологического предела в 38 и 52% соответственно [35]. Чрезвычайные концентрации sCD71 при повышении доли агрегированных лимфоцитов, по нашему мнению, отражают уровень активизации цитотоксичности лимфоцитов.

Таким образом, активизация адгезивной способности клеток венозной периферической крови сопровождается комплексом физиологических регуляторных реакций, направленных на создание адекватной гемодинамики. Поскольку имеются многочисленные механизмы активирования этих систем, возникают и самые различные изменения в гемостатическом потенциале (нарушение микроциркуляции, гипоксия тканей, тканевой ацидоз, тромбы, гипер- или гипокоагуляция, активация фибринолиза, геморрагии, анемия, тромбоцитопения лейкопении). Установлено, что наиболее постоянным признаком напряжения регуляции микроциркуляторного русла, сопровождающего агрегацию и безъядерных клеток крови и лейкоцитов, является повышение концентраций sCD54 (ICAM-1) и L-селектина (sCD62). С большой долей вероятности можно полагать, что повышение содержания L-селектина и молекул адгезии следует сразу после реакции изменения гемодинамики и может быть инициатором всех последующих процессов, поскольку увеличение в крови содержания молекул адгезии происходит еще на самом раннем этапе активации адгезии клетки на уровне распластывания и образования псевдоподий [10]. В пользу того, что молекулы адгезии вслед за реакцией изменения микроциркуляции играют иницирующую роль в активизации агрегации клеток крови, свидетель-

ствует тот факт, что влияние L-селектина реализуется еще на стадии роллинга лейкоцитов по эндотелию.

Включение внеклеточных молекул и их кластеров в процессы адгезии и агрегации клеток обеспечивает повышение общей avidности взаимодействия. Циркулирующие ассоциаты свободных молекул адгезии могут образовывать агрегаты с продуктами активации плазменных систем и без участия рецепторных структур [6, 7].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Фрагмент работы по выявлению соотношения содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов у больных ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью поддержан грантом РФФИ № 22-25-20135 «Выявление иммунологических критериев риска сосудистых катастроф у лиц, работающих в Арктике» (рук. д-р мед. наук, профессор Л.К. Добродеева).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Knisely M.H., Bloch E.H. Microscopic observation of intravascular agglutination of red cells and consequent sludging of the blood in human diseases. *The Anatomical Record*. (suppl). 1942;82:426.
2. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. М.: Медицина; 1982. [Khorst A. Molekulyarnye osnovy patogeneza boleznei. M.: Meditsina; 1982. (In Russian)].
3. Snabre P., Bitbol M., Mills P. Cell disaggregation behavior in shear flow. *Biophysical Journal*. 1987; 51 (5): 795–807. DOI: 10.1016/s0006-3495(87)83406-9
4. Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and hemorheology. *Annual Review of Fluid Mechanics*. 2005;37:43–69. DOI: 10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933
5. Pedersen O.H., Larsen M.L., Grove E.L., van Kooten Niekerk P.B., Bønløkke S., Nissen P.H., Kristensen S.D., Hvas A.M. Platelet characteristics in patients with essential thrombocytosis. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(6):918–927. DOI: 10.1002/cyto.b.21642
6. Jandle J.H., Tomlinson A.S. The destruction of red cells by antibodies in man. II. Pyrogenic, leucocytic and thermal responses to immune hemolysis. *Journal of Clinical Investigation*. 1958;37(7):1202–1229. DOI: 10.1172/jci103710
7. Bessis M. L'ilot erythroblastique unite fonctionelle de la moelle osseuse. *Expert Review of Hematology*. 1958;13:8–11.
8. Wautier J.L., Wautier M.P. Cellular and molecular aspects of blood cell-endothelium interactions in vascular disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(15):5315. DOI: 10.3390/ijms21155315
9. Benck U., Stach K., Jung S., Krämer B.K., Kälsch T., Kälsch A.-I. Short- and long-term effects of hemodialysis on platelet and monocyte activity markers of atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Cardiol. J.* 2018;25(5):595–600. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0152
10. Ricardo Poveda-Jaramillo Coronavirus disease 2019-induced hypercoagulability and its clinical implications. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2022;30(5):515–523. DOI: 10.1177/02184923211069185
11. Etsuro O., Toshimitsu U. Implication of soluble forms of cell adhesion molecules in infectious disease and tumor: insights from transgenic animal models. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(1):239. DOI: 10.3390/ijms19010239
12. Tarasova G.N., Dobaeva N.V., Volkov A.S., Yakovlev A.A. Diagnostic and prognostic value of soluble adhesion molecules in patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis Supplements*. 2021;15(S1):152. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab076.171
13. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петришева Н.Н., Папаян Л.П. Санкт-Петербург; 1999. [Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis of the main forms of hemorrhagic diseases. Pod red. Petrishcheva N.N., Papayan L.P. Sankt-Peterburg; 1999. (In Russian)].

14. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования: учеб. пособие для студентов вузов. Под ред. Зупанца И.А. Харьков: «Золотые страницы»; 2005. [Clinical laboratory diagnostics: research methods: textbook. manual for university students. Pod red. Zupantsa I.A. Khar'kov: «Zoloty stranytsy»; 2005. (In Russian)].
15. Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л.: Наука; 1977. [Ashkinazi I.Ya. Erythrocyte and internal thromboplastin formation. L.: Nauka; 1977. (In Russian)].
16. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. М.: Медицина; 1982. [Levtov V.A., Regirer S.A., Shadrina N.Kh. Blood rheology. M.: Meditsina; 1982. (In Russian)].
17. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R-P., Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4411. DOI: 10.3390/ijms20184411
18. Ammann K.R., Slepian M.J. Vascular endothelial and smooth muscle cell galvanotactic response and differential migratory behavior. *Exp. Cell Res.* 2021;399(1):112447. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112447
19. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):195–198. DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x
20. Sundd P., Pospieszalska M.K., Ley K. Neutrophil rolling at high shear: flattening, catch bond behavior, tethers and slings. *Molecular Immunology.* 2013;55:59–69. DOI: 10.1016/j.molimm.2012.10.025
21. Watts T., Barigou M., Nash G.B. Comparative rheology of the adhesion of platelets and leukocytes from flowing blood: why are platelets so small? *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013;304(11):H1483–1494. DOI: 10.1152/ajpheart.00881.2012
22. Zaric B., Obradovic M., Trpkovic A., Banach M., Mikhailidis D.P., Isenovic E.R. Endothelial Dysfunction in Dyslipidemia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Curr. Med. Chem.* 2020;27(7):1021–1040. DOI: 10.2174/0929867326666190903112146
23. Revill A.L., Chu N.Y., Ma L., LeBlancq M.J., Dickson C.T., Funk G.D. Postnatal development of persistent inward currents in rat XII motoneurons and their modulation by serotonin, muscarine and noradrenaline. *J. Physiol.* 2019;597(12):3183–3201. DOI: 10.1113/JP277572
24. Branco A.C.C.C., Yoshikawa F.S.Y., Pietrobon A.J., Sato M.N. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9524075. DOI: 10.1155/2018/9524075
25. Bonelli F., Rota A., Corazza M., Serio D., Sgorbini M., Ostrand M.M., Ulrich-Lai Y.M., Choi D.C., Richtand N.M., Herman J.P. Hematological and biochemical findings in pregnant, postpartum, and lactating jennies. *Theriogenology.* 2016;85(7):1233–1238. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2015.12.004
26. Weismann U.N., DiDonato St., Herchkowitz N.N. Effect of chloroquine on cultured fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1975;66:1338–1348. DOI: 10.1016/0006-291x(75)90506-9
27. Mikolajczyk T.P., Szczepaniak P., Vidler F., Maffia P., Graham G.J., Guzik T.J. Role of inflammatory chemokines in hypertension. *Pharmacol Ther.* 2021;223:107799. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107799
28. Rahman I., Collado Sánchez A., Davies J., Rzeniewicz K., Abukssem S., Joachim J., Hoskins Green H.L., Killock D., Sanz M.J., Charras G., Parsons M., Ivetic A. L-selectin regulates human neutrophil transendothelial migration. *J. Cell. Sci.* 2021;134(3):jcs250340. DOI: 10.1242/jcs.250340
29. Kong L., Yang X. Study of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in bone homeostasis. *Curr. Drug. Targets.* 2020;21(4):328–337. DOI: 10.2174/1389450120666190927122553
30. Tong L., Yue P., Yang Y., Huang J., Zeng Z., Qiu W. Motility and mechanical properties of dendritic cells deteriorated by extracellular acidosis. *Inflammation.* 2021;44(2):737–745. DOI: 10.1007/s10753-020-01373-z
31. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol. Rev.* 2017;278(1):162–172. DOI: 10.1111/immr.12557
32. Vlasova I.I. Peroxidase Activity of Human Hemoproteins: Keeping the Fire under Control. *Molecules.* 2018;23(10):2561. DOI: 10.3390/molecules23102561
33. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K., Barker P., Meka V.G., Martin U.J., Zangrilli J.G. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020;43(5):409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3
34. Самодова А.В., Добродеева Л.К. Соотношение содержания пула свободных рецепторов молекул адгезии и уровня активности иммунной системы у жителей Мурманской области. *Физиология человека.* 2019;45(1):104–112. [Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. The ratio of the content of the pool of free receptors of adhesion molecules and the level of activity of the immune system in residents of the Murmansk region. *Fiziologiya cheloveka.* 2019;45(1):104–112. (In Russian)]. DOI: 10.1134/S0131164618060115
35. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН; 2014. [Dobrodeeva L.K., Samodova A.V. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta.* Ekaterinburg: RIO UrO RAN; 2014. (In Russian)].

Поступила 10.06.2022

Сведения об авторах/Information about the authors

Самодова Анна Васильевна (Samodova Anna V.) — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>

Добродеева Лилия Константиновна (Dobrodeeva Liliya K.) — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета, директор Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>

© ЗАСЛАВСКАЯ Р.М., 2022

Заславская Р.М.

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ХРОНОСТРУКТУРУ БИОРИТМА ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ФГБУН «Институт космических исследований» Российской академии наук, 117997, Москва, Россия

Статья посвящена актуальной проблеме — влиянию антиоксидантной терапии на временную организацию внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Представлены данные о циркадианных, циркасептаных и циркасемисептаных ритмах параметров внешнего дыхания у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, под влиянием антиоксидантной терапии с использованием элтацина.

Ключевые слова: функция внешнего дыхания; обструктивная болезнь легких; элтацин; циркадианные ритмы; циркасептаные ритмы; циркасемисептаные ритмы.

Для цитирования: Заславская Р.М. Влияние антиоксидантной терапии на хроноструктуру биоритма внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):464–466.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-464-466>

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

Zaslavskaya R.M.

THE EFFECT OF ANTIOXIDANT THERAPY ON THE CHRONOSTRUCTURE OF THE RESPIRATORY BIORHYTHM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Space Research Institute, 117997, Moscow, Russia

The article deals with an issue of the day, the effect of antioxidant therapy on the temporal organization of external respiration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Data on diurnal rhythm, circaseptane and circasemiseptane rhythms of external respiration parameters in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease under the influence of antioxidant therapy using Eltacin are represented.

Key words: function of external respiration; obstructive pulmonary disease; Eltacin; circadian rhythms; circaseptane rhythms; circasemiseptane rhythms.

Для цитирования: Zaslavskaya R.M. The effect of antioxidant therapy on the chronostructure of the respiratory biorhythm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):464–466.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-464-466>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24.04.2022

Несмотря на имеющиеся стандарты лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), многие вопросы эффективности применения средств базисной терапии изучены недостаточно полно. По-прежнему остаются малоизученными вопросы временной организации функции внешнего дыхания (ФВД) и ее нарушений у больных ХОБЛ, а также возможности лекарственного воздействия с целью нормализации хроноструктуры показателей ФВД у этой категории больных.

Целью данного исследования явилось определение влияния комплекса заменимых аминокислот (глутаминовой кислоты, глицина, цистеинтацина (МНПК «БИОТИКИ», Россия) на показатели временной организации структуры ФВД, бронхиальной проходимости, антиоксидантную защиту и перекисное окисление липидов (ПОЛ) в эритроцитах больных ХОБЛ пожилого возраста, для которых характерен оксидативный стресс.

Разработка новых терапевтических приемов лечения ХОБЛ касается не только использования традиционно применяемых средств, но и углубленного изучения механизмов действия метаболических препаратов новой

генерации и оценки их эффективности, в особенности у больных пожилого возраста в свете исследований последних лет, показавших ключевую роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ [1]. Кроме изложенного, большую роль в функции внешнего дыхания в норме и при ХОБЛ играет временная организация показателей ФВД. Временная организация включает циркадианную (околосуточную), циркасептанную ритмичность (7-дневную периодичность) и циркасемисептанную — 3,5-дневную ритмичность ФВД.

Материал и методы

Антиоксидантную терапию композицией заменимых аминокислот (глутаминовая кислота, глицин, цистеин) в дозе 100 мг 3 раза в сутки сублингвально получали 14 больных ХОБЛ. Длительность терапии составляла 14–20 дней на фоне традиционной терапии (ТТ). Средний возраст больных составлял $67,7 \pm 3,2$ года. У всех больных отмечалась дыхательная недостаточность 2–3-й степени. У 6 больных имелась симптоматика хронического легочного сердца.

Больным проводили общепринятое клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включая рентгенологическое. Определяли ФВД методом спирографии на аппарате «МЕТА-ТЕСТ» (РОССИЯ), компьютерную спирометрию на анализаторе SPIROLIFT-SP-5000 (Япония) до и после $16,5 \pm 1,0$ дня лечения, а также с помощью пикфлоуметрии аппаратом FERRARIS MEDICAL (Великобритания). Пикфлоуметрию проводили в течение суток каждые 3 ч (09.00–12.00–15.00–18.00) до и после 20-дневного лечения в течение 7 сут. Внутренний редокс-статус оценивали по уровню антиоксидантной системы в эритроцитах. Определяли активность глутатионзависимых ферментов: каталазы, Cu-Zn-супероксиддисмутазы (Cu-Zn-COD) до начала лечения комплексом заменимых аминокислот и на 14–20-е сутки после начала лечения у больных ХОБЛ. Активность глутатионзависимых ферментов определяли по окислению НАДФН в сопряженной системе на анализаторе FP-901 LABSISTEMS (Finland). В качестве «маркера» перекисного окисления липидов определяли уровень малонового диальдегида (МДА). Вся полученная информация была подвергнута статистическому анализу методом вариационной статистики и разностным методом. Хронобиологические исследования анализировались методами индивидуального и усредненно-группового косинор-анализа по Ф. Халбергу.

Результаты

Антиоксидантная терапия комплексом заменимых аминокислот (элтацином) в дозе 100 мг 3 раза в день сублингвально проводилась на фоне традиционной терапии. Эффект лечения наступал на $8,4 \pm 1,2$ сут. Показатели ФВД и газообмена улучшились. Снизилось PCO_2 , увеличились PO_2 , SAO_2 . Изучение циркадианной хронострук-

туры бронхиальной проходимости и гемодинамики выявило тенденцию к повышению мезора (среднесуточного уровня) пикфлоуметрии, снижению мезоров ЧД и ЧСС, систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), среднего АД (АДср), пульсового АД (ПАД), ДП и сохранение ритмов САД, ДАД, АДср со смещением акрофаз к утренним часам. При этом исчез ритм ДП, имевший место до лечения (табл. 1).

Отмечалась тенденция к снижению циркасептаных мезоров ЧД, ЧСС, САД, ДАД, ПАД, ДП и тенденции к повышению циркасептанного мезора пикфлоуметрии. Тогда как до лечения циркасептаные ритмы бронхиальной проходимости, ЧД и гемодинамики не обнаруживались, то после лечения заменимыми аминокислотами появились циркасептаные ритмы САД, ДАД, АДср. (табл. 2).

Циркасемисептаные ритмы до лечения не выявлялись, а после лечения появлялся циркасемисептаный ритм ПАД. После лечения мезоры показателей бронхиальной проходимости имели лишь тенденцию к увеличению. Мезоры ЧД и показателей гемодинамики уменьшались. Динамика параметров антиоксидантной системы свидетельствовала об их пониженном уровне до лечения и достоверном увеличении их значений после лечения элтацином (табл. 3).

Уровень МДА существенно снизился после лечения. В ранних работах отмечались данные о влиянии элтацина на антиоксидантную защиту и уровень МДА, клиническую симптоматику, результаты ЭКГ-мониторирования у больных ИБС [2]. По данным Калининой и соавт. [3], определена возможность регуляции антиоксидантного ответа с помощью элтацина у больных ХОБЛ.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали

Таблица 1

Циркадианная структура показателей бронхиальной проходимости и гемодинамики до и после терапии заменимыми аминокислотами (элтацином) на фоне традиционной терапии у больных ХОБЛ пожилого возраста (95% доверительный интервал)

Показатели	Мезор		Амплитуда		Акрофаза	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧД в мин	23,47 21,79–25,15	20,73 16,64–24,8	–	–	–	–
ЧСС в мин	81,72 72,87–90,56	75,29 60,67–89,92	–	–	–	–
САД, мм рт. ст.	140,13 129,41–150,8	119,9 96,19–143,61	6,81 0,41–13,20	2,36 0,09–4,64	3 ч 39 мин 1,21–10,10	8 ч 34 мин 2,41–13,56
ДАД, мм рт. ст.	89,01 82,9–93,13	75,43 60,51–90,36	5,49 1,76–9,21	2,33 0,55–4,12	3 ч 02 мин 1,56–6,04	7 ч 44 мин 2,37–12,21
АДср, мм рт. ст.	106,05 99,00–113,10	90,26 72,58–107,93	5,91 1,73–10,09	2,33 0,55–4,12	3 ч 16 мин 1,54–6,18	8 ч 01 мин 3,01–12,39
ПАД, мм рт. ст.	52,02 44,87–59,18	44,46 34,19–54,79	–	–	–	–
ДП, усл. ед.	113,96 99,44–128,48	98,72 77,99–119,5	9,59 2,39–16,79	–	10 ч 24 мин 1,32–12,34	–
Пикфлоуметрия	271,83 221,21–322,46	285,69 239,50–331,89	–	–	–	–

Примечание: наличие ритма характеризуется указанием амплитуды и акрофазы в таблице.

Таблица 2

Циркасептанная структура показателей бронхиальной проходимости и гемодинамики до и после терапии заменимыми аминокислотами на фоне традиционной терапии у больных ХОБЛ пожилого возраста (95% доверительный интервал)

Показатели	Мезор		Амплитуда		Акрофаза	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧД в мин	23,69 21,96–25,42	20,24 16,21–24,28	–	–	–	–
ЧСС в мин	87,44 79,96–94,92	75,28 61,08–89,48	–	–	–	–
САД, мм рт. ст.	136,57 125,71–147,42	120,38 97,86–142,89	–	3,02 0,46–5,58	–	158,54 139,48–43,24
ДАД, мм рт. ст.	85,8 80,2–91,39	74,48 60,96–88,0	–	1,62 0,36–2,87	–	14,32 138,26–43,11
Адср, мм рт. ст.	102,72 95,77–109,67	89,78 73,45–106,10	–	1,88 0,84–2,96	–	03,09 141,51–40,56
ПАД, мм рт. ст.	51,03 43,88–58,18	45,9 78,76–119,64	–	–	–	–
ДП, усл. ед.	120,33 105,9–134,76	99,2 78,76–119,64	–	–	–	–
Пикфлоуметрия	273,48 224,48–322,48	280,34 235,16–325,15	–	–	–	–

Примечание: наличие ритма характеризуется указанием амплитуды и акрофазы в таблице.

Таблица 3

Динамика уровня антиоксидантной системы и ПОЛ в эритроцитах больных ХОБЛ пожилого возраста под влиянием комбинации заменимых аминокислот на фоне традиционной терапии

Показатели	Данные здоровых добровольцев	До лечения	<i>p</i>	После лечения	<i>p</i>	% прироста
Глутатион, мкмоль/гНв	2,6 ± 0,32	1,27 ± 0,6	< 0,05	2,66 ± 0,45	< 0,05	+ 109
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин-гНв	25,4 ± 1,86	16,5 ± 3,6	< 0,05	26,5 ± 4,0	< 0,05	+ 60
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин-гНв	2,42 ± 0,21	2,68 ± 0,47		4,02 ± 0,56	< 0,05	+ 50
Каталаза, мкмоль/гНв	17,4 ± 0,01	9,1 ± 0,65	< 0,05	12,8 ± 1,7	< 0,05	+ 40,6
Cu-Zn-супероксиддисмутаза, ЕД/гНв	245 ± 11,3	168,2 ± 23,2	< 0,05	242,6 ± 33,0	< 0,05	+ 44,2
Малоновый диальдегид, нмоль/гНв	31 ± 0,14	4,1 ± 0,41	< 0,05	1,35 ± 0,52	< 0,05	– 32,5

выраженное нормализующее воздействие композиции заменимых аминокислот (элтацина) на антиоксидантную защиту и ПОЛ, а также положительное влияние на клиническую симптоматику, бронхиальную проходимость, ФВД, газообмен в легких, циркадианную структуру бронхиальной проходимости и гемодинамики у больных ХОБЛ и в меньшей степени на циркасептанную и циркасептанную структуру данных показателей.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г., Цой А.Н., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. *Русский медицинский журнал*. 2001;9(1):9–35. [Aisanov Z.R., Kokosov A.N., Ovcharenko S.I., Khmelkova N.G., Tsoi A.N., Chuchalin A.G., Shmelev E.I. Chronic obstructive pulmonary diseases. Federal program. *Russian Medical Journal*. 2001;9(1):9–35. (In

Russian)].

2. Заславская Р.М., Келимбердиева Э.С., Лилица Г.В., Морозова И.А., Логвиненко С.И., Щербань Э.А. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010:316. [Zaslavskaya R.M., Kelimberdieva E.S., Lilitsa G.V., Morozova I.A., Logvinenko S.I., Shcherban E.A. Efficacy of metabolic therapy in elderly patients with coronary heart disease. Moscow: Medpraktika-M Publishing House, 2010:316. (In Russian)].
3. Калинина Е.В., Комиссарова И.А., Заславская Р.М. Регуляция антиоксидантного ответа через редокс-зависимые пути сигнальной трансдукции с помощью метаболического препарата-элтацина в терапии хронических обструктивных болезней легких. *Сборник резюме 11 Нац. конгресса по болезням органов дыхания*. 2001:229. [Kalinina E.V., Komissarova I.A., Zaslavskaya R.M. Regulation of the antioxidant response through redox-dependent signal transduction pathways using a metabolic drug-eltacin in the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases. *Collection of summaries of the 11th National Congress on Respiratory Diseases*. 2001:229. (In Russian)].

Поступила 24.04.2022

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

Ройтберг Г.Е.¹, Кондратова Н.В.¹, Тарабарин С.А.¹, Солдатов Е.А.²

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РУБЦОВОЙ СТРИКТУРЫ ТЕРМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА

¹АО «Медицина», 125047, Москва, Россия

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения Москвы», 111020, Москва, Россия

Рубцовая стриктура общего желчного протока, осложненная механической желтухой, является серьезным заболеванием, угрожающим жизни. Стриктура, связанная с хроническим панкреатитом, трудно поддается лечению из-за фиброза, рубцевания стенки желчного протока в дистальном отделе. Предпочтение отдают малоинвазивным способам устранения стриктуры для восстановления оттока желчи. Представленное редкое клиническое наблюдение отдаленных результатов комплексного лечения рубцовой стриктуры терминального отдела общего желчного протока, осложненной механической желтухой, гнойным холангитом, коагулопатией, гемобилией, демонстрирует сложность ведения таких пациентов, эффективность использования малоинвазивных технологий.

Ключевые слова: рубцовая стриктура общего желчного протока; механическая желтуха; комплексное лечение.

Для цитирования: Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В., Тарабарин С.А., Солдатов Е.А. Отдаленные результаты комплексного лечения рубцовой стриктуры терминального отдела общего желчного протока. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10): 467–469. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-467-469>

Для корреспонденции: Тарабарин Сергей Андреевич — e-mail: tarabarinsa@medicina.ru

Roytberg G.E.¹, Kondratova N.V.¹, Tarabarin S.A.¹, Soldatov E.A.²

LONG-TERM OBSERVATION OF COMPLEX TREATMENT OF CICATRICAL STRICTURE OF THE TERMINAL SECTION OF THE COMMON BILE DUCT

¹JSC «Medicina», 125047, Moscow, Russia

²Municipal Clinical Hospital № 29 named after N.E. Bauman of Moscow Healthcare Department, 111020, Moscow, Russia

Corrosive stricture of the common bile duct complicated by obstructive jaundice, is a serious life-threatening disease. The stricture associated with chronic pancreatitis is difficult to treat due to fibrosis, scarring of the bile duct wall in the distal region. Preference is given to minimally invasive methods of eliminating stricture to restore the bile outflow. The presented rare long-term clinical observation of the complex treatment of corrosive stricture of the common bile duct terminal section complicated by obstructive jaundice, purulent cholangitis, coagulopathy, hemobilia, demonstrates the complexity of managing such patients, the effectiveness of the use of minimally invasive technologies.

Key words: corrosive stricture of the common bile duct; obstructive jaundice; combined modality treatment.

For citation: Roytberg G.E., Kondratova N.V., Tarabarin S.A., Soldatov E.A. Long-term observation of complex treatment of cicatricial stricture of the terminal section of the common bile duct. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):467–469. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-467-469>

For correspondence: Sergei A. Tarabarin — e-mail: tarabarinsa@medicina.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 22.07.2022

Рубцовая стриктура общего желчного протока (ОЖП), осложненная механической желтухой, является серьезным заболеванием, угрожающим жизни [1]. Причины такой патологии могут быть различными [1, 2]. Наиболее распространенная «нехирургическая» причина стриктуры ОЖП — хронический панкреатит (ХП), что наблюдается у 13–21% пациентов [3, 4]. Эти стриктуры трудно поддаются лечению из-за фиброза, рубцевания и кальцинации стенки желчного протока в дистальном отделе [1].

Для восстановления оттока желчи предпочтение отдают малоинвазивным вмешательствам [1, 5, 6]. При этом случаи успешного лечения рубцовых стриктур ОЖП, осложненных механической желтухой, являются единичными [1, 7]. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент, 37 лет, 22.09.2011 г. переведен из многопрофильной федеральной больницы в стационар АО «Медицина» в экстренном порядке по поводу рубцовой стриктуры терминального отдела ОЖП, осложненной механической желтухой.

Считает себя больным с 13.09.2011 г., когда после погрешности в диете отметил опоясывающую боль в мезогастррии, однократное повышение температуры до 39 °С. Находился дома в течение 3 сут, принимал спазмолитические препараты, при этом боль сместилась в эпигастррии. Повышения температуры больше не отмечал. Присоединились желтушность кожных покровов, потемнение мочи, светлый цвет кала.

Из анамнеза жизни известно, что в 1996 г. дважды выполнялась лапаротомия по поводу деструктивного панкреатита с панкреонекрозом, разлитого перитонита.

16.09.2011 г. пациент вызвал скорую помощь и был госпитализирован в хирургическое отделение многопрофильной федеральной больницы, где проходил лечение и комплексное обследование (анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование и компьютерная томография брюшной полости). По данным клинического, инструментального и лабораторного обследований был поставлен диагноз: «стриктура холедоха, механическая желтуха»; предложена операция в объеме панкреатодуоденальной резекции. Пациент от предложенной операции отказался и переводом поступил в стационар АО «Медицина».

При поступлении 22.09.2011 г. общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и склеры желтушные. Температура 36,5 °С. ЧДД 18 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ЧСС 74 в минуту. АД 125/75 мм рт. ст. Живот правильной формы, не вздут, участвует в акте дыхания равномерно. По срединной линии живота грубый рубец, без дефекта. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Аускультативно перистальтика выслушивается, отчетливая. Печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см, при пальпации ее край острый, эластической консистенции, безболезненный. Желчный пузырь не пальпируется, «пузырные» симптомы отрицательные.

Анализ крови: гемоглобин 150 г/л, лейкоциты $4,6 \times 10^9$ /л, общий билирубин 240 мкмоль/л (183 мкмоль/л связанный, 57 мкмоль/л свободный), АлАТ 2238 ЕД/л, АсАТ 2790 ЕД/л, протромбиновый тест 2,29 (МНО), тромбиновое время 20 с, АЧТВ 35 с. Диастаза мочи 288 ЕД/л.

23.09.2011 г. под внутривенной анестезией выполнена эндоскопическая ретроградная холангиография (устье большого дуоденального сосочка точечное, из него поступает прозрачная светлая желчь маленькими порциями, при введении контраста — холедох сужен до 1–2 мм на протяжении 3 см, общий печеночный проток расширен до 15 мм), проведены папилосфинктеротомия, билиодуоденальное стентирование — установлен пластиковый стент длиной 6 см, диаметром 10 Fr (производитель Wilson-Cook Medical Inc., USA). По стенту отмечено обильное поступление светлой желчи. Проксимальный конец стента выше стриктуры на 2,0 см, дистальный выступает в просвет двенадцатиперстной кишки на 1,0 см. Операцию перенес удовлетворительно. Продолжена инфузионная, спазмолитическая, антибактериальная терапия.

25.09.2011 г. пациент около 17.00 отметил внезапную боль в эпигастрии, тошноту, двукратную рвоту, повторная рвота с небольшим сгустком крови. Дополнительно усилена спазмолитическая, обезболивающая терапия, введен противорвотный препарат. Боль уменьшилась, но полностью не стихла, тошнота прошла. В анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина до 137 г/л, повышение уровня общего билирубина до 288 мкмоль/л, панкреатическая амилаза 167 ЕД/л. В ночь с 25 на 26.09.2011 боль рецидивировала в эпигастрии с иррадиацией в спину, усилилась тошнота, возобновилась рвота с примесью «кофейной гущи». В анализе крови отмечена отрицательная динамика: снижение уровня гемоглобина до 118 г/л, увеличение уровня общего билирубина до 299 мкмоль/л. В коагулограмме выявлена коагулопатия: антитромбин III 11%, тромбиновое время 19 с, протромбиновый тест 1,38 (МНО).

27.09.2011 г. выполнена компьютерная томография брюшной полости, обнаружены билиарная гипертензия, подпеченочный блок ОЖП (возможно, сформировавшаяся гематома в просвете ОЖП), явления холангита, выраженные рубцовые изменения в панкреатодуоденальной зоне и отек в этой области.

27.09.2011 г. под внутривенным наркозом выполнены эндоскопическая ретроградная холангиография, удаление билиарного стента, санация и ревизия желчных протоков, назобилиарное дренирование. При исследовании в желудке обнаружено до 50 мл содержимого типа «кофейной гущи», в просвете двенадцатиперстной кишки — сгустки алого цвета, исходящие из устья большого дуоденального сосочка. Билиарный стент полностью обтурирован сгустками, удален. Сгустки отмыты холодной водой. Папиллотомический разрез покрыт фибрином, подтекания крови из него нет. Произведена санация желчных протоков, при этом отмыты сгустки крови и небольшое количество сливкообразного гноя. Учитывая гемобилию и гнойный холангит, выполнено назобилиарное дренирование. Пациент операцию перенес удовлетворительно.

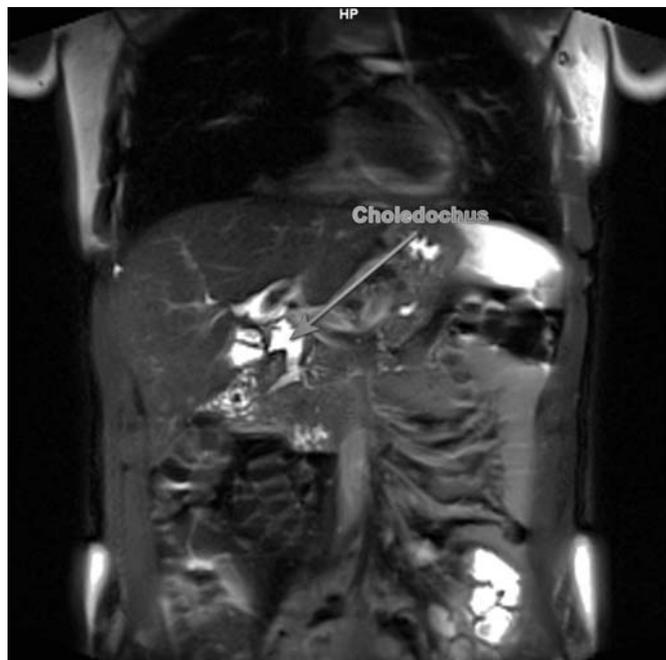
Для дальнейшего лечения пациент переведен в блок интенсивной терапии, где продолжена инфузионная, противовоспалительная, спазмолитическая, гепатотропная терапия. Состояние постепенно улучшалось. Однако уровень общего билирубина оставался высоким: 231 мкмоль/л от 29.09.2011 г., 248 мкмоль/л от 30.09.2011 г.

01.10.2011 и 05.10.2011 г. пациенту проведена аппаратная детоксикация (плазмозферез) с положительным эффектом. Уровень общего билирубина уменьшился до 69 мкмоль/л.

04.10.2011 г. под внутривенным наркозом удален назобилиарный дренаж, при фибродуоденоскопии установлен билиодуоденальный пластиковый стент.

07.10.2011 г. пациент переведен в палату стационара, где продолжена назначенная терапия.

Пациент провел в стационаре 18 дней и 10.10.2011 г. выписан на амбулаторное наблюдение с рекомендацией приема дюспаталина 0,2 г два раза в день длительно, три-



Магнитно-резонансная холангиография

хопола 0,25 г три раза в день и ципролета 0,5 г два раза в день в течение 5 дней.

Через 3 мес. в условиях стационара 24.12.2011 г. под внутривенной анестезией произведена смена стента. 25.12.2011 г. пациент выписан на амбулаторное наблюдение с рекомендацией приема дюспаталина 0,2 г два раза в день постоянно.

В связи с отсутствием жалоб, нормальными лабораторными показателями крови и отсутствием желчной гипертензии по данным компьютерной томографии брюшной полости 31.07.2012 г. стент удален.

Последние 10 лет чувствовал себя удовлетворительно, к врачам не обращался, обострений заболеваний не отмечал.

26.08.2022 г. пациент обратился для амбулаторного обследования. Жалоб не предъявляет. Результаты обследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови в норме. Выполнена МР-холангиография: рубцово-фиброзные изменения в панкреатодуоденальной зоне с расширением и деформацией желчевыводящих и вирсунгова протоков, единичные кальцинаты в просвете вирсунгова протока на уровне головки поджелудочной железы.

Таким образом, представленное редкое клиническое наблюдение отдаленных результатов комплексного лечения рубцовой стриктуры терминального отдела общего желчного протока, осложненной механической желту-

хой, гнойным холангитом, коагулопатией, гемобилией, демонстрирует сложность ведения таких пациентов, эффективность использования малоинвазивных технологий, что позволяет сохранить хорошее качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хасанов А.Г., Бакиров С.Х., Шамсиев Р.Э. и др. Хирургическая тактика при обтурационной желтухе неопухолевого происхождения и стриктурах дистального отдела холедоха. *Современные проблемы науки и образования*. [Khasanov A.G., Bakirov S.Kh., Shamsiev R.E. Surgical tactics in obstructive jaundice of non-tumor origin and strictures of the distal choledochus. *Modern problems of science and education*. 2020;2. (In Russian)]. DOI: 10.17513/spno.29646
2. Nakai Y., Isayama H., Wang H-P. et al. International consensus statements for endoscopic management of distal biliary stricture. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;35(6):967–979.
3. Kapoor B.S., Mauri G., Lorenz J.M. Management of biliary strictures: state-of-the-art review. *Radiology*. 2018;289(3):590–603. DOI: 10.1148/radiol.2018172424
4. Kirkpatrick D.L., Hasham H., Collins Z. et al. The Utility of a Benign Biliary Stricture Protocol in Preventing Symptomatic Recurrence and Surgical Revision. *J. Vasc Interv Radiol.* 2018;29(5):688–694. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.10.032
5. Хатьков И.Е., Аванесян Р.Г., Ахаладзе Г.Г. и др. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи. *Хирургия*. 2020;6:5–17. [Khatkov I.E., Avanesyan R.G., Akhaladze G.G. Russian consensus on topical issues of diagnosis and treatment of obstructive jaundice syndrome. *Khirurgiia*. 2020;6:5–17. (In Russian)]. DOI: 10.17116
6. Ma M.X., Jayasekera V., and Chong A.K. Benign biliary strictures: prevalence, impact, and management strategies. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019;12:83–92. Doi 10.2147/CEG.S165016
7. Kaffes A.J. Management of benign biliary strictures: current status and perspective. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22:657–663. DOI: 10.1002/jhbp

Поступила 22.07.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Ройтберг Григорий Ефимович (Roytberg Grigory E.) — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент АО «Медицина», заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Кондратова Наталья Владимировна (Kondratova Natalia V.) — д-р мед. наук, профессор, кафедра терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2421-0558>

Тарабарин Сергей Андреевич (Tarabarin Sergey A.) — д-р мед. наук, профессор, кафедра терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8012-4200>

Солдатов Евгений Александрович (Soldatov Evgeny Alexandrovich) — заведующий отделением эндоскопии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения Москвы», <https://orcid.org/0000-0001-6198-4216>

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Перегородиев И.Н.¹, Харбедия Е.Х.¹, Бохян В.Ю.¹, Делекторская В.В.¹, Козлов Н.А.¹,
Мелконян Г.Г.², Стилиди И.С.¹

СМЕШАННАЯ НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ-НЕНЕЙРОЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ (MiNEN) ЖЕЛУДКА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Минздрава России, 115478, Москва, Россия

²ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения города Москвы», 129336, Москва, Россия

По данным последней классификации нейроэндокринных неоплазий (НЭН) ВОЗ от 2022 г., под термином MiNENs понимаются смешанные эпителиальные новообразования, в которых нейроэндокринный компонент сочетается с ненеурэндокринным, при этом каждый из них подтверждается морфологическим и/или иммуногистохимическим исследованием. Ненеурэндокринный компонент подразумевает под собой не только аденокарциному, но и другие гистологические типы карцином, например плоскоклеточный рак. Нейроэндокринный компонент может быть представлен не только нейроэндокринным раком, но и высокодифференцированной опухолью (НЭО). Также для НЭН желудка выделены такие подгруппы MiNENs, как *Mix-adenocarcinoma-NEC* (смешанная аденокарцинома-НЭР, в которую входит как мелкоклеточный, так и крупноклеточный НЭР) и *Mix-adenocarcinoma-NET* (смешанная аденокарцинома-НЭО). MiNENs представляет собой крайне редко встречающееся заболевание. Доступные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев MiNENs нейроэндокринный компонент представлен высокоагрессивными низкодифференцированными НЭР. В основе терапии лежат принципы лечения НЭР. Говорить о точных эпидемиологических данных, прогнозе течения заболевания и утвержденных алгоритмах лечения не представляется возможным ввиду вышеперечисленных причин.

Ключевые слова: нейроэндокринная неоплазия; MiNENs; MANEC; клинический случай; онкология.

Для цитирования: Перегородиев И.Н., Харбедия Е.Х., Бохян В.Ю., Делекторская В.В., Козлов Н.А., Мелконян Г.Г., Стилиди И.С. Смешанная нейроэндокринная-ненеурэндокринная неоплазия (MiNEN) желудка. *Клиническая медицина*. 2022; 100(9–10):470–473. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-470-473>

Для корреспонденции: Перегородиев Иван Николаевич — e-mail: ivan.peregorodiev@gmail.com

Peregorydiev I.N.¹, Kharbediya E.Kh.¹, Bokhyan V.Y.¹, Delektorskaya V.V.¹, Kozlov N.A.¹,
Melkonyan G.G.², Stilidi I.S.¹

MIXED NEUROENDOCRINE AND NON-NEUROENDOCRINE NEOPLASIA (MiNEN) OF THE STOMACH

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russia

²Hospital for War Veterans №3 Department of Healthcare of of Moscow, 129336, Moscow, Russia

From the latest WHO classification of neuroendocrine neoplasms (NENs), the term MiNENs refers to mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine tumors. A neuroendocrine component coexists with a non-neuroendocrine one in them. They are morphologically and/or immunohistochemically validated. The non-neuroendocrine component implicates adenocarcinoma, apart from other histological subtypes of carcinomas, such as squamous cell carcinoma. The neuroendocrine component can be represented by a high-grade tumour (HGNEC) in addition to neuroendocrine cancer. Gastric NENs also have subgroups of MiNENs such as mixed adenoneuroendocrine carcinoma (Mixed-adenocarcinoma-NEC), which includes both, small or large cell type, neuroendocrine carcinoma (NEC) and mixed adenoneuroendocrine tumor (Mixed-adenocarcinoma-NET). Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs) is a rare disease. Based on the available data, neuroendocrine component has a highly aggressive biological behaviour represented by a low-differentiated neuroendocrine tumor in the majority of MiNENs cases. The treatment is based on the principles of neuroendocrine tumour therapy. The foregoing shows that it is not possible to provide precise epidemiological data, prognosis and approve treatment strategies.

Keywords: neuroendocrine neoplasia; MiNENs; MANEC; clinical case; oncology.

Для цитирования: Peregorydiev I.N., Kharbediya E.Kh., Bokhyan V.Y., Delektorskaya V.V., Kozlov N.A., Melkonyan G.G., Stilidi I.S. Mixed neuroendocrine and non-neuroendocrine neoplasia (MiNEN) of the stomach. *Klinicheskaya meditsina*. 2022; 100(9–10):470–473. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-470-473>

For correspondence: Ivan N. Peregorydiev — e-mail: ivan.peregorodiev@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Согласно последней классификации нейроэндокринных неоплазий ВОЗ, 5-я редакция которой вышла в свет в 2022 г., под термином MiNENs (Mixed Neuroendocrine Nonneuroendocrine Neoplasms — смешанная нейроэндокринная и ненейроэндокринная неоплазия) понимаются смешанные эпителиальные новообразования, в которых нейроэндокринный компонент сочетается с ненейроэндокринным, при этом каждый компонент подтверждается морфологическим и/или иммуногистохимическим исследованием. Эпителиальные новообразования, в состав которых входят как эндокринный, так и ненейроэндокринные опухолевые компоненты, описаны для многих локализаций.

Смешанные неоплазии, локализующиеся в ЖКТ, в 2010 г. были выделены ВОЗ в отдельную группу нозологий — MANEC (Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma — смешанная адено-нейроэндокринная карцинома) [1]. Каждый компонент смешанной опухоли в соответствии с разработанными критериями должен составлять не менее 30% от общей опухолевой массы. В 2017 г. ВОЗ для новообразований поджелудочной железы заменила термин MANEC на MiNENs, сохранив при этом 30% порог, который должен составлять тот или иной компонент в общей опухолевой массе. Терминологически экзокринный компонент был заменен на более «всеобъемлющий» ненейроэндокринный (включающий не только аденокарциному, но и другие гистологические типы, например плоскоклеточные и саркоматоидные опухоли), а термин «карцинома» был заменен на «неоплазию», это означало, что нейроэндокринный компонент может быть представлен не только раком, но и высокодифференцированной опухолью. Достаточно быстро, в 2019 г., применение данного определения — MiNENs — было экстраполировано в классификации ВОЗ на опухоли всей гастроэнтеропанкреатической локализации [2]. Термин MiNENs по сравнению с MANEC более точно отражает спектр морфологической гетерогенности, возможных комбинаций нейроэндокринного и ненейроэндокринного компонентов опухоли, что во многом определяется локализацией опухоли [3].

В 2022 г. в классификацию нейроэндокринных опухолей (НЭО) эксперты ВОЗ внесли некоторые уточнения в понятие смешанных опухолей. В частности, для нейроэндокринных неоплазий желудка выделены такие подгруппы MiNENs, как Mix-adenocarcinoma-NEC (смешанная аденокарцинома-НЭР (нейроэндокринный рак), в которую входит как мелкоклеточный, так и крупноклеточный НЭР) и Mix-adenocarcinoma-NET (смешанная аденокарцинома-НЭО). Также следует отметить, что принцип 30% порога, который должен составлять тот или иной компонент в общей опухолевой массе, оставлен только для опухолей, локализующихся в ЖКТ. Для MiNENs других локализаций при постановке диагноза значение имеет наличие морфологически подтвержденных двух различных компонентов опухоли без учета доли каждого из них.

Отмечается, что сам по себе термин MiNENs скорее описывает концептуальную группу нозологий, чем конкретный диагноз [4].

MiNENs в определении ВОЗ 2017/2019/2022 гг. представляется крайне редко встречающимся диагнозом. По данным регистра Surveillance of Rare Cancers in Europe, частота встречаемости данной нозологической формы в 2008 г. составила менее 0,01 на 100 000 населения [5]. В международной литературе упоминания о MiNENs встречаются исключительно как в публикациях по клиническим случаям и небольшим ретроспективным группам пациентов. Ввиду вышеперечисленных причин говорить о точных эпидемиологических данных, прогнозе течения заболевания и утвержденных алгоритмах лечения не представляется возможным.

Основываясь на доступных данных, ограниченных и противоречивых, можно говорить о том, что в большинстве случаев MiNENs нейроэндокринный компонент представлен высокоагрессивными низкодифференцированными формами НЭР. Вследствие чего в основе терапии лежат принципы лечения НЭР [6, 7]. В прочих случаях, когда ненейроэндокринный компонент доминирует и/или представлен более агрессивной гистологической формой, ряд клиницистов предпочитает лечебные подходы по лечению аденокарциномы той или иной локализации [6]. Следует отметить, что на сегодняшний день нет рандомизированных проспективных исследований, доказывающих правомочность данных подходов.

Патогенез MiNENs остается темой для дебатов в среде патологов и клиницистов. Сегодня существуют три основные патогенетические теории: первая говорит о том, что эндокринный и ненейроэндокринный компоненты развиваются независимо, синхронно или метахронно — из разных клеток предшественников, и в последующем «сливаются» [8]. Вторая теория гласит, что оба компонента возникают из общих плюрипотентных стволовых клеток предшественников, которые приобретают бифенотипическую дифференцировку в процессе канцерогенеза. Третья теория предполагает общее моноклональное происхождение двух компонентов, но выдвигает гипотезу о том, что нейроэндокринная дифференцировка развивается из изначально ненейроэндокринного клеточного фенотипа путем прогрессирующего накопления молекулярных/генетических поломок.

Клинический случай

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина обратился мужчина, 52 года, которому по месту жительства в одном из центральных регионов Российской Федерации был выставлен диагноз «рак желудка». По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) опухоль бляшковидной формы локализовалась в теле желудка, диаметр ее составлял около 2 см, глубина инвазии — мышечный слой стенки желудка, морфологически — умеренно дифференцированная аденокарцинома. При компьютерной томографии (КТ) трех зон с контрастным усилением признаков отдаленной распространенности опухолевого процесса нет, подозрение на метастатически измененные парагастральные лимфатические узлы. В последующем выполнена стадирующая лапароскопия, при которой признаков диссеминации опухолевого процесса не об-

наружено. Взятые на исследование парагастральные лимфатические узлы — при гистологическом исследовании в двух лимфатических узлах обнаружены метастазы аденокарциномы. Пациенту выставлен клинический диагноз «рак желудка, cT2N1M0 (cut-)». В рамках перитоперационного лечения проведено 4 курса химиотерапии по схеме FLOT. Лечение было перенесено без выраженной химиотерапевтической токсичности. Для последующего хирургического лечения пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При пересмотре гистологических препаратов с места жительства в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в слизистой оболочке желудка было обнаружено разрастание тубулярной аденокарциномы, а в лимфоузлах — метастазы нейроэндокринной опухоли G1. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациент был дообследован: выполнена ЭГДС с эндосонографией и биопсией — на границе субкардиального отдела и верхней трети тела желудка в проекции малой кривизны была обнаружена бляшко-видная опухоль вытянутой формы, на широком основании, с гиперемированной разрыхленной поверхностью, размерами 1,5–2,0 см в диаметре, плотная и неподвижная при инструментальной пальпации, глубина инвазии — мышечный слой. В свою очередь, при гистологическом исследовании биопсийного материала слизистой оболочки желудка была выявлена нейроэндокринная опухоль. При иммуногистохимическом исследовании нейроэндокринная дифференцировка опухоли была подтверждена, индекс пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67) составил 2%. Также было отмечено, что в слизистой оболочке желудка вблизи опухоли располагались фокусы линейной и микронодулярной гиперплазии нейроэндокринных клеток. При КТ органов грудной и брюшной полостей, а также малого таза явных признаков метастатического процесса не выявлено. По результатам проведенного обследования пациенту выставлен клинический диагноз — ПМЗО (синхронные опухоли): 1) аденокарцинома желудка cTxN0M0, 2) НЭО тела желудка G1 (Ki-67 — 2%) cT2N1Mx. Состояние после диагностической лапароскопии, биопсии парагастральных л/узлов, 4 курсов FLOT (08–12.2021). Больной был обсужден на мультидисциплинарном консилиуме, по результатам которого принято решение о выполнении хирургического вмешательства в объеме гастрэктомии, лимфодиссекции D2.

Послеоперационный период протекал без особенностей. При исследовании операционного материала гастрэктомии было обнаружено, что опухоль желудка имеет смешанную дифференцировку и представлена доминирующим компонентом НЭО и меньшим компонентом тубулярной аденокарциномы (тип по Lauren — неклассифицируемый) с инвазией в мышечный слой стенки желудка, умеренным лечебным патоморфозом (Mandard — TRG-3), сосудистой инвазией, отсутствием метастазов в 16 исследованных лимфоузлах (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). С целью уточнения линии дифференцировки диморфной опухоли желудка было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами

к хромогранину А (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки) и Ki-67 (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки). Индекс Ki-67 клеток эндокринного компонента опухоли составил 5%.

По результатам лечения пациенту выставлен диагноз: MiNEN тела желудка урT2N1(2/16) M0, V1, Pn0, L0, R0, III стадия (тубулярная аденокарцинома low grade + нейроэндокринная опухоль G2, Ki-67 — 5%). Состояние после диагностической лапароскопии, биопсии парагастральных л/узлов, 4 курсов FLOT (08–12.2021), гастрэктомии, лимфодиссекции D2. Больной повторно обсужден на мультидисциплинарном консилиуме для решения вопроса о проведении адьювантной терапии — принято решение от дополнительного лечения воздержаться.

Таким образом, при работе с больными с диагнозом «рак желудка», у которых на этапе диагностики возникают сложности с получением однозначного морфологического заключения, либо в случае, когда морфологическая картина не соотносится с клиническим течением, нужно помнить о редких морфологических формах заболеваний. Так, точный гистологический диагноз будет являться залогом правильно выбранного алгоритма лечения. В свою очередь, при подозрении на MiNENs случай должен быть консультирован морфологом-экспертом из референс-центра по лечению пациентов НЭН ЖКТ.

Другим фактом, представляющим клинический интерес в данном случае, является то, что нейроэндокринный компонент в данной опухоли был представлен нейроэндокринной опухолью G2, Ki-67 — 5%, что случается редко и, в свою очередь, подтверждает правильность замены термина MANEC на MiNENs.

Обсуждение

В настоящее время в мировой литературе, касающейся MiNENs, представлены публикации клинических случаев и анализ ретроспективных серий пациентов. В подавляющем большинстве случаев представленные когорты больных объединяют в себе различные локализации опухолевого процесса, морфологические характеристики, стадии заболевания. Все это существенно усложняет выработку общепринятого подхода по ведению данной категории пациентов.

В большинстве случаев степень агрессивности MiNENs определяется нейроэндокринным опухолевым компонентом, который в 90% случаев представлен низкодифференцированным нейроэндокринным раком.

Одним из «слабых мест» в диагностике MiNENs является первичная биопсия, которая зачастую бывает неточной, что связано с рядом факторов: небольшим объемом опухолевой ткани, получаемой при гастроскопии (если же речь идет о биопсии метастатического очага, то, как правило, он представлен только одним компонентом опухолевой ткани), невозможностью точно определить процентное соотношение эндокринного и не-нейроэндокринного компонентов.

В случае, если имеет место наличие отдаленных проявлений заболевания, необходимо брать биопсийный материал не только из первичной опухоли, но и из метастаза. Причиной этому является то, что опухолевый

компонент в метастазах может отличаться от доминирующего компонента в первичной опухоли. Понимание морфологической характеристики метастатического проявления может быть полезно в следующих случаях: при наличии синхронных отдаленных метастазов, при прогрессировании заболевания после ранее проведенного радикального лечения, при стабильной на фоне лечения первичной опухоли, но активно растущих отдаленных метастазах.

В настоящее время хирургия остается методом выбора для пациентов с потенциально курабельным опухолевым процессом. Также место хирургического метода есть у диссеминированных больных с осложненным характером течения заболевания. Около трети пациентов, получивших хирургическое пособие, в дальнейшем проходят химиотерапевтическое лечение. Использование подхода адьювантной/неоадьювантной химиотерапии для снижения риска рецидива нейроэндокринного компонента не нашел подтверждения в рандомизированных исследованиях по периоперационному лечению НЭН Grade II/III [8]. Следует отметить, что международные рекомендации по лечению MiNENs практически отсутствуют и фактически представлены только рекомендациями Европейского общества по лечению НЭО и NCCN (ENETs, NCCN [7, 9]).

MiNENs остается недостаточно изученной формой опухоли, что связано со сложностями морфологической трактовки, ограниченными возможностями при исследовании биопсийного материала, ограниченностью клинических рекомендаций, отсутствием рандомизированных исследований. В силу отсутствия доказательной базы по ведению пациентов с MiNENs каждый клинический случай должен обсуждаться на мультидисциплинарном консилиуме, а выбор тактики лечения основываться на лечении доминирующего и более злокачественного компонента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bosman, F.T.; Carneiro, F.; Hruban, R.H.; Theise, N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France. 2010:417.
2. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirrmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tu-

mours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–188. DOI: 10.1111/his.13975

3. La Rosa S., Sessa F., Uccella S. Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasms (MiNENs): Unifying the Concept of a Heterogeneous Group of Neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2016;27(4):284–311. DOI: 10.1007/s12022-016-9432-9.
4. Rindi G., Mete O., Uccella S., Basturk O., La Rosa S., Brosens L.A.A., Ezzat S., de Herder W.W., Klimstra D.S., Papotti M., Asa S.L. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2022;33(1):115–154. DOI: 10.1007/s12022-022-09708-2
5. [Electronic resource]. URL: <http://www.rarecare.eu/>
6. La Rosa S., Marando A., Sessa F., Capella C. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs) of the gastrointestinal Tract: *An Update. Cancers (Basel)*. 2012;4(1):11–30. DOI: 10.3390/cancers4010011
7. Garcia-Carbonero R., Sorbye H., Baudin E., Raymond E., Wiedenmann B., Niederle B., Sedlackova E., Toumpanakis C., Anlauf M., Cwikla J.B., Caplin M., O'Toole D., Perren A. Vienna consensus conference participants. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186–94. DOI: 10.1159/000443172
8. Bazerbachi F., Kermanshahi T.R., Monteiro C. Early precursor of mixed endocrine-exocrine tumors of the gastrointestinal tract: histologic and molecular correlations. *Ochsner J.* 2015;15(1):97–101.
9. [Electronic resource]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

Поступила 25.07.2022

Информация об авторах / Information about the authors

Перегорodieв Иван Николаевич (Peregorydiev Ivan N.) — канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0003-1852-4972>

Харбедия Елизавета Хвичевна (Kharbediya Elizaveta Kh.) — ординатор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0002-9315-8573>

Бохян Ваган Юрикович (Bokhyan Vahan Y.) — д-р мед. наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 5 (эндокринной онкологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0002-9066-5190>

Делекторская Вера Владимировна (Delektorskaya Vera V.) — д-р мед. наук, заведующая отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0002-4550-2069>

Козлов Николай Александрович (Kozlov Nikolay A.) — канд. мед. наук, врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Мелконян Георгий Геннадьевич (Melkonyan Georgiy G.) — д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии ДПО РМАНПО, главный врач ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0001-7234-4185>

Стилиди Иван Сократович (Stilidi Ivan S.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Сукмарова З.Н.¹, Ким Е.А.², Попкова Т.В.¹

КУПИРОВАНИЕ БОЛИ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ОТ SARS-COV-2

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

Пациентка, 46 лет, обратилась на консультацию к кардиологу с жалобами на дискомфорт за грудиной, который манифестировал через 3 нед. после перенесенного COVID-19 легкой степени тяжести и сохраняется к моменту обращения около 4 мес. Эхокардиография (ЭхоКГ) нарушения локальной и глобальной сократимости не выявила, обращало на себя внимание утолщение и гиперэхогенность перикарда нижнебоковой, боковой областей левого желудочка без признаков патологической экссудации. Проведены рентгенография органов грудной клетки, проба с физической нагрузкой, анализы крови отклонений не зафиксировали, наблюдалось повышение С-реактивного белка. Пациентке выставлен диагноз «перикардит, ассоциированный с COVID-19, хроническая неэкссудативная форма» и проводилась успешная терапия: колхицин 0,5 мг/сут, ибупрофен 600 мг 3 р/сут. Следующее обращение пациентки произошло через 3 мес.: на фоне ОРВИ возобновились типичные эпизоды малоинтенсивной боли в груди. На ЭхоКГ были зарегистрированы локальная экссудация и начальные признаки нарушения диастолической функции. Через 4 нед. была проведена обязательная вакцинация препаратом «Гам-КОВИД-Вак». Поствакцинальный период сопровождался легким субфебрилитетом в течение 2 сут, после чего пациентка отметила полное исчезновение боли в области сердца. ЭхоКГ зарегистрировала сепарацию листков перикарда по периметру и некоторое улучшение диастолической функции. По комплексу причин терапия не проводилась. В течение последующих месяцев кардиалгии не рецидивировали. Контрольное исследование через 3 мес. показало отсутствие видимой экссудации в полость перикарда, снижение гиперэхогенности при сравнении с записями предыдущих исследований. Через 8 мес. после вакцинации пациентка перенесла очередную COVID-19 легкой степени с рецидивом экссудативного перикардита и вовлечением плевры. В анализах крови, взятых на 1-й неделе заболевания, регистрировался характерный клеточный сдвиг (лимфоцитоз 38%), а также повышение СОЭ до 26 мм/ч, D-димера до 1166 мкг/л. СРБ в период обследования повышен не был. Дополнительный анализ на антитела к кардиолипину, антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антицитрулиновые антитела, антитела к b2-гликопротеину I патологии не выявили. Преходящий субфебрилитет в вечерние часы сохранялся в течение 3 нед., несмотря на прием 800 мг ибупрофена в сутки. К настоящему моменту пациентка продолжает получать колхицин с запланированной длительностью приема 6 мес.

Ключевые слова: вакцинация; COVID-19; осложнения; перикардит.

Для цитирования: Сукмарова З.Н., Ким Е.А., Попкова Т.В. Купирование боли в грудной клетке после вакцинации от SARS-CoV-2. *Клиническая медицина*. 2022;(9–10):474–478. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-474-478>

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

Sukmarova Z.N.¹, Kim E.A.², Popkova T.V.¹

RELIEF OF CHEST PAIN AFTER SARS-COV-2 VACCINATION

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

A 46-year-old patient consulted a cardiologist complaining of discomfort behind the sternum, which manifested itself in 3 weeks after a mild COVID-19 recovery and had been persisting for about 4 months by the time she consulted the doctor. Echocardiography did not reveal any disturbances in regional and global contractility. It was thickening and hyperechogenicity of the pericardium of the lower-lateral, and lateral areas of the left ventricle without any signs of pathological exudation that attracted attention. A chest X-ray and a test with physical activity were performed. Blood tests did not reveal any abnormality, an increase in C-reactive protein was observed. The patient was diagnosed with chronic non-exudative form of pericarditis associated with COVID-19. A successful treatment was carried out: colchicine 0.5 mg/day, ibuprofen 600 mg 3 times a day. Next time the patient consulted a doctor 3 months later. Against the background of ARVI, typical episodes of low-intensity chest pain recurred. Echocardiography showed regional exudation and initial signs of impaired diastolic function. A compulsory vaccination with Gam-COVID-Vac was carried out in 4 weeks. The post-vaccination period was accompanied by low-grade pyrexia for 2 days, after which the patient noted the complete disappearance of the heart pain. Echocardiography recorded pericardial layers separation and some improvement in diastolic function. The treatment was not carried out for various reasons. Over the next months, cardialgia did not recur. Check study 3 months after showed no visible exudation into the pericardial cavity, a decrease in hyperechogenicity compared to the records of previous studies was noted. In 8 months after vaccination, the patient suffered another mild COVID-19 with exudative pericarditis recurrence and the involvement of the pleura. Blood tests taken during the 1st week of the disease revealed a characteristic cellular shift (lymphocytosis 38%), as well as an increase in ESR up to 26 mm/h, D-dimer up to 1166 µg/l. CRP was normal. Additional analysis for cardiolipin antibodies, antinuclear factor, rheumatoid factor, cyclic citrullinated peptide antibodies, b2 glycoprotein I antibodies did not reveal any pathology. Transient low-grade pyrexia had been persisting for 3 weeks in evening hours, in spite of the fact that she kept taking 800 mg of ibuprofen per day. By now, the patient continues receiving colchicine according to the planned 6-months course of administration.

Keywords: vaccination; COVID-19; complications; pericarditis.

For citation: Sukmarova Z.N., Kim E.A., Popkova T.V. Relief of chest pain after SARS-CoV-2 vaccination. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;(9–10):474–478. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-474-478>

For correspondence: Zulfia N. Sukmarova — e-mail: suzulfia@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Клинический случай

Пациентка, 46 лет, обратилась на консультацию к кардиологу с жалобами на дискомфорт за грудиной, возникающий на фоне учащенного сердцебиения, вызванного неспецифическими причинами (переход в ортостаз, прием кофе, быстрая ходьба), а также лежа на спине, облегчающийся в положении тела с наклоном вперед. На фоне боли в области сердца возникала вегетативная симптоматика и повышение АД до 160/85 мм рт. ст. Симптомы манифестировали через 3 нед. после перенесенного COVID-19 легкой степени тяжести и продолжались к моменту обращения около 4 мес. На руках имелись данные электрокардиографии (ЭКГ) и трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), соответствующие норме, а также заключения невролога и психиатра об отсутствии тяжелой патологии с рекомендациями симптоматического приема бета-блокаторов, анксиолитиков и снотворных препаратов. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощена не была. При осмотре отмечалась повышенная тревожность, температура тела, ЧСС и АД соответствовали критериям нормы, аускультативно под мечевидным отростком выслушивался шум трения перикарда. Повторная ЭхоКГ также не выявила нарушения локальной и глобальной сократимости, однако обращало на себя внимание утолщение и гиперэхогенность перикарда нижнебоковой, боковой областей левого желудочка без признаков патологической экссудации (рис. 1, а — см. 2-ю стр. обложки). Ультразвуковые признаки патологии плевры и легких отсутствовали, что подтвердилось данными рентгенографии органов грудной клетки. Была проведена проба с физической нагрузкой, не показавшая динамики $ST-T$ на фоне провокации дискомфорта в области сердца. Анализы крови на кардиоспецифические маркеры, общий анализ отклонений не зафиксировали, наблюдалось некоторое повышение С-реактивного белка (7 мг/л). Пациентке выставлен диагноз «перикардит, ассоциированный с COVID-19, хроническая неэкссудативная форма» и назначен колхицин 0,5 мг/сут, ибупрофен 600 мг 3 раза в сутки. В течение 2 нед. терапии боль купировалась, СРБ нормализовался, ибупрофен был отменен. Прием колхицина продолжался еще 4 нед. без рецидивов симптомов с постепенной стабилизацией артериального давления и качества сна. Следующее обращение пациентки произошло через 3 мес.: на фоне ОРВИ (ПЦР на SARS-CoV-2 мазка из носоглотки отрицательный), протекавшего с кишечными проявлениями без зарегистрированной гипертермии, возобновилась типичные эпизоды малоинтенсивной боли в груди. Общий анализ крови выявил лимфоцитоз (44%) и нейтропению (37%). После 2-недельного периода карантина было проведено ЭхоКГ: по сравнению с данными 4-месячной давности на фоне гиперэхогенности зарегистрирована локальная сепарация листков перикарда до 3 мм в области средних отделов нижней стенки левого желудочка (рис. 2, а — см. 2-ю стр. обложки) и начальные признаки нарушения диастолической функции (рис. 3, а — см. 2-ю стр. обложки). От приема противовоспалительных препаратов пациентка отказалась в связи с желудочно-ки-

шечной диспепсией. Через 4 нед. была проведена обязательная вакцинация препаратом «Гам-КОВИД-Вак». Поствакцинальный период сопровождался легким субфебрилитетом в течение 2 сут, после чего пациентка отметила полное исчезновение боли в области сердца. По данным ЭхоКГ выделялось расслоение, избыточное скопление перикарда с сепарацией листков 1–2–3 мм по периметру (рис. 1, б; 2, б), и некоторое улучшение диастолической функции (рис. 3, б). Учитывая облегчение клиники, отсутствие изменений ЭКГ и шума трения перикарда, признаков воспаления в анализах крови на момент обследования (4-е сутки после вакцинации), а также желание пациентки, повода для противовоспалительной терапии по рекомендациям 2015 г. [1] не было. Однако ей был оформлен отвод от второй дозы вакцины. В течение последующих месяцев кардиалгии не рецидивировали. Контрольное исследование через 3 мес. показало отсутствие видимой экссудации в полость перикарда, снижение гиперэхогенности при сравнении с записями предыдущих исследований. Через 8 мес. после вакцинации пациентка перенесла очередной COVID-19 легкой степени с рецидивом экссудативного перикардита и вовлечением плевры (рис. 4, см. 2-ю стр. обложки). В анализах крови, взятых на 1-й неделе заболевания, регистрировался характерный клеточный сдвиг (лимфоцитоз 38%), а также повышение СОЭ до 26 мм/ч, D-димера до 1166 мкг/л. СРБ в период обследования повышен не был. Дополнительный анализ на антитела к кардиолипину, антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антицитрулиновые антитела, антитела к b2-гликопротеину I патологии не выявили. Преходящий субфебрилитет в вечерние часы сохранялся в течение 3 нед., несмотря на прием 800 мг ибупрофена в сутки. К настоящему моменту пациентка продолжает получать колхицин с запланированной длительностью приема 6 мес.

Обсуждение

Хронический перикардит можно отнести к проявлению долгого COVID-19 (long COVID-19 syndrome), характеризующегося широким спектром симптомов, наиболее частым из которых является боль [2]. После излечения от пневмонии около 30% пациентов обращаются в лечебное учреждение по поводу одного или нескольких симптомов затяжного COVID-19 [3]. Нарушение соматического, когнитивного и психологического здоровья в течение более 4 мес. после перенесенной инфекции, вероятно, имеет комплексный патогенез. В качестве основных гипотез рассматриваются персистенция вируса и иммуновоспаление [4]. Предполагается, что персистирующие вирусные частицы могут приводить к молекулярной мимикрии, как при ревматических заболеваниях, а также нарушать регуляцию иммунной системы, приводя, например, к хроническим нейродегенеративным процессам [5]. Имеется целый ряд публикаций и систематический обзор случаев облегчения симптомов постковида на фоне вакцинации [6]. Авторы, изучающие обоснование данного часто повторяющегося феномена, предполагают, что вакцинация может помочь уничтожить стойкие

вирусные частицы через потенцирование одномоментной выработки большого количества антител, а также «сбросить» хронический патологический иммунный и воспалительный ответ за счет мобилизации иммунной системы. Среди пациентов с долгим COVID-19 улучшение после вакцинации отмечали 57% [6]. Следует, однако, отметить, что в изучаемой группе 19% опрошенных отметили ухудшение симптомов, а 25% показали отсутствие каких-либо изменений [6], что косвенно подтверждает роль врожденной иммунологической реактивности (предрасположенности к иммуновоспалительным заболеваниям) в патогенезе COVID-19.

Перикардит является одной из наиболее частых причин боли в области сердца после перенесенного COVID-19 и вакцинации против SARS-CoV-2 [7, 8]. Нексудативная форма перикардита вызывает трудности в диагностике и дилеммы терапевтической стратегии [1]. На наш взгляд, схема ибупрофен–колхицин подтвердила свою эффективность относительно хронического перикардита у данной пациентки, однако продолжающаяся вирусная провокация обусловила повторные эпизоды. Риск рецидива хронического перикардита составляет 30%, и именно вирусы являются наиболее частой причиной обострений [1], что в период, когда каждые несколько месяцев генерируется новый штамм, должно обусловить спокойное отношение к повторным курсам противовоспалительной терапии. Команда ученых под руководством И. Имазю практикует при хроническом рецидивирующем перикардите длительное использование колхицина (6 мес. и более) для профилактики рецидивов, а не только для купирования обострения, что оформлено в национальных рекомендациях Италии и Австрии [9].

Вероятно, будет уместным обобщить, что в данном случае мы наблюдали рецидивы воспаления перикарда, которые были спровоцированы гипериммунной реакцией на антигенную провокацию: первый и третий — связанные с самим вирусом, второй — с вакциной. Реактивные изменения перикарда по данным ультразвукового исследования, подобные тем, которые наблюдаются при воспалении, ранее были зафиксированы на фоне вакцинации даже в отсутствие клиники перикардита [10]. Накапливаются данные литературы о случаях манифестного воспаления структур сердца при введении вакцин с различными механизмами действия, наиболее часто — при использовании препарата BioNTech (Pfizer) [11]. Описано также несколько десятков других воспалительных заболеваний, собранных в группе «адьювантно-индуцированного аутоиммунного синдрома», который представляет собой появление «типичных» клинических проявлений аутоиммунных заболеваний, включая васкулиты, артриты, СКВ, неврологические синдромы в течение 2 дней — 3 нед. после воздействия внешнего раздражителя [12, 13]. Данный синдром в небольшом числе случаев ожидается ревматологами при введении любых вакцин [14], имплантации силикона, металлоконструкций, а также при взаимодействии с лекарствами и инфекциями [12] чаще у генетически пред-

расположенных людей. При вакцинации от COVID-19, кроме перечисленных заболеваний, описаны редкие случаи тромбоза церебрального венозного синуса, демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, воспалительных нейропатий, миозитов, миастении, лимбического энцефалита, гигантоклеточного артериита [15], IgA-нефропатии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, аутоиммунного полиартрита, болезни Грейвса, а также относительно более часто встречаемые: синдром Гийена–Барре [16], индуцированная иммунная тромбоцитопения [16–20], ревматическая полимиалгия, отдельные скелетно-мышечные воспалительные проявления, включая синовит, теносиновит, энтезит, воспалительную боль в позвоночнике или пояснице, а также боль/скованность с серологическими признаками воспаления, появляющимися в течение 4 нед. после введения различных препаратов (BNT162b2, мРНК-1273, ChAdOx1, d26.COV2.S) [16, 21, 22]. Среди пациентов с диагностированными ревматическими заболеваниями обострение заболевания после вакцинации наблюдалось в 10,5% случаев [23], по данным исследования коллег из Китая, включавшего более 1500 участников, а по данным регистра Европейской лиги ревматизма (EULAR) с наблюдением 5121 участника, эта цифра составила 4,4%, в то время как в целом нежелательные явления, связанные с вакциной, выявляли у 37% пациентов [22]. Накопившиеся данные дают основание рассматривать серозит, являющийся одним из важных ревматологических синдромов, причиной выпота в перикард в ответ на вакцинацию. Интересно отметить, что перикардит при ревматических болезнях также протекает бессимптомно в большинстве случаев [24].

Таким образом, кроме представленной выше теории «очистительного иммунного взрыва», также феномен купирования дискомфорта после введения вакцины возможно объяснить наблюдаемыми локальными процессами. Опираясь на результаты регулярной визуализации, с высокой долей вероятности предлагается следующий сценарий. Хронический перикардит явился причиной утолщения листков серозной оболочки за счет фиброзного разрастания и выпадения фибрина. Экссудация, характерная для острой фазы, при первом заражении не была зафиксирована, но при рецидиве удалось застать ее следы на 3-й неделе после начала обострения. Фибрин, выпавший после резорбирования экссудата, а также местные изменения, предрасполагающие к развитию спаечного процесса, по логике воспаления приобретали фибринозный, адгезивный компонент. Это обусловило появление боли и шума трения. На фоне вакцинации, которая сопровождалась системной асептической реакцией, о чем свидетельствует гипертермия, вовлечение серозных оболочек, также произошла экссудация в полость перикарда, которую удалось зарегистрировать, учитывая доступность исследования в раннем периоде. В результате произошедших процессов скольжение перикардальных листков восстановилось, и болевой синдром купировался. Перикард имеет обширную ноцицептивную иннервацию, боль возникает за счет раздражения

оболочки и нервных окончаний в результате трения, чем объясняется усиление симптомов при тахикардии и рекомендации избегать нагрузок в период обострений [26]. Боль является наиболее частым симптомом, возникающим при перикардите или плеврите [1, 26], но она отражает, скорее, воспалительную реакцию, ограничение механики движения сердца или легкого (в случае плеврита), а также нарушение трофики [26]. Как известно, выпот в серозные полости как таковой при небольшом объеме специфических симптомов не имеет. Напротив, описано уменьшение или исчезновение плевритической боли при возникновении гидроторакса [26], что мы экстраполировали и на представленный случай перикардита.

Заключение

Исследования, проведенные в первые годы пандемии, выявили эффективность вакцинации против SARS-CoV-2 относительно госпитализации по поводу COVID-19, поступления в отделение интенсивной терапии и смерти соответственно 89,1, 97,4 и 99,0%, несколько меньше у детей, пожилых, медицинских работников (86,1, 83,8 и 95,3% соответственно) [27], а также у пациентов с ослабленным иммунитетом (после трансплантации паренхиматозных органов, имеющих воспалительные ревматические или злокачественные заболевания) [28]. На фоне массовой, зачастую экстренной вакцинации все громче звучат публикации о перикардитах и миокардитах, развившихся в результате иммунизации [10, 11, 29], на фоне чего случаи улучшения симптомов долгого ковида после введения вакцины вызывают особенный интерес. На сайте, созданном для отслеживания эффектов вакцинации на течение постковида <https://www.survivorcorps.com/uale>, зарегистрировано большое количество отзывов пациентов об облегчении различных симптомов, манифестировавших ранее на фоне COVID-19, начиная с хронической усталости и «тумана в голове», заканчивая купированием артритов, болевых синдромов и инсомнии. Достижение стойкой ремиссии хронического рецидивирующего перикардита, вероятно, имеет общий патогенез с данными случаями, описанными профессором Йельского университета Akiko Iwasaki [30], а наша гипотеза восстановления скольжения перикардиальных листков вследствие асептической экссудации и возможной элиминации фибринового компонента — частным подтверждением активации местного аутовоспаления. Описание неизвестных ранее взаимосвязей воспалительных синдромов, ассоциированных с SARS-CoV-2, открывают перспективы для понимания сложных отношений между хозяином, его врожденной и адаптивной иммунной системой, новыми вакцинами и новой аутоиммунной патологией [31]. В связи с этим требуются спланированные исследования для изучения данного феномена в свете увеличения в популяции пациентов с постковидом и предстоящих решений о ревакцинации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristic A.D., Sabaté Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2015;36(42):2921–2964. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
2. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C., Pujol J.C., Klaser K., Antonelli M., Canas L.S. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021;27:626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y
3. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., Malani A.N., Prescott H.C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2021;174:576–578. DOI: 10.7326/M20-5661
4. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., Cook J.R., Nordvig A.S., Shalev D., Scharat T.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27:601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
5. Gammazza A.M., Légaré S., Bosco G.L., Fucarino A., Angileri F., Oliveri M., Cappello F. Molecular mimicry in the post-COVID-19 signs and symptoms of neurovegetative disorders? *Lancet Microbe.* 2021;2:e94. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00033-1
6. Mumtaz A., Sheikh A.A.E., Khan A.M., Khalid S.N., Khan J., Nasrullah A., Sagheer S., Sheikh A.B. COVID-19 Vaccine and Long COVID: A Scoping Review. *Life (Basel)*. 2022;12(7):1066. DOI: 10.3390/life12071066
7. Diaz-Arocutipa C., Saucedo-Chinchay J., Imazio M. Pericarditis in patients with COVID-19: a systematic review. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2021;22(9):693-700. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001202. PMID: 33927144
8. Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Ибрагимова Ф.М., Демьяненко А.В. Экссудативный перикардит как новый специфичный симптом SARS-CoV-2: проспективное исследование «случай-контроль». *Клиническая медицина*. 2021;99(3):192–197. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Ibragimova F.M., Demyanenko A.V. Pericardial effusion as a new specific symptom of SARS-CoV-2. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2021;99(3):192–197. (In Russian)]. DOI: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-192-197>
9. Imazio M., Brucato A., Belli R. et al. Colchicine for the prevention of pericarditis: what we know and what we do not know in 2014 — systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2014;15:840.
10. Сукмарова З. Н., Овчинников Ю.В., Гудима Г.О., Ибрагимова Ф.М., Афонина О.В., Мачкалян К.Э. Усиление экосигнала от перикарда у реципиентов вакцин против SARS-CoV-2. *Инфекционные болезни*. 2021;19(4):43–50. [Sukmarova Z.N., Ovchinnikov Yu.V., Gudima G.O., Ibragimova F.M., Afonina O.V., Machkalyan K.E. Pericardial hyperchogenicity in SARS-CoV-2 vaccine recipients. *Infectious Diseases* 2021;19(4):43–50. (In Russian)].
11. Fatima M., Ahmad Cheema H., Ahmed Khan M.H., Shahid H., Saad Ali M., Hassan U., Wahaj Murad M., Aemaz Ur Rehman M., Farooq H. Development of myocarditis and pericarditis after COVID-19 vaccination in adult population: A systematic review. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2022;76:103486. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103486
12. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. “ASIA” - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.* 2011;36:4–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.003
13. Watad A., De Marco G., Mahajna H., Druyan A., Eltity M., Hijazi N., Haddad A., Elias M., Zisman D., Naffaa M.E., Brodavka M., Cohen Y., Abu-Much A., Abu Elhija M., Bridgwood C., Langevitz P., McLorinan J., Bragazzi N.L., Marzo-Ortega H., Lidar M., Calabrese C., Calabrese L., Vital E., Shoenfeld Y., Amital H., McGonagle D. Immune-mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mRNA/DNA SARS-CoV-2 vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:435. DOI: 10.3390/vaccines9050435
14. Jara L.J., Vera-Lastra O., Mahroum N., Pineda C., Shoenfeld Y. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? *Clin. Rheumatol.* 2022;41(5):1603–1609. DOI: 10.1007/s10067-022-06149-4
15. Kaulen L.D., Doubrovinskaia S., Mooshage C., Jordan B., Purucker J., Haubner C., Seliger C., Lorenz H.M., Nagel S., Wildemann B.,

- Bendszus M., Wick W., Schönerberger S. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series. *Eur. J. Neurol.* 2022;29:555–563. DOI: 10.1111/ene.15147
16. Chen Y., Xu Z., Wang P., Li X.M., Shuai Z.W., Ye D.Q., Pan H.F. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *IMMUNOLOGY.* 2021;00:1–16. DOI: 10.1111/imm.13443
 17. Schultz N.H., Sørvoll I.H., Michelsen A.E. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:2124–2130. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
 18. Parums D.V. Editorial: SARS-CoV-2 mRNA vaccines and the possible mechanism of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (TITT) *Med. Sci. Monit.* 2021;27:e932899. DOI: 10.12659/MSM.932899
 19. Tarawneh O., Tarawneh H. Immune thrombocytopenia in a 22-year-old post COVID-19 vaccine. *Am. J. Hematol.* 2021;96:E133–E134. DOI: 10.1002/ajh.26106
 20. Oskay T., Isik M. Leukocytoclastic vasculitis after the third dose of CoronaVac vaccination. *Clin. Rheumatol.* 2021;1:1–3. DOI: 10.1007/s10067-021-05993-0
 21. Ursini F., Ruscitti P., Raimondo V., De Angelis R., Cacciapaglia F., Pigatto E., Olivo D., Di Cola I., Galluccio F., Francioso F., Foti R., Tavoni A., D'Angelo S., Campo Chiaro C., Motta F., De Santis M., Bilia S., Bruno C., De Luca G., Visentini M., Ciaffi J., Mancarella L., Brusi V., D'Onghia M., Cuomo G., Fusaro E., Dagna L., Guiducci S., Meliconi R., Iannone F., Iagnocco A., Giacomelli R., Ferri C. Spectrum of short-term inflammatory musculoskeletal manifestations after COVID-19 vaccine administration: a report of 66 cases. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;81:440–441. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221587
 22. Machado P.M., Lawson-Tovey S., Strangfeld A., Mateus E.F., Hyrich K.L., Gossec L., Carmona L., Rodrigues A., Raffener B., Duarte C., Hachulla E., Veillard E., Strakova E., Burmester G.R., Yardimci G.K., Gomez-Puerta J.A., Zepa J., Kearsley-Fleet L., Trefond L., Cunha M., Mosca M., Cornalba M., Soubrier M., Roux N., Brocq O., Durez P., Conway R., Goulenok T., Bijlsma J.W., McInnes I.B., Mariette X. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;0:1–15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221490
 23. Fan Y., Geng Y., Wang Y., Deng X., Li G., Zhao J., Ji L., Zhang X., Song Z., Zhang H., Sun X., Gao D., Xie W., Huang H., Hao Y., Zhang Z. Safety and disease flare of autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a large real-world survey on inactivated COVID-19 vaccines. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;81:443–445. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221736
 24. Kontzias A., Barkhodari A., Yao Q. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020;22(11):142. DOI: 10.1007/s11886-020-01415-w
 25. Writing Committee, Gluckman T.J., Bhave N.M., Allen L.A., Chung E.H., Spatz E.S., Ammirati E., Baggish A.L., Bozkurt B., Cornwell W.K. 3rd, Harmon K.G., Kim J.H., Lala A., Levine B.D., Martinez M.W., Onuma O., Phelan D., Puntmann V.O., Rajpal S., Taub P.R., Verma A.K. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(17):1717–1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
 26. Jany B., Welte T. Pleural Effusion in Adults—Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019;116(21):377–386. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0377
 27. Zheng C., Shao W., Chen X., Zhang B., Wang G., Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;114:252–260. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.009
 28. Marra A.R., Kobayashi T., Suzuki H., Alsuhaibani M., Tofaneto B.M., Bariani L.M., Auler M.A., Salinas J.L., Edmond M.B., Doll M., Kutner J.M., Pinho J.R.R., Rizzo L.V., Miraglia J.L., Schweizer M.L. Short-term effectiveness of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients: a systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2022;S0163-4453(21):00658–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.12.035
 29. Sukmarova Z., Ovchinnikov Y., Saidova M., Gromov A., Ibragimova F. The attempt to give an unbiased view of the advantage that the vaccination has against COVID-19 in terms of damage caused to cardiac structures, as seen on TTE. The case-control study. *ESR congress-2022. #19532/*
 30. <https://elemental.medium.com/how-vaccines-might-improve-long-covid-clf41c4d7378>
 31. Dotan A., Shoenfeld Y. Post-COVID syndrome: the aftershock of SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;114:233–235. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.020

Поступила 19.07.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Сукмарова Зульфия Наилевна (Sukmarova Zulfiya N.) — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, <https://orcid.org/0000-0002-7858-7820>

Ким Евгений Александрович (Kim Evgeny A.) — начальник Центра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, главный анестезиолог-реаниматолог ЦВКГ им. П.В. Мандрыка.

Попкова Татьяна Валентиновна (Popkova Tatiana V.) — д-р мед. наук, начальник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Рукавицын О.А., Писаревская О.Н., Тутаева В.В., Курбанов С.И.

ДЛИТЕЛЬНАЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

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

В описании клинических случаев приведены сведения о двух длительно лихорадящих пациентах, у которых выявлены лимфаденопатия, спленомегалия. Проводился масштабный и длительный диагностический поиск. В ходе обследования были исключены гематологические и ревматологические заболевания. Методом исключения клиническая картина была связана с предшествующими многочисленными вакцинациями. В обоих случаях был установлен диагноз поствакцинальной реакции с синдромом системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID 19; вакцинация; гипертермия.

Для цитирования: Рукавицын О.А., Писаревская О.Н., Тутаева В.В., Курбанов С.И. Длительная поствакцинальная гипертермия с синдромом системного воспалительного ответа. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):479–483.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-479-483>

Для корреспонденции: Писаревская Ольга Николаевна — e-mail: sefeta@rambler.ru

Rukavitsyn O.A., Pisarevskaya O.N., Tutaeva V.V., Kurbanov S.I.

PROLONGED POST-VACCINATION HYPERTHERMIA WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

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

Two clinical cases are described. The information about long-term febrile patients who had lymphadenopathy and splenomegaly is given. A large-scale and lengthy diagnostic search was carried out. During examination, hematological and rheumatological diseases were excluded. Diagnosis by exclusion showed that the clinical picture was associated with previous multiple vaccinations. In both cases, a post-vaccination reaction with systemic inflammatory response syndrome was diagnosed.

Keywords: new coronavirus infection COVID 19; vaccination; hyperthermia.

For citation: Rukavitsyn O.A., Pisarevskaya O.N., Tutaeva V.V., Kurbanov S.I. Prolonged post-vaccination hyperthermia with systemic inflammatory response syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):479–483.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-479-483>

For correspondence: Olga N. Pisarevskaya — e-mail: sefeta@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.08.2022

Вакцинопрофилактика является массовым медицинским профилактическим методом. Одновременно с внедрением профилактических прививок стали известны поствакцинальные осложнения [1, 2]. Различают поствакцинальные реакции (ПВР) и поствакцинальные осложнения (ПВО). ПВР развиваются сразу после введения вакцины, в течение нескольких часов, их проявления являются кратковременными. Поствакцинальное осложнение — это вакцинальная реакция, которая проявляется в виде выраженного патологического процесса, изменения в организме могут быть длительными, выходят за рамки физиологической нормы. ПВО, как правило, проявляются в течение 4 нед. после иммунизации. Исключением является БЦЖ — остеомиелиты могут проявляться даже через 14 мес. Причины ПВО: реактогенность вакцинных препаратов (ни одна из вакцин не является абсолютно безопасной, все вакцины обладают определенной степенью реактогенности), индивидуальные особенности организма (фоновая патология, врожденные или приобретенные дефекты иммунитета, генетическая предрасположенность к соответствующей

патологии), различные технические погрешности при проведении иммунизации [3].

По клинической картине выделяют следующие группы ПВО: аллергические (анафилактический шок, анафилактоидная реакция, отек Квинке, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла, синдром сывороточной болезни); неврологические (вакциноассоциированный энцефалит, вакциноассоциированный полиомиелит, синдром Гийена–Барре, неврит, полирадикулоневрит, энцефалопатия, серозный менингит, судорожный синдром); редкие формы осложнений (миокардит, нефрит, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, артрит, остеомиелит, нарушение свертываемости крови с развитием тромбозов, тромбоэмболий, ДВС-синдрома, гипотензивно-гипореспонсивный синдром (коллапс)) [4, 5]. Описаны патологические состояния, связанные с введением различных вакцин. Анафилактический шок, сывороточная болезнь могут развиваться при введении любой вакцины, кроме БЦЖ и оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ). Поражение ЦНС чаще развивается после вакцинации АКДС, АДС,

коровой, паротитной, краснушной вакцин, вакциноассоциированный полиомиелит — после ОПВ, тромбоцитопеническая пурпура, артриты регистрировались после краснушной вакцины [6]. Первое место в структуре поствакцинальных осложнений занимают осложнения после АКДС-вакцинации, до 60% всех осложнений.

В 2020 г. мир охватила пандемия COVID-19. Новая коронавирусная инфекция привела к невиданному ранее масштабному вакцинированию взрослого населения. Широко обсуждаются как в средствах массовой информации, так и в научной литературе последствия вмешательства в функционирование иммунной системы. Остроту дискуссии придает нежелание отдельной части населения прививаться на фоне непрерывно поступающей информации о тех или иных поствакцинальных осложнениях. В рекомендациях по вакцинации взрослого населения против COVID-19 описаны побочные проявления после иммунизации (ПППИ). По степени выраженности они разделяются на несерьезные и серьезные. Несерьезные развиваются в 1–2-е сутки после вакцинации I или II компонентом и разрешаются в течение трех последующих дней. К ним относят непродолжительный гриппоподобный синдром (общее недомогание, повышение температуры тела, артралгии, миалгии, астения, головная боль) и местные реакции (болезненность в месте инъекции, гиперемия, отечность). Также отмечены тошнота, рвота, диспепсия, снижение аппетита, увеличение регионарных лимфоузлов, аллергические реакции: аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок и др. К серьезным ПППИ относятся проявления, потребовавшие экстренной госпитализации, включая тяжелые реакции гиперчувствительности, острую хирургическую патологию, острый коронарный синдром, нарушение сердечного ритма, нарушение мозгового кровообращения, пневмонию, неврологические нарушения, нарушения свертываемости крови. Ряд патологических состояний выделены в рубрику «случаи особого наблюдения»: энцефалическая реакция (энцефалопатия), синдром Гийена–Барре, судорожный синдром, острый миокардит, острый нефрит [7], обострение или дебют системных заболеваний соединительной ткани, нарушение свертываемости крови (тромбоз, тромбоэмболия, ДВС-синдром) [8, 9].

За первое полугодие 2021 г. в США ввели свыше 300 млн доз вакцин против COVID-19, нежелательные явления регистрировались у 0,1% вакцинировавшихся, неврологические нежелательные явления — у 0,03% [10, 11]. Описаны случаи тяжелых анафилактических реакций, потребовавших интенсивной терапии [12, 13]. Также по данным статистики поствакцинальных осложнений, вакцины, использующие аденовирус в качестве векторной системы, в крайне редких случаях могут вызывать развитие синдрома Гийена–Барре и тромбоз церебральных вен [14]. В США данное осложнение было зарегистрировано у сотни пациентов из 12,5 млн человек [15]. В РФ описаны единичные случаи [16]. Европейское медицинское агентство и FDA заявили о необходимости внесения синдрома Гийена–Барре в список потенциальных

побочных эффектов вакцин, произведенных компаниями Johnson&Johnson и AstraZeneca. Число нежелательных реакций, зарегистрированных при применении российских вакцин от COVID-19, составило 0,08% (данные Росздравнадзора на июнь 2022 г.). В литературе чаще встречаются описание осложнений новой коронавирусной инфекции, в частности реактивный гипертромбоцитоз [17].

Приводятся два клинических наблюдения пациентов с длительной (6 и 2 мес. соответственно) поствакцинальной гипертермией, подробно описан диагностический поиск и подходы к лечению.

Пациент № 1, 1984 г.р., мужчина с неотягощенным анамнезом. В феврале 2021 г. получил первый компонент вакцины «Спутник V». На вторые сутки после инъекции вакцины отметил подъем температуры до 39 °С, температура держалась сутки, принимал парацетамол с клиническим эффектом. В период до введения второго компонента вакцины чувствовал себя хорошо, повышения температуры не отмечал. Второй компонент вакцины получил в срок, реакции на введение и после него не было. Через месяц после этого был планово вакцинирован Альгаваком — инактивированной вакциной против гепатита А. Через неделю после этого (05.05.2021) отметил подъем температуры до 39 °С в вечерние часы. Подъем не сопровождался ознобом и был купирован одним из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). С этого момента подъемы температуры стали ежедневными. Через две недели — в мае 2021 г. — пациент был госпитализирован с диагнозом «лихорадка неясного генеза». При этом общее состояние пациента страдало незначительно: отмечал лишь умеренную общую слабость в ответ на медикаментозное (обычно парацетамол) снижение температуры. Проведено скрининговое обследование (клинический и биохимические анализы крови, рентгенография органов грудной клетки), патологии не выявлено. Выполнен короткий курс антибиотикотерапии (амоксиклав) без заметного клинического эффекта. В конце мая 2021 г. пациент переведен в Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко (ревматологическое отделение) для уточнения диагноза и лечения. При осмотре пациент обычного телосложения умеренного питания, нормостеник. Кожные покровы чистые. При физикальном осмотре печень, селезенка и лимфоузлы не увеличены, но на компьютерной томографии (КТ) обнаружены незначительная гепатоспленомегалия и увеличение парааортальных, паравerteбральных и брыжеечных лимфоузлов до 10–15 мм. К этому моменту пациент лихорадит до фебрильных цифр (39 °С и выше) ежедневно в течение 3 нед. Периодически получает препараты из группы НПВП, которые кратковременно понижают температуру тела; проведен повторно курс эмпирической антибиотикотерапии (моксифлоксацин) без эффекта (лихорадка сохранялась). Было выполнено дополнительное обследование (фибrogастродуоденостопия, эхокардиография), которое патологии не выявило. Повторные клинические и биохимические анализы крови, а также неоднократные посевы крови на стерильность результа-

тов не дали. Предполагаемая при переводе ревматологическая патология была исключена.

Через 50 дней непрерывной фебрильной лихорадки (ежедневные подъемы температуры до 39 °С) пациент переведен в гематологическое отделение (26.06.2021). Причиной перевода было решение консилиума о вероятном заболевании системы крови (лимфома), основанное на данных КТ (незначительное увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов). Пациенту было проведено повторное обследование, включая исследование костного мозга (без значимых результатов), а также методом ПЦР была выполнена детекция наиболее часто встречающихся вирусов (группа герпес-вирусов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр).

Результат отрицательный, за исключением вируса герпеса 6-го типа — HHV6 — была обнаружена ДНК в количестве $1,35 \times 10^2$ копий в миллилитре. Был осмотрен инфекционистом — выставлен диагноз «хроническая герпес-вирусная инфекция, ассоциированная с вирусом герпеса 6-го типа». Показаний к началу специфической противовирусной терапии выставлено не было. Кроме того, было выявлено повышение уровня ревматоидного фактора (РФ) 30 МЕ/мл (норма до 14 МЕ/мл) и С-реактивного белка (СРБ) 38,5 мг/мл (норма до 5 мг/мл). Также был обнаружен антинуклеарный фактор (АНФ): тип свечения гранулярный, титр 1:320. СОЭ до 90 мм/ч.

01.07.2021 г. была проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ. Было обнаружено большое количество умеренно увеличенных лимфатических узлов с признаками гиперметаболизма, очаги гиперметаболизма в селезенке (рис. 1, а — см. 4-ю стр. обложки). Выставлены показания к биопсии лимфатического узла, однако из периферических лимфоузлов доступного найдено не было.

К этому моменту пациент сохраняет фебрильную лихорадку на протяжении 90 сут. Температура (без озноба) поднимается до 39 °С ежедневно. 06.08.2021 пациенту выполнена лапароскопия с биопсией внутрибрюшного лимфатического узла. В гистологическом препарате — реактивные изменения, данных за лимфому не получено.

Проводилось непрерывное врачебное наблюдение за больным, и к сентябрю 2021 г. отмечена тенденция к снижению температуры: она стала достигать 38 °С, иногда снижалось самостоятельно. Несмотря на это, принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (ивипред) — 500 мг внутривенно 4 дня подряд. Это привело к стойкой нормализации температуры, также нормализовались показатели СРБ и СОЭ. Пациент был выписан домой.

Однако в октябре–ноябре возобновилась лихорадка до субфебрильных цифр, появилась выраженная ночная потливость. Было выполнено повторное ПЭТ-КТ-исследование, где сохранялось увеличение селезенки и лимфатических узлов с признаками гиперметаболизма (рис. 1, б). Лихорадка имела отчетливую тенденцию к снижению. Пациент был выписан с диагнозом: «поствакцинальный синдром, лимфоаденопатия» (Т88.12 по МКБ).

В декабре 2021 г. отмечались лишь нечастые повышения температуры до субфебрильных цифр, с января 2022 г. температура стойко нормализовалась. Выполнено очередное (третье) ПЭТ-КТ-исследование, которое показало значительное уменьшение размеров лимфатических узлов и селезенки и угасание их метаболической активности (рис. 1, в).

Пациент находится под врачебным наблюдением, периодически обследуется. Температура нормальная, данные клинических и лабораторных исследований также в пределах нормы.

Таким образом, общая длительность лихорадки составила 6 мес., из них до фебрильных цифр (39 °С и выше ежедневно) около 4 мес.

Пациент № 2, 2002 г.р., мужчина с неотягощенным анамнезом. Вакцинирован «Спутником V» (2 компонента) в декабре 2020 г. — январе 2021 г. (впервые). Дважды ревакцинирован также двухкомпонентным «Спутником V» — в июле 2021 г. и в январе 2022 г.

Заболел в конце февраля 2022 г.: появились боли в горле, боли в мышцах, повысилась температура до 39 °С. Принимал препараты из группы НПВП. Через 2 нед. непрерывной лихорадки госпитализирован. Пальпаторно обнаружены увеличенные подмышечные лимфоузлы мягко-эластической консистенции размерами до 15 мм. Это подтверждено на КТ, также обнаружена незначительная спленомегалия.

При обследовании: лейкоцитоз $28,5 \times 10^9$ /л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных форм — 31%, тромбоцитоз — 504×10^9 /л, СОЭ 44 мм/ч. Показатели красной крови нормальные. В биохимическом анализе крови резко повышены уровни СРБ — 384 мг/мл, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 778 ЕД/л, креатинфосфокиназы (КФК) — 1478 ЕД/л.

В результате обследования COVID-инфекция исключена. Выставлен рабочий диагноз: «лихорадка неясного генеза, подмышечная лимфоаденопатия». Назначено лечение: курс антибиотика (моксифлоксацин), низкомолекулярный гепарин; при повышении температуры вводились препараты группы НПВП с временным эффектом. Непосредственного ответа на лечение не было, что послужило причиной назначения дексаметазона (18-й день фебрильной лихорадки) в дозе 12 мг два дня подряд. Температура нормализовалась на сутки, после чего возобновилась до 39,2 °С ежедневно.

При повторном обследовании сохраняется нейтрофильный лейкоцитоз (33×10^9 /л) со сдвигом формулы влево и тромбоцитоз (663×10^9 /л, с нарастанием в дальнейшем до 695×10^9 /л). Незначительно повышены уровни печеночных трансаминаз (АЛТ — 64 мм/л и АСТ — 54 мм/л) и щелочной фосфатазы (224 мм/л; норма до 130 мм/л). Несколько позже обнаружен высокий уровень ферритина (3000 мм/л; норма до 400 мм/л) и фибриногена (8,4 г/л; норма до 4 г/л). Повышен уровень интерлейкина-6 до 28 пг/мл (норма до 7 пг/мл). Проведено вирусологическое обследование методом ПЦР — гепатиты, ВИЧ, аденовирус, вирусы группы герпес, ЦМВ и ЭБВ — результат также отрицательный, однако к ним

в дальнейшем обнаружены аутоантитела в незначительном титре. Обнаружено снижение уровня гемоглобина до 9,9 г/дл. Также был обнаружен АНФ: тип свечения ядерный гранулярный, титр 1:1280. На УЗИ — умеренная гепатоспленомегалия — селезеночный индекс 1065 (норма до 450). На КТ сохраняется увеличение лимфатических узлов до 27×6 мм, однако они описаны как нормальные — лимфаденопатия. При УЗИ плевральных полостей обнаружена свободная жидкость до 25 мм. Выполнено эхокардиографическое исследование сердца — патологии не выявлено.

К концу марта пациент ежедневно лихорадит до фебрильных цифр около 6 нед. Подъемы температуры не сопровождаются ознобом и достигают $39,2^\circ\text{C}$. 31 марта выполнено ПЭТ-КТ-исследование. Обнаружены умеренно увеличенные (до 14 мм) с признаками гиперметаболизма лимфатические узлы различных групп (подмышечные, ретроаммарные, паховые, подвздошные, медиастинальные, подключичные, внутрибрюшные и забрюшинные). Кроме того, обнаружено патологическое накопление радиофармпрепарата в селезенке и в костях скелета (рис. 2, см. 4-ю стр. обложки). Найден нередуцированный тимус.

Тогда же выполнена трепанобиопсия костного мозга, гистологическое и иммуногистохимическое исследование образца. Обнаружена резко выраженная гиперплазия гемопоэтической ткани с преобладанием гранулоцитарного роста костного мозга. Высказана вероятность миелопролиферативного заболевания, однако не исключается лейкоидная реакция. Цитогенетическое исследование — кариотип нормальный, методом FISH маркеры, характерные для хронического миелолейкоза и других хронических миелопролиферативных заболеваний, не найдены.

7 апреля выполнена гарпунная, а через неделю эксцизионная биопсия подмышечного лимфатического узла. Проведено цитологическое и гистологическое исследование. Обнаружены клетки лимфоидной природы различной степени зрелости, признаков лимфопролиферативного заболевания нет. Заключение гистологического исследования — паракортикальная гиперплазия лимфоидной ткани.

После 2 мес. фебрильной лихорадки было принято решение о применении глюкокортикоидов. Внутримышечно введен бетаметазон в дозе 21 мг однократно. Отмечено постепенное (за 5 дней) исчезновение лихорадки, установилась стойкая нормотермия. В течение месяца после этого у пациента уменьшились размеры лимфоузлов, печени и селезенки, исчезли лейкоцитоз, тромбоцитоз и анемия, нормализовались показатели печеночных ферментов, в также ферритина, фибриногена и СРБ. Уменьшился уровень антител к АНФ до 1:640 (но они не исчезли полностью).

Всего пациент фебрильно лихорадил 2 мес. ежедневно (иногда до 39°C и выше). После чего в течение 2 мес. наблюдаются стойкая нормотермия и нормализация лабораторных показателей.

Больной выписан с диагнозом: «поствакцинальный синдром системного воспалительного ответа».

В статье приведены сведения о двух длительно лихорадящих пациентах. Диагностический поиск, направленный на выявление причины лихорадки, был широкомасштабным и длительным. Всеми возможными способами последовательно исключались заболевания, которые могли привести к длительной фебрильной лихорадке. В первую очередь проводилось исключение заболеваний ревматической природы (в частности, подозревался синдром Стилла). Однако комплексное обследование в ревматологическом отделении (обоих пациентов!) не привело к установлению диагноза. Естественно, наличие гиперплазированных лимфоузлов и селезенки с признаками высокой метаболической активности требовало исключения лимфопролиферативного процесса. Однако он не был подтвержден данными биопсии, и дальнейшее лечение патологического процесса (выздоровление без системного гематологического лечения) не позволяет выставить диагноз лимфомы. Не было выявлено инфекционного агента (бактерии, вирусы или грибы), который мог бы привести к вышеописанной клинической картине, за исключением однократного выявления вируса герпеса 6-го типа в небольшом количестве, который вряд ли мог привести к длительной фебрильной лихорадке у здорового молодого человека.

Методом исключения диагностический поиск связал клиническую картину с предшествующими многочисленными вакцинациями. При этом пациент № 1 был привит не только от коронавирусной инфекции, но и от гепатита А. Предположено, что введение чужеродного антигена привело к необычным последствиям в виде длительной гипертермии и на фоне гиперплазии лимфоидной ткани (увеличение в размерах и гиперметаболизм лимфоузлов и селезенки).

Вся совокупность имеющихся данных позволяет сформулировать признаки синдрома длительной поствакцинальной гипертермии:

- длительная фебрильная лихорадка;
- гиперплазия лимфоидной ткани с признаками гиперметаболизма в лимфатических узлах и/или в селезенке;
- наличие перед началом клинических проявлений факта вакцинации (обычно однократной);
- невозможность выставить диагноз инфекционно-воспалительного, аутоиммунного или опухолевого заболевания, которое могло бы объяснить возникновение лихорадки.

Необходимо подчеркнуть, что отсутствие любого из вышеназванных признаков не позволяет диагностировать синдром длительной поствакцинальной гипертермии.

Отдельно необходимо обсудить роль глюкокортикоидов в лечении описанных пациентов. Незыблемым остается положение о том, что назначение глюкокортикоидов без четко верифицированного диагноза невозможно. У пациента № 1 назначение метилпреднизолона привело к исчезновению лихорадки, однако затем она возобновилась. У пациента № 2 дексаметазон вводился дважды. После первого назначения температура нормализовалась

на сутки, затем возобновилась. Второе подобное назначение совпало с окончанием клиники, но говорить о прямой причинно-следственной связи вряд ли возможно. К этому времени пациент уже заканчивал температуру.

Отдельного упоминания достойна выраженная лейкоидная реакция с тромбоцитозом и гиперплазией костного мозга у пациента № 2 и выраженные изменения в биохимическом составе крови (гиперферритинемия, гиперфибриногенемия, высокий уровень СРБ и интерлейкина-6). Анемия, возникшая у пациента № 2, скорее всего, была следствием высокого уровня цитокинов (интерлейкин-6). Следует отметить, что эти изменения довольно быстро исчезли.

Стоит подчеркнуть, что диагностический поиск у обоих пациентов был длительным и весьма дорогостоящим. Возможно, если бы у врачей была информация о синдроме длительной поствакцинальной гипертермии с реакцией системного воспалительного ответа, он был бы короче и дешевле.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бондарев В.Н., Войтинский Е.Я. Профилактика и лечение вакцинальных осложнений у детей. Л., Медицина, 1972;176. [Bondarev V.N., Voytinskiy E.Y. Prevention and treatment of vaccine complication in children. L., Medicine, 1972;176 (In Russian)].
2. Сидорова О.М. Поствакцинальные реакции и осложнения. *Детские инфекции*. 1990; 20:23–26. [Sidorova O.M. Post-vaccination reactions and complications. *Children's infections*. 1990;20:23–26. (In Russian)].
3. Лакоткина Е.А., Черняева Т.В., Харит С.М., Брусов Н.К. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика). Пособие для практического врача под редакцией чл.-корр. РАМН д.м.н., проф. Ивановой В.В. Л., 1991;26. [Lakotkina E.A., Chernyaeva T.V., Kharit S.M., Brusov N.K. Post-vaccination complications (clinic, diagnosis, treatment, prevention). Manual for a practical doctor, edited by corr. RAMS prof. Ivanova V.V. L., 1991;26. (In Russian)].
4. МУ 3.3.1879-04.3.3. «Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Расследование поствакцинальных осложнений». Минздрав России, 2011. [Guidelines 3.3.1879-04.3.3. Immunoprophylaxis of infectious diseases. Investigation of post-vaccination complications. Ministry of Health of Russia, 2011. (In Russian)].
5. МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика». Минздрав России, 2022. [Guidelines 3.3.1.1123-02 «Monitoring of post-vaccination complications and their prevention». Ministry of Health of Russia, 2022. (In Russian)].
6. Озеретковский Н.А., Гурвич Э.Б. Побочное действие вакцин календаря прививок (обзор литературы). *ЖМЭИ*. 1991;5:59–63. [Ozeretkovsky N. A., Gurvich E. B. Side effects of vaccines of the vaccination calendar (literature review). *ZhMEI*. 1991;5:59–63. (In Russian)].
7. Магаршак О.О. Характеристика необычных поствакцинальных осложнений со стороны почек и мочевыводящих путей. *Нефрология и диализ*. 2001;3(1):29–32. [Magarshak O.O. Characteristics of unusual post-vaccination complications in the kidneys and urinary tract. *Nephrology and dialysis*. 2001;3(1):29–32. (In Russian)].
8. «Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации», утвержденные Министерством здравоохранения РФ от 12.04.2019. [«Methodological recommendations for the detection, investigation and prevention of adverse events after immunization», approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 04/12/2019. (In Russian)].
9. Временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID 19». ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, 2021. [Temporary guidelines «Procedure for vaccination of the adult population against COVID 19». FSBI «MIC TPM» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 2021. (In Russian.)].
10. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) [Electronic resource]. URL: <https://vaers.hhs.gov>
11. Jenifer A. Frontera, Arina A. Tamborska, Mohamed F. Doheim et al. Neurological events reported after COVID 19 vaccines: an analysis of Vaccine Adverse Event Reporting System. *Annals of Neurology*. 2022;91:756–771. DOI: 10.1002/ana.26339
12. Cabanillas B., Akdis C., Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of Polyethylene glycol? *Allergy*. 2021;76(6):1617–1618.
13. Banerji A., Wickner P.G., Saff R. et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021;9(4):1423–1437.
14. Butler M., Tamborska A., Wood G. K. et al. Considerations for causality assessment of neurological and neuropsychiatric complications of SARS-Cov-2 vaccines: from cerebral venous sinus thrombosis to functional neurological disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2021;92: 1144–1151.
15. Allen C.M. et al. Guillain-Barre syndrome variant occurring after SARS-CoV-2 vaccination. *Annals of Neurology*. 2021;90(2):315–318. DOI: 10.1002/ana.26144
16. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Кондратова Н.В., Чудинская Г.Н. Клиническое наблюдение пациента с синдромом Гийена–Барре после вакцинации от COVID-19. *Терапия*. 2021;2:131–137. [Roitberg G.E., Dorosh Zh.V., Kondratova N.V., Chudinskaya G.N. Clinical observation of a patient with Guillain-Barré syndrome after vaccination against COVID-19. *Therapy*. 2021;2:131–137. (In Russian)]. DOI: 10.18565/therapy.2021.2.131-137
17. Ермолин В.В., Берлина Н.В., Котельникова А.Н. и др. Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2021;3(5):55–57. [Ermolin V.V., Berlina N.V., Kotelnikova A.N. et al. *Medical Bulletin. GVKG N. N. Burdenko*. 2021;3(5):55–57. (In Russian.)]. DOI: 10553652/2782-1730-2021-2-3(5)-55-57

Поступила 12.08.2022

Информация об авторах / Information about the authors

Рукавицын Олег Анатольевич (Rukavitsyn Oleg A.) — д-р мед. наук, профессор, начальник гематологического центра ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>
Писаревская Ольга Николаевна (Pisarevskaya Olga N.) — врач-гематолог отделения химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний гематологического центра ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, <https://orcid.org/0000-0001-5216-8321>
Тутаева Виктория Владимировна (Tutaeva Victoria V.) — канд. мед. наук, врач-гематолог отделения лимфопролиферативных заболеваний гематологического центра ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, <https://orcid.org/0000-0002-2840-2963>
Курбанов Сергей Иванович (Kurbanov Sergey I.) — канд. мед. наук, заведующий центра позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, <https://orcid.org/0000-0002-7599-1406>

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Симоненко В.Б.¹, Абашин В.Г.², Ивашова И.А.³, Меркушев И.А.⁴

СУДЬБА КОРАБЛЕЙ И ВОЕННО-МОРСКИХ ВРАЧЕЙ 2-Й ЭСКАДРЫ ФЛОТА ТИХОГО ОКЕАНА В РУССКО-ЯПОНСКОЙ ВОЙНЕ 1904–1905 ГГ.

¹Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, 107392, Москва, Россия

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

³ФГБОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», 125047, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», 190121, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены данные о врачах 2-й Тихоокеанской эскадры при переходе из Кронштадта на Дальний Восток. Представлены данные о судьбе кораблей эскадры, итогах Цусимского сражения, санитарных и безвозвратных потерях личного состава.

Ключевые слова: Русско-японская война 1904–1905 гг.; Порт-Артур; 2-я Тихоокеанская эскадра; Цусимское сражение; военно-морские врачи.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Ивашова И.А., Меркушев И.А. Судьба кораблей и военно-морских врачей 2-й эскадры флота Тихого океана в Русско-японской войне 1904–1905 гг. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):484–493.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-484-493>

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

Simonenko V.B.¹, Abashin V.G.², Ivashova I.A.³, Merkushev I.A.⁴

THE RUSSO-JAPANESE WAR OF 1904–1905. THE FATE OF SHIPS AND NAVAL DOCTORS OF THE 2ND SQUADRON OF THE PACIFIC FLEET

¹Branch Military Medical Academy named after S.M. Kirov in Moscow of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

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

³Russian State University for the Humanities, 125047, Moscow, Russia

⁴Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, 190121, St. Petersburg, Russia

The article presents data on the doctors of the 2nd Pacific Squadron during the sea passage from Kronstadt to the Far East. Data on the fate of the squadron ships, the results of the Battle of Tsushima, medical losses and fatality are presented.

Keywords: the Russo-Japanese War of 1904–1905; Port Arthur; the 2nd Pacific Squadron; the Battle of Tsushima; naval doctors.

For citation: Simonenko V.B., Abashin V.G., Ivashova I.A., Merkushev I.A. The Russo-Japanese War of 1904–1905. The fate of ships and naval doctors of the 2nd Squadron of the Pacific Fleet. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):484–493.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-484-493>

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

Received 25.01.2022

С началом Русско-японской войны 1904–1905 гг. эскадра Тихого океана (1-я Тихоокеанская эскадра) Императорского российского флота практически в полном составе была заблокирована в Порт-Артуре. С суши перешеек Квантунского полуострова в районе Цзиньчжоу оказался перерезанным в результате серии боев: 18.04.1904 г. — на реке Ялу; 13.05.1904 г. — у Цзиньчжоу; 01–02.06.1904 г. — у Вафангоу.

17.04.1904 г. была сформирована 2-я эскадра флота Тихого океана (2-я Тихоокеанская эскадра). Создание эскадры имело целью снятие морской блокады Порт-

Артура и восстановление боеспособности эскадры Тихого океана во Владивостоке. Командующим эскадрой был назначен исполняющий должность начальника Главного морского штаба контр-адмирал Зиновий Петрович Роже-ственский. Флаг командующего был поднят 14.08.1904 г. на эскадренном броненосце «Князь Суворов», стоявшем на Большом кронштадтском рейде.

Флагманским врачом 2-й эскадры флота Тихого океана являлся Мультиановский Яков Яковлевич (13.06.1857–31.07.1906, Ораниенбаум). Звание лекаря получил в 1882 г. Выпускник Императорской военно-медицинской акаде-

мии (ИВМА). Доктор медицины (1895). Действительный статский советник (1905). Консультант по хирургии Николаевского морского госпиталя в Кронштадте. В Цусимском бою Я.Я. Мультиановский находился на борту госпитального судна (ГС) «Орел», который был захвачен в плен [1, 2, 4, 5].

11.09.1904 г. 2-я Тихоокеанская эскадра в составе эскадренных броненосцев «Князь Суворов», «Император Александр III», «Бородино», «Ослябя», «Сисой Великий», «Наварин», «Орел»; крейсеров «Адмирал Нахимов», «Аврора», «Дмитрий Донской», «Светлана», «Жемчуг», «Алмаз» и эскадренных миноносцев «Бедовый», «Блестящий», «Безупречный», «Бодрый», «Буйный», «Быстрый», «Бравый» и судов обеспечения вышла из Кронштадта. Впоследствии были сформированы:

- дополнительный отряд 2-й Тихоокеанской эскадры под командой капитана 1-го ранга Леонида Федоровича Добротворского в составе крейсеров «Олег» (флагман) и «Изумруд», эскадренных миноносцев «Громкий», «Грозный», «Пронзительный» и «Резвый», вспомогательных крейсеров «Рион» и «Днепр»;
- 3-я Тихоокеанская эскадра вышла под командой контр-адмирала Николая Ивановича Небогатова из Либавы 03.02.1905 г. в составе броненосца «Николай I»; броненосцев береговой обороны «Адмирал Сенявин», «Адмирал Ушаков», «Генерал-адмирал Апраксин»; крейсера «Владимир Мономах», крейсера «Русь» и госпитального судна «Кострома».

Флагманский врач штаба командующего Отдельным отрядом судов Тихого океана Н.И. Небогатова (10.01.1905 — апрель 1905) Плотников Виктор Алексеевич, 14.09.1857 г.р. Звание лекаря получил в 1884 г. Доктор медицины (1884). Статский советник (1903) [1, 2].

Переход 2-й Тихоокеанской эскадры из Балтийского моря на Дальний Восток (основные даты)

02.10.1904 г. 2-я Тихоокеанская эскадра вышла из Либавы.

21.10.1904 г. Эскадра прибыла в Танжер (Марокко). Здесь произошло разделение отрядов. Главные силы, имевшие большую осадку, в сопровождении крейсеров и транспортов пошли вокруг Африки. Отряд под командованием младшего флагмана контр-адмирала Дмитрия Густавовича фон Фелькерзама вышел в Суэц. Госпитальное судно «Орел» присоединилось к эскадре в Танжере.

Медаль «В память плавания вокруг Африки 2-й Тихоокеанской эскадры под командой генерал-адъютанта Рождественского» объявлена приказом по Морскому ведомству 30.08.1907 № 199 (медальер Петр Григорьевич Стадницкий (1853 — после 1916), с 1912 г. — старший медальер Санкт-Петербургского монетного двора). Медаль полагалась всем участникам похода 2-й Тихоокеанской эскадры вокруг Африки.

27.12.1904 г. главные силы эскадры прибыли в бухту Носси-Бе на острове Мадагаскар, где вскоре соединились с отрядом Д.Г. Фелькерзама.

03.02.1905 г. 3-я Тихоокеанская эскадра вышла под командой контр-адмирала Николая Ивановича Небогатова из Либавы.

03.03.1905 г. После стоянки в Носси-Бе 2-я Тихоокеанская эскадра вышла в океан.

26.03.1905 г. Корабли прошли Сингапур и вошли в бухту Ван-Фонг.

26.04.1905 г. Произошло соединение эскадры с кораблями контр-адмирала Н.И. Небогатова.

01.05.1905 г. 2-я Тихоокеанская эскадра вышла из Ван-Фонга.

В ночь на 14.05.1905 г. 2-я Тихоокеанская эскадра вошла в Корейский пролив.

Цусимское сражение. Судьба кораблей и людей

Перед сражением в Цусимском проливе у острова Цусима 14–15.05.1905 г. и в ходе него 2-я Тихоокеанская эскадра состояла из нескольких отрядов.

1-й броненосный отряд

Броненосец «Князь Суворов». В ходе боя был полностью выведен из строя и позже добит миноносцами. На броненосце пострадало (ранено, контужено, получило ожоги, сгорело) 935 человек, из них 925 погибло (было убито, умерло от ран и ожогов, утонуло). Подбитый корабль с 15.00 перестал быть флагманом, передав эту функцию броненосцу «Бородино» [3].



Медаль «В память похода эскадры адмирала Рождественского на Дальний Восток».

Учреждена 19.02.1907 высочайшим повелением императора Николая II



2-я Тихоокеанская эскадра. Фотографии сделаны с борта госпитального судна «Кострома» провизором И. Фрузинским 10 мая 1905 г. (за 4 дня до сражения)



А.М. Надеин



А.М. Матавкин



П.П. Юрьев



Б.Л. Бертенсон

Старший судовой врач **Надеин Александр Митрофанович** (21.10.1872–14.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14.05.1905. Звание лекаря получил в 1896 г. Выпускник ИВМА. Коллежский ассессор (1899). Младший врач Николаевского морского госпиталя, Кронштадт. Старший врач учебного артиллерийского отряда Балтийского флота (1903). Награды: темно-бронзовая медаль «За труды по первой переписи населения» (1897); светло-бронзовая медаль «В память военных событий в Китае в 1900–1901 гг.» (1902) [1, 2, 4].

Младший судовой врач **Матавкин Аполлоний Михайлович** (11.12.1873–14.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14.05.1905 г. Звание лекаря получил в 1899 г. Выпускник ИВМА. Доктор медицины (1904). Коллежский ассессор. Младший врач 4-го флотского экипажа. Младший ординатор Николаевского морского госпиталя, Кронштадт [1, 2, 4].

Броненосец «Бородино». Потоплен японской артиллерией в дневном бою. Перевернулся и затонул. На эскадренном броненосце «Бородино» пострадало 865 человек, из них 865 погибло. Спасся 1 человек [3].

Старший судовой врач **Лукин Федор Михайлович** (1872–14.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14.05.1905 г. Звание лекаря получил в 1896 г. Выпускник ИВМА. Коллежский ассессор. Младший ординатор морского госпиталя, СПб. Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. (1903); тунисский орден Славы (или «Орден Нишан-Ифтикар»); Командорский офицерский знак (1900); греческий «Орден Спасителя» Командорский Крест 5-й ст. (1902) [1, 2, 4].

Младший судовой врач **Гнадеберг Аксель-Вандер Эдуардович** (19.02.1877–14.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14.05.1905 г. Звание лекаря получил в 1899 г. Выпускник ИВМА [1, 2, 4].

Броненосец «Император Александр III». Потоплен японской артиллерией в дневном бою. Перевернулся и затонул. Экипаж, состоящий из 867 офицеров и матросов, погиб в полном составе [3].

Старший судовой врач **Юрьев Петр Павлович** (10.08.1869–14.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14.05.1905 г. Звание лекаря получил в 1895 г. Выпускник ИВМА. Доктор медицины (1897). Надворный совет-

ник. Младший врач Гвардейского флотского экипажа. Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. (1903) [1, 2, 4].

Младший судовой врач **Бертенсон Борис Львович** (18.10.1878–14.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14.05.1905 г. Звание лекаря получил в 1901 г. Выпускник ИВМА. Младший врач 18-го флотского экипажа, СПб. [1, 2].

Броненосец «Орел». Полностью выведен из строя. Сдался в плен. На эскадренном броненосце «Орел» пострадало 128 человек, из них 41 погибло [3].

Старший судовой врач **Макаров Гавриил Андреевич**, 06.09.1870 г.р. Звание лекаря получил в 1896 г. Доктор медицины. Коллежский ассессор (1899). Младший врач 18-го флотского экипажа, СПб. Легко контужен 15.05.1905 г. Поднят из воды. В плену. Освобожден из плена и выехал в Шанхай [1, 2, 4].

Младший судовой врач **Авроров Алексей Петрович**, 1877 г.р. Звание лекаря получил в 1902 г. Выпускник медицинского факультета Императорского Юрьевского университета с отличием. Младший врач 32-го флотского экипажа, Севастополь. Ранен в бою. Поднят из воды после боя. В плену в Японии [1, 2, 5].

Крейсер «Жемчуг». По штату 1 врач. На крейсере 2-го ранга «Жемчуг» пострадало 43 человек, из них 13 погибло. Интернирован в Маниле [3].

Младший судовой врач **Викторов Алексей Иванович** (18.08.1874–1930). Звание лекаря получил в 1899 г. Выпускник ИВМА. Младший врач 18-го флотского экипажа, СПб. Вместе с крейсером прибыл в Манилу (21.05.1905) [1, 2, 5].

2-й броненосный отряд

Броненосец «Ослябя». Потоплен японской артиллерией в дневном бою. Пострадало 572 человека, из них 504 погибло [3].



Г.А. Макаров



Г.Р. Бутницкий



В.Н. Кречунеско



В.Н. Подобедов



А.А. Зорт

Старший судовой врач **Васильев Григорий Степанович** (1868–14.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14.05.1905 г. Звание лекаря получил в 1893 г. Выпускник ИВМА. Надворный советник. Старший врач 17-го флотского экипажа. Награды: серебряная медаль «В память коронации Императора Александра III» (1896); орден Св. Станислава 3-й ст. (1900); светло-бронзовая медаль «В память военных событий в Китае в 1900–1901 гг.» (1903); орден Св. Анны 3-й ст. (1903) [1, 2, 4].

Младший судовой врач **Бутницкий Георгий Роландович** (1876–14.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14.05.1905 г. Звание лекаря получил в 1902 г. Выпускник ИВМА [1, 2, 4].

Броненосец «Наварин» потоплен ночью миноносцами. Пострадало 703 человека, из них 700 погибло. С наступлением дня из воды были подобраны только три члена экипажа броненосца [3].

Старший судовой врач **Кречунеско Константин Николаевич** (27.05.1873–14/15.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14–15 мая 1905 г. Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник ИВМА. Надворный советник. Награды: ордена Св. Станислава 3-й ст. (1897); Св. Анны 3-й ст. с мечами (1902); абиссинский орден Эфиопской Звезды 3-й ст. (1897); абиссинский знак Красного Креста (1897) [1, 2, 4].

Младший судовой врач **Арронет Альберт-Георгий Георгиевич** (24.03.1880–14/15.05.1905). Погиб в бою у острова Цусима 14–15.05.1905 г. Звание лекаря получил в 1903 г. Выпускник ИВМА [1, 2, 4].

Броненосец «Сисой Великий». В первом бою 14.05.1905 г. на броненосце пострадали 66 человек, из них 20 погибло. В бою 15.05.1905 г. был потоплен миноносцами. Пострадало 39 человек, из них 39 погибло [3].

Старший судовой врач **Подобедов Вениамин Николаевич** (7.10.1866–16.05.1905). Звание лекаря получил в 1891 г. Выпускник ИВМА. Коллежский советник. Награды: ордена Св. Станислава 3-й ст.; Св. Анны 3-й ст. Отравлен газами в начале Цусимского боя. Умер в 5 часов вечера 16.05.1905 г. на японском вспомогательном крейсере «Синано-Мару». Тело отправлено на берег в Сасебо (17.05.1905). Погребен на Русском кладбище в Нагасаки [1, 2, 4].

Младший судовой врач **Кальевич Константин Георгиевич** (24.03.1875–15.05.1905). Звание лекаря получил в 1901 г. Младший врач 13-го флотского экипажа. Погиб в бою у острова Цусима 15.05.1905 г. «Умер вечером 15.05.1905 г. на японском вспомогательном крейсере "Синано-Мару" после отравления газами на броненосце "Сысой Великий" в Цусимском бою» [1, 2, 4].

Крейсер «Адмирал Нахимов». В бою 14.05.1905 г. на крейсере пострадало 76 человек, из них 25 погибло. В результате крейсер был полностью выведен из строя. Затоплен командой. Экипаж попал в плен [3].

Старший судовой врач **Зорт Август Августович**, 23.01.1861 г.р. Звание лекаря получил в 1885 г. Выпускник медицинского факультета Дерптского университета. Доктор медицины. Коллежский советник. Участвовал в переходе крейсера 1-го ранга «Варяг» на Дальний Восток (02.01.1901–21.05.1903). После боя в Корейском проливе был поднят из воды. В плену в Японии. В дальнейшем: действительный статский советник (1911). Флагманский доктор Балтийского флота (с 01.05.1914 г.) и флагманский врач штаба командующего флотом Балтийского моря (с 20.05.1914 г.). Награды (на 1911 г.): светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906); темно-бронзовая медаль «В память плавания в 1904–1905 гг. 2-й Тихоокеанской эскадры вокруг Африки на Дальний Восток» (1907); орден Св. Владимира 4-й ст. с мечами (1907); светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913); ордена Св. Владимира 3-й ст. (1913); Св. Станислава 1-й ст. с мечами (1915); светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915); орден Св. Анны 1-й ст. (1916); французский орден Почетного легиона Кавалерский крест (1901); черногорский «Орден Князя Данила I» 2-й ст. (1910); черногорская медаль «За храбрость» (1911) [1, 2, 4, 5].

Младший судовой врач **Мордберг Леонид Карлович** (14.12.1875 г.р.). Звание лекаря получил в 1901 г. Коллежский асессор. Младший врач 19-го флотского экипажа. После боя был поднят из воды. Затем находился в плену в Шанхае [1, 2, 5].

Крейсер «Изумруд». На крейсере 2-го ранга «Изумруд» пострадало 6 человек. После боя в Корейском про-

ливе 14.05.1905 г. «Изумруд» пытался прорваться во Владивосток. 17.05.1905 г. на 15-узловом ходу выскочил на прибрежные камни залива Святого Владимира близ мыса Орехова. Полученные повреждения и опасность появления преследователей заставили командира взорвать крейсер. 09.06.1905 г. команда решила идти во Владивосток пешком. Путь занял 42 дня [3].

Младший судовой врач **Бравин Александр Михайлович**, 06.02.1874 г.р. Звание лекаря получил в 1901 г. Выпускник медицинского факультета Императорского Казанского университета. В службе с 1902 г. Младший врач 7-го флотского экипажа (1903). 27.04.1903 г. в плавании на крейсере 1-го ранга «Аврора». 7.02.1905 г. переведен на крейсер 2-го ранга «Изумруд». Награды: ордена Св. Станислава 3-й ст. с мечами (1905); Св. Анны 3-й ст. (1907) [1, 2, 4].

3-й броненосный отряд

Броненосец «Император Николай I». Полностью выведен из строя. На броненосце пострадало 40 человек, из них 5 погибло. Сдался в плен [3].

Старший судовой врач **Сергей Карлович (Владимирович) фон Виттенбург** (18.02.1872–25.01.1921, Пюхтицкий монастырь, Кургемае). Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник ИВМА. С 12.07.1902 старший врач 17-го флотского экипажа. Судовой врач морской канонерской лодки «Кореец» (до 07.10.1903). Надворный советник (1904). После боя находился в плену. После освобождения из плена в 1905 г. переведен в Балтийский флот. Награды: ордена Св. Анны 3-й ст. (1908), Св. Станислава 2-й ст., Св. Анны 2-й ст. с мечами (1916) [1, 2, 4].

Младший судовой врач (на 1904–15.05.1905) **Юшкевич Леонид Адамович** (25.06.1878 г.р.). Звание лекаря получил в 1902 г. В службе с 1902 г. Младший врач 16-го флотского экипажа (1903). После боя находился в плену. В дальнейшем ординатор Обуховской мужской больницы в СПб. (1909–1911). Врач Императорского российского консульства в Керманшахе (Персия). Младший ординатор Ташкентского военного госпиталя [1, 2, 5].

Броненосец береговой обороны «Генерал-адмирал Апраксин». В бою был полностью выведен из строя. На броненосце пострадало 17 человек, из них 2 погибло. Сдался в плен [3].

Судовой врач (26.04.1904–15.05.1905) **Шуммер Эдуард-Карл Павлович** (12.03.1870 г.р., Санкт-Петербург). Звание лекаря получил в 1895 г. В службе с 1896 г. Младший врач 13-го флотского экипажа (1902). Надворный советник (1903). После боя находился в плену. В дальнейшем коллежский советник (1911). Старший врач Либавского флотского полуэкипажа (18.04.1911–1917). Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. (1901) [1, 2, 5].

Броненосец береговой обороны «Адмирал Синявин». В бою был полностью выведен из строя. На броненосце пострадало 3 человека. Корабль сдался в плен [3].

Младший судовой врач (с 11.01.1904) **Емельянов Ариан Арианович** (02.06.1876 г.р.). Звание лекаря получил в 1900 г. В службе с 1900 г. Младший врач 19-го флотского экипажа (1901). Водолаз (1903). Коллежский

ассессор (1903). После боя находился в плену. В дальнейшем: доктор медицины (1906–1907). На 1909 г. надворный советник. Младший врач Балтийского флотского экипажа, Кронштадт. Младший врач лейб-гвардии Финляндского полка в Петрограде (1916) [1, 2, 4].

Броненосец береговой обороны «Адмирал Ушаков». Потоплен японскими броненосными крейсерами 15.05.1905 г. На броненосце пострадало 91 человек, из них 84 погибло [3].

Судовой врач (на 22.03.1905–15.05.1905) **Бодянский Павел Владимирович** (10.05.1874–1931). В службе с 1900 г. Младший врач Каспийского экипажа (1900). Коллежский ассессор (1903). 1905 г. судовой врач госпитального судна «Кострома» Черноморского флота. 22.03.1905 г. назначен вместо отправленного в Россию «по состоянию здоровья» судовой врача Я.Н. Младенцева судовым врачом броненосца «Адмирал Ушаков». Поднят из воды после боя. В плену. После 1907 г. в запасе. Награды: ордена Св. Владимира 4-й ст. с мечами (1907), Св. Станислава 2-й ст. (1916), Св. Анны 2-й ст. с мечами «за примерное мужество, хладнокровие и отличную распорядительность в делах против неприятеля» (1916) [1, 2, 4].



П.В. Бодянский

На ГС «Кострома» находился **В.А. Плотников**, флагманский врач штаба младшего флагмана командующего 3-м броненосным отрядом 2-й эскадры флота Тихого океана Рожественского (апрель 1905–15.05.1905).

Крейсерский отряд

Крейсер 1-го ранга (бронепалубный) «Олег». На Крейсере «Олег» пострадало 56 человек, из них 13 погибло. Интернирован в Маниле [3].

Старший судовой врач (на 1904–1906) **Аннин Всеволод Павлович** (19.01.1872–16.03.1935, Ленинград). Звание лекаря получил в 1895 г. Выпускник ИВМА. В 1898–1899 гг. слушатель водолазной школы, которую окончил со званием «водолаз». Доктор медицины (1901). Надворный советник (1902) [1, 2, 4, 5].

Младший судовой врач **фон Ден Оттон Георгий Оттонович** (12.04.1881 г.р.). Звание лекаря получил в 1904 г. Выпускник ИВМА с отличием. В службе с 1904 г. Младший врач 10-го флотского экипажа. Участник боя в Корейском проливе. Во время длительного пребывания интернированных кораблей в Маниле был прикомандирован к американским врачам берегового госпиталя. В 1915 г. — врач офицерской школы морской авиации (Петроград). Награды: орден Св. Анны 3-й ст. с мечами (1907) [1, 2].

Крейсер 1-го ранга (бронепалубный) «Аврора». На крейсере пострадало 99 человек, из них 16 погибло. Интернирован в Маниле [3].

Старший судовой врач (с 07.02.1905) **Кравченко Владимир Семенович** (21.06.1873–11.08.1927, Ленинград). Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник ИВМА. В службе с 1897 г. Младший врач 18-го флотского экипажа (1903). Надворный советник (1904). Участник боя в Корейском проливе 14–15.05.1905 г. на «Авроре». Впервые применил в судовых условиях рентгеновский аппарат для извлечения осколков у раненых. Вместе с крейсером прибыл в Манилу. Награды: светло-бронзовая медаль «В память военных событий в Китае в 1900–1901 гг.» (02.12.1902); светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906); орден Св. Анны 3-й ст. с мечами (1907) [1, 2, 4, 5].

Крейсер 1-го ранга (броненосный, устаревший) «Дмитрий Донской». Затоплен экипажем, «не спустив флага», после полученных в бою повреждений. На крейсере «Дмитрий Донской» своей команды пострадало 130 человек, из них 59 погибло. Спасенных с «Буйного» пострадало 15 человек, из них 3 погибло. Спасенных с «Ослябя» пострадало 29 человек, из них 22 погибло [3].

Старший судовой врач (после марта 1904–16.05.1905) **Герцог Константин Павлович** (28.11.1868 г.р.). Звание лекаря получил в 1893 г. Выпускник ИВМА. В службе с 1893 г. Старший врач 9-го флотского экипажа (1902). В плену в Японии. Дальнейшая судьба: помощник главного врача и главный врач Ленинградского морского госпиталя по медицинской части с 1922 г. Умер в 1944 г. (1945?) в Ленинграде. Награды: серебряная медаль «В память царствования Императора Александра III» (1896); серебряная медаль «В память военных событий в Китае в 1900–1901 гг.» (1902); знак Красного Креста, высочайше утвержденный 24.06.1899 г. (1902); светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906); орден Св. Владимира 4-й ст. с мечами (1907) [1, 2, 4, 5].

Младший судовой врач (после 08.03.1904–14.05.1905) **Тржемеский Иосиф-Франц Иосифович** (12.12.1878 г.р.). Звание лекаря получил в 1904 г. В службе с 1904 г. Адмиралом З.П. Рожественским 14.05.1905 г. был отправлен на миноносец «Бедовый» для ухода за раненым (миноносец сдался в плен). Был в плену. Возвратившись из японского плена 12.08.1905 г., был прикомандирован для исполнения ординаторских обязанностей к Морскому госпиталю порта Императора Александра III (Ливава). Доктор медицины. Награды: светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны» (1906), темно-бронзовая медаль «В память плавания в 1904–1905 гг. 2-й Тихоокеанской эскадры вокруг Африки на Дальний Восток» (1907); ордена Св. Анны 3-й ст. с мечами (1907), Св. Станислава 2-й ст. (1906) [1, 2, 5].

Крейсер 1-го ранга (броненосный, устаревший) «Владимир Мономах». Торпедирован ночью, а на следующее утро затоплен экипажем. Пострадало 17 человек, из них 1 погиб. Оставшиеся в живых моряки попали в плен [3].

Старший судовой врач (на 22.11.1904–15.05.1905) **Заржецкий Константин Адамович** (11.10.1872, Сухум — 1922, Прага). Звание лекаря получил в 1897 г.

В службе с 1897 г. Старший врач 6-го флотского экипажа (1904). После боя 14–15.05.1905 г. спасся на шлюпке. В плену в Японии. Главный врач госпитального судна «Ариадна». Доктор медицины (1908). Коллежский советник (1908). Награды: ордена Св. Станислава 3-й ст. (1903), Св. Анны 3-й ст. с мечами (190), светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны в 1904–1905 гг.» (1907); крест «За морские заслуги» 1-го кл. (Испания; 1903) [1, 2, 5].

Отряд разведки

Крейсер 1-го ранга (бронепалубный) «Светлана». В бою 14.05.1905 г. на крейсере пострадало 4 человека, из них 2 погибло. В бою 15.05.1905 г. на крейсере пострадало 202 человека, из них 168 погибло. Крейсер затоплен экипажем. Повреждения нанесены огнем 2 японских крейсеров, расстрелявших русский крейсер в упор, так как «Светлана» израсходовала весь боекомплект. Оставшиеся в живых члены экипажа попали в плен [3].

Старший судовой врач (на 1902?–15.05.1905) **Карлов Николай Иванович** (05.02.1866 г.р.). Звание лекаря получил в 1890 г. Выпускник ИВМА. После боя поднят из воды. В плену в Японии. Старший врач гвардейского экипажа (17.12.1907–1916). Доктор медицины. Статский советник (1911). Награды: знак Красного Креста, высочайше утвержденный 24.06.1899 г. (1902); орден Св. Анны 3-й ст. (1901); светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906); ордена Св. Владимира 4-й ст. с мечами (1907); Св. Станислава 2-й ст. (1909); знак в память 200-летия Гвардейского экипажа (1910); орден Св. Анны 2-й ст. (1912); светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913); светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915); португальский «St. Beuto d'Avis» офицерский крест (1898); французский орден Почетного легиона Офицерский крест (1901) [1, 2, 5].

Крейсер 2-го ранга (безбронный) «Алмаз». Прорвался после боя 14.05.1905 г. Дошел до Владивостока. На крейсере пострадало 19 человек, из них 6 погибло [3].

Судовой врач (на 1904–1906) **Булатов Виктор Алексеевич** (02.12.1871 г.р.). Звание лекаря получил в 1896 г. В службе с 1897 г. На 1902 г. младший врач 14-го флотского экипажа. Доктор медицины. Коллежский советник (1913). С 1913 г. старший ординатор Николаевского морского госпиталя, преподаватель фельдшерской школы при госпитале. Остался в СССР. Военный врач Дальневосточного округа (на 1924). Награды: орден Св. Анны 3-й ст. с мечами и бантом (1905); серебряная медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906) [1, 2, 4, 5].

Вспомогательный крейсер (безбронный) «Урал». Оставлен экипажем после повреждений. Затоплен командой. На крейсере 2-го ранга «Урал» пострадало 28 человек, из них 22 погибло [3].

Судовой врач (на 1904–14.05.1905) **Гужевский Болеслав (Вячеслав) Антонович** (15.10.1873 г.р.). В службе с 1900 г. Участник подавления восстания в Китае. Млад-



Б.А. Гужевский

ший врач 15-го флотского экипажа (1902). Коллежский асессор (1903). После гибели «Урала» в Цусимском сражении был подобран транспортом «Анадырь». С 08.1914 г. старший врач Черноморского флотского экипажа. В 1917 г. флагманский врач 2-й бригады линкоров. На ноябрь 1920 г. врач Управления безопасности кораблевождения на Черном и Азовском морях Красного Черноморского

флота. Награды: светло-бронзовая медаль «В память событий в Китае 1900–1901 гг.» (1902); светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906); темно-бронзовая медаль «В память плавания в 1904–1905 гг. 2-й Тихоокеанской эскадры вокруг Африки на Дальний Восток» (1907) [1, 2, 4, 5].

Суда, состоящие при эскадре

Транспорт (мастерская и снабжения) «Анадырь».

Ушел на Мадагаскар, а затем на Балтику [3].

Судовой врач (на 1904–1905) **Ион Эрнест-Готфрид-Эдуард Эрнестович** (25.01.1870–04.01.1938). Звание лекаря получил в 1897 г. В службе с 1898 г. Коллежский советник (1910). Старший врач 1-го Балтийского флотского экипажа (21.08.1910). Награды: светло-бронзовая медаль «В память военных событий в Китае в 1900–1901 г.» (1902); орден Св. Анны 3-й ст. с мечами (1905); светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны в 1904–1905 гг.»; темно-бронзовая медаль «В память плавания в 1904–1905 г. 2-й эскадры вокруг Африки на Дальний Восток» (1907) [1, 2, 4, 5].

Транспорт (угольный, вооружения и снабжения) «Иртыш». Затонул от повреждений. На транспорте пострадало 49 человек, из них 14 погибло [3].

Судовой врач (на 22.11.1904–16.05.1905) **Деляничде-Лаваль Иосиф Иосифович** (05.07.1876 г.р.). Звание лекаря получил в 1900 г. В службе с 1900 г. После боя 14/15.05.1905 г. в Корейском проливе в плену в Японии. Коллежский советник (1914). Старший врач 1-го Балтийского флотского экипажа (1914). Награды: светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны в 1904–1905 гг.»; ордена Св. Анны 3-й ст. с мечами (1907); Св. Станислава 2-й ст. (1910) [1, 2, 5].

Итоги боя 2-й Тихоокеанской эскадры в Корейском проливе у острова Цусима 14–15 мая 1905 г.

Транспорт (мастерская) «Камчатка». Потоплен. На транспорте–мастерской «Камчатка»: Судовая команда потеряла 270 человек, из них 259 погибло; из числа мастеровых пострадал 81 человек, из них 68 погибло [3].

Судовой врач (на 1904–14.05.1905) **Обниский Казимир Сигизмундович** (04.03.1876 г.р.). Погиб в бою у острова Цусима 14.05.1905 г. Звание лекаря получил

в 1901 г. Выпускник медицинского факультета Императорского университета Св. Владимира (Киев). В службе с 1903 г. Младший врач 20-го флотского экипажа [1, 2, 4].

Госпитальные суда «Орел» и «Кострома» шли в хвосте колонны на расстоянии около 2 миль от остальных кораблей.

Госпитальное судно «Орел», пароход Добровольного флота, был спущен на воду в 1890 г. Переоборудование в госпитальное судно проведено в Тулоне под патронажем супруги русского посла А.И. Нелидова Ольги Дмитриевны. На судне были оборудованы 9 палат суммарно на 444 койки, операционная, 2 перевязочные, стерилизационная, лаборатория, аптека, пекарня, установлены рентгеновский аппарат и опреснитель.

17.09.1904 г. ГС «Орел» вошло в состав 2-й Тихоокеанской эскадры.

Во время похода эскадры вице-адмирала З.П. Рожественского к Цусиме «Орел» выполнял роль плавучего госпиталя и 21.10.1904 г. начал функционировать на рейде Танжера. В Цусимском бою захвачен вспомогательным крейсером «Манжу-Мару» как военный приз, поскольку на борту судна находились задержанные члены команды английского парохода «Ольдгамия».

Командный состав судна

Капитан — капитан 2-го ранга **Лохматов Яков Константинович** (15.07.1853 г.р.), капитан Добровольного флота. С началом войны — в 1-м Балтийском флотском экипаже.



Точки гибели кораблей, сдачи броненосцев «Николай I», «Орел», «Апраксин», «Сенявин» и миноносца «Бедовый» (с ранеными) в плен. Не указано место пленения госпитальных судов «Орел» и «Кострома». В начале Цусимского боя 14.05.1905 г. ГС «Орел» было захвачено японцами и приведено в порт Сасебо

Старший помощник — лейтенант Бейерман Александр Логинович (Фридрихович); заведующий делопроизводством — лекарь Гейман Лазарь Карлович, ревизор — барон **В.Г. фон Остен-Сакен**, помощник уполномоченного медицинского управления РОКК, иеромонах Зиновий, помощник делопроизводителя Морощкин.

ГС «Орел» было укомплектовано сестрами Кронштадтской общины сестер милосердия РОКК. На «Орле» находились женщина-врач доктор Бурнашева (данных нет), 7 штатных сестер милосердия и 13 сестер милосердия волонтерок, а также 31 санитар.

В составе группы сестер милосердия были: сестранастоятельница Наталья Михайловна Сиверс, старшая сестра по заведованию медицинской частью Ольга Витальевна Алашева.

Сестры милосердия: С. Александрова, М. Бондарева, М. Воеводская, Е. Жакелен, О. Иванова, Н. Игнатьева, Евгения Клемм, Н. Любовицкая, А. Мелехова, Н. Митенко, Э. Невинская, В. Николаева, Ольга Павловская, Г. Трейгер, М. Тюнина, О. Тур, О. Юрьева, В. Карманова, Ольга Александровна Карель, Лидия Александровна Карель, Елизавета Иосифовна Шендзиховская, Глафира Васильевна Трухманова, О. Федорова, Мария Ивановна Охотина, Евгения Морисовна Арендт, Д. Дмитриева, Т. Николина.

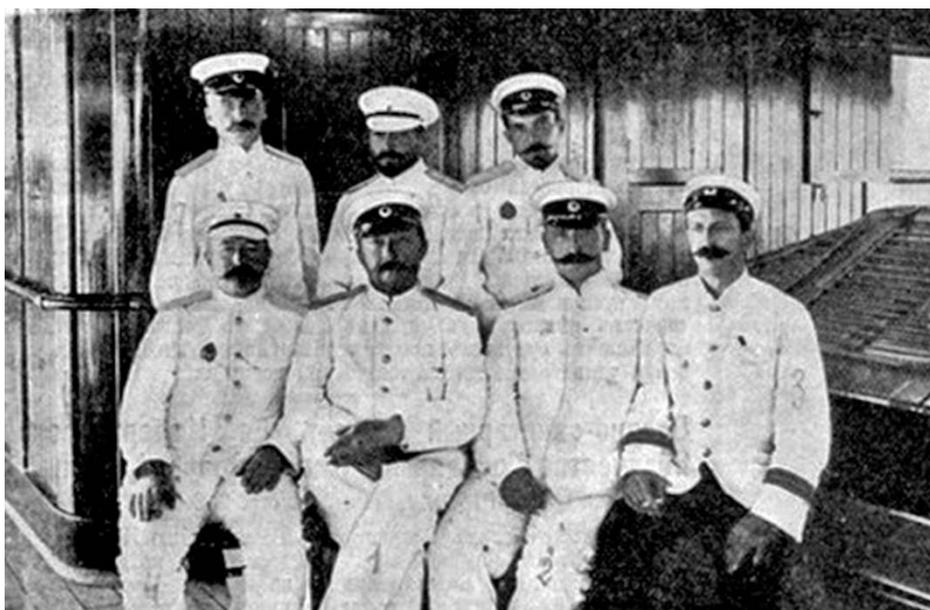
Медицинский персонал ГС «Орел»

Главный врач ГС «Орел», флагманский врач эскадры **Мультиановский Яков Яковлевич**.

Загорянский-Кисель Василий Павлович (22.12.1859 г.р.). Звание лекаря получил в 1886 г. В службе с 1887 г. Коллежский советник. Доктор медицины. Старший врач 30-го флотского экипажа, Севастополь. На 1908 г. старший врач Черноморского флотского эки-

пажа. Консультант по хирургии Севастопольского военно-морского госпиталя (с 26.09.1908). Действительный статский советник (07.1913). Заведующий школой санитарных унтер-офицеров при Севастопольском военно-морском госпитале (01.12.1915). Награды: серебряная медаль «В память царствования Императора Александра III» (1896), Орден Св. Анны 3-й ст. (1901), серебряная медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906), ордена Св. Владимира 4-й ст. (1906), Св. Станислава 2-й ст. (1910), Св. Анны 2-й ст. с мечами (1910), светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913), орден Св. Владимира 3-й ст. (1915), светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915), испанский Золотой командорский знак Красного Креста 2-й ст. (1905) [1, 2, 4, 5].

Гейман Лазарь Карлович (29.01.1875–1940). Звание лекаря получил в 1901 г. Выпускник Московского университета. В службе с 1901 г. До 1904 г. в должности младшего ординатора Кронштадтского морского госпиталя. После пленения ГС «Орел» по распоряжению японских властей Л.К. Гейман был переведен младшим врачом на ГС «Кострома». Назначен начальником эшелона, отправляемого в Россию на французском пароходе «Осеаньен». В 1905–1907 гг. исполнял должность врача и преподавателя учебного отряда подводного плавания (УОПП) в Либаве, судовой врач учебного судна «Хабаровск», флагманский врач начальника штаба учебного отряда подводного плавания (с 16.12.1907). В 1917 г. назначен помощником санитарного инспектора Морской крепости императора Петра Великого. Статский советник. В 1918 г. находился в немецком плену в концлагере из-за отказа покинуть медицинские учреждения Ревеля, которыми руководил. В эмиграции в Эстонии. Член Выс-



Врачебный состав госпитального судна «Орел». Слева направо сидят: старший ординатор доктор Василий Павлович Загорянский-Кисель (хирург), главный врач доктор Яков Яковлевич Мультиановский (хирург), заведующий делопроизводством доктор Лазарь Карлович Гейман, доктор Дмитрий Васильевич Морозов, стоят: доктор Евгений Карлович Соколовский, доктор Андрей Алексеевич Полозов, доктор Дмитрий Титович Вержебицкий (журнал «Нива»)

шего монархического совета. Умер 14.08.1940 г. в Таллине [1, 2, 4, 5].

Морозов Дмитрий Васильевич (1854 г.р.). Звание лекаря получил в 1879 г. В 1904–1910 гг. вольноопределяющийся, г. Одесса [1, 2].

Соколовский Евгений Карлович (07.04.1875 г.р.). В службе с 1900 г. С 01.09.1903 г. младший врач учебно-минного отряда Балтийского флота. В последующем и.д. старшего судового врача крейсера 1-го ранга «Память Азова». Убит во время восстания в ночь на 20.07.1906 г. в кают-компании при попытке оказать помощь тяжелораненому старшему офицеру капитану 2-го ранга Георгию Николаевичу Мазурову, которому «прострелили грудь, а потом выстрелили еще раз в лежащего». Г.Н. Мазуров выжил и воевал в Первую мировую войну. Расстрелян в 1918 г. в Кронштадте как заложник после убийства М.С. Урицкого [1, 2, 4, 5].

Полозов Андрей Алексеевич (30.07.1873 г.р.). Звание лекаря получил в 1897 г. В службе в Морском ведомстве с 1899 г. На 1903 г. младший врач 37-го флотского экипажа, Николаев Херсонской губернии. Коллежский советник (10.1911). Старший ординатор и прозектор Морского госпиталя, Николаев. Награды: знак Красного Креста Высочайше утвержденный 24.06.1899 г. (1905); орден Св. Анны 3-й ст. (1906); светло-бронзовая медаль «В память русско-японской войны в 1904–1905 гг.» (1906); темно-бронзовая медаль «В память плавания в 1904–1905 гг. 2-й Тихоокеанской эскадры вокруг Африки на Дальний Восток» (1907); орден Св. Станислава 2-й ст. с мечами (1908); светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913) [1, 2, 4, 5].

Вержицкий Дмитрий Титович (23.10.1873 г.р.). Звание лекаря получил в 1899 г. В службе с 1899 г. На 1904 г. младший ординатор Николаевского морского госпиталя, Кронштадт. В 1909 г. надворный советник. Старший врач Сибирского флотского экипажа, доктор медицины. И.д. флагманского врача штаба Амурской речной флотилии, Благовещенск. Старший врач 1-го Балтийского флотского экипажа (с 03.12.1911 г.). Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. (1901); знак Красного Креста, высочайше утвержденный 24.06.1899 г. (1902); орден Св. Анны 3-й ст. (1906); светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны в 1904–1905 гг.» (1906); темно-бронзовая медаль «В память плавания в 1904–1905 гг. 2-й Тихоокеанской эскадры вокруг Африки на Дальний Восток» (1907); орден Св. Станислава 2-й ст. с мечами (1908) [1, 2, 4, 5].

Доктор медицины **Парис Генрих** (гражданин Франции).

Провизор, заведующий аптекой **Кондратьев Константин Васильевич**.

Военно-госпитальное судно «Кострома». Товаро-пассажирский пароход «Кострома». Весной 1888 г. прибыл в Одессу и был введен в эксплуатацию на линии до Владивостока. Мобилизован в 1904 г. В декабре передан во временное пользование РОКК и переоборудован в Одессе в госпитальное судно на 208 коек. На жилой палубе развернуто три палаты на 198 коек, на верхней палу-

бе — гангренозное отделение на четыре койки и изолятор на десять коек. Медицинский персонал состоял из главного доктора, четырех ординаторов, провизора, девяти сестер милосердия, пяти фельдшеров и десяти санитаров.

Командир (июнь 1904–1905) **Смельский Николай Владимирович** подполковник корпуса флотских штурманов (05.04.1898), полковник КФШ (на начало 1904).

Судовой врач (1905–22.03.1905) **Бодянский Павел Владимирович**. После стоянки в Носси-Бе переведен 22.03.1905 г. с ГС «Кострома» на броненосец береговой обороны «Адмирал Ушаков».

Ординатор (30.01.1905 — июль 1905) **Бильвайс Иосиф Яковлевич** (01.12.1872 г.р.). Звание лекаря получил в 1896 г. Выпускник Московского университета. В службе с 1897 г. Младший врач 1-го полка Кубанского казачьего войска. В 12.1900 г. переведен во флот и назначен в 29-й флотский экипаж на линкор «Ростислав». Надворный советник (02.02.1904). Попав в плен и находившись в г. Сасебо, продолжал врачебную деятельность. В августе вернулся из плена в Севастополь. В 1907 г. врач канонерской лодки «Запорожец». С 08.1914 г. главный врач санитарного транспорта «Император Петр Великий». Награды: светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны в 1904–1905 гг.» (1906); орден Св. Анны 3-й ст. с мечами (1907); знак Красного Креста, высочайше утвержденный (1906); светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913); светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915); орден Св. Станислава 2-й ст. (1912); румынский «Орден Короны Кавалерский Крест» (1901). турецкий орден «Меджидие» 3-й ст. (12.04.1904); турецкая серебряная медаль «Лиакат» («Liyakat Madalyasi» — медаль «За заслуги»; 10.12.1907) [1, 2, 4, 5].

Ординатор (1905 — июль 1905) **Гурвич Павел Лукьянович** (Лукьянович; 26.06.1871–1915, Севастополь). Звание лекаря получил в 1897 г. В службе с 1897 г. Младший врач 33-го флотского экипажа, Севастополь. Надворный советник (30.11.1904). 14.05.1905 г. взят в плен, где пробыл несколько недель. С 1911 г. флагманский доктор эскадры Черноморского флота. С 09.1912 г. флагманский доктор Черноморского флота. Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. (1905); турецкий «Орден Османие» (*Nishani Osmani*) 4-й ст. [1, 2].

Ординатор (1904–1905) **Шредерс Вацлав Донатович** (1873 г.р.). Звание лекаря получил в 1898 г. Выпускник ИВМА. В службе с 1898 г. Младший врач 29-го флотского экипажа, Севастополь. Доктор медицины. С 01.1912 г. старший врач Черноморского флотского экипажа. Ординатор Севастопольского военно-морского госпиталя, врач-терапевт и бактериолог. В январе 1918 г. назначен санитарным инспектором Севастопольского порта и главным доктором Севастопольского военно-морского госпиталя. Награды: серебряная медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906); ордена Св. Анны 3-й ст. с мечами (1907); Св. Станислава 2-й ст. (1910); Св. Анны 2-й ст. (1913); светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913).

вых» (1913); светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915); орден Св. Владимира 4-й ст. (1915) [1, 2, 4, 5].

Управляющий аптекой **Фрузинский Юлиан (Иулиан) Родославович** (14.10.1870 г.р.). Звание провизора получил в 1898 г. Заведующий аптекой Северного общества и амбулатории РОКК (13.10.1898). В 1902 г. провизор Севастопольского морского госпиталя. Статский советник. Награды: светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны в 1904–1905 гг.» (1906); знак Красного Креста, высочайше утвержденный (1906); серебряная медаль Красного Креста «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906); ордена Св. Станислава 2-й ст. с мечами (1907), Св. Анны 2-й ст. (1911), светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913); орден Св. Владимира 4-й ст. (1915), светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915); светло-бронзовая медаль «В память 100-летия Отечественной войны 1812 г.» (1912) [1, 2].

В ходе Цусимского боя ГС «Кострома» было захвачено вспомогательным крейсером «Садо-Мару». Находилось в плену 2 нед.

В результате морского сражения у о. Цусима 2-я Тихоокеанская эскадра понесла огромные санитарные и безвозвратные потери.

Всего получили повреждения 5855 человек (офицеров 282 человека, нижних чинов — 5573). Из них:

- погибло, утонуло или умерло от ран 5046 человека (офицеров 210, нижних чинов 4836);
- ранено 809 человек (офицеров 72, нижних чинов 737) [3].

Погибли в бою у острова Цусима 14–15.05.1905 г.

- Старший судовой врач **Надеин Александр Митрофанович**.
- Младший судовой врач **Матавкин Аполлоний Михайлович**.
- Старший судовой врач **Лукин Федор Михайлович**.
- Младший судовой врач **Гнадеберг Аксель-Вандер Эдуардович**.
- Старший судовой врач **Юрьев Петр Павлович**.
- Младший судовой врач **Бертенсон Борис Львович**.
- Старший судовой врач **Васильев Григорий Степанович**.
- Младший судовой врач **Бутнинг Георгий Роландович**.
- Старший судовой врач **Кречунеско Константин Николаевич**.
- Младший судовой врач **Арронет Альберт-Георгий Георгиевич**.
- Старший судовой врач **Подобедов Вениамин Николаевич**. Умер в 5 часов вечера 16.05.1905 г. на японском вспомогательном крейсере «Синано-Мару».
- Младший судовой врач **Кальевич Константин Георгиевич**. Умер вечером 15.05.1905 г. на японском вспомогательном крейсере «Синано-Мару».

- Судовой врач **Обниский Казимир Сигизмундович**.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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)].
2. 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)].
3. 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: 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.-yap. war. St. Petersburg: V.F. Kirshbaum type, 1914;157: 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)].
4. 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)].
5. 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 1906 г. 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)].

Поступила 25.01.2022

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 РГГУ, <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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Абашин В.Г.², Дулин П.А.¹, Ивашова И.А.³**ВОЕННЫЕ ВРАЧИ ДОБРОВОЛЬЧЕСКОЙ АРМИИ В ГРАЖДАНСКОЙ ВОЙНЕ**¹Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, 107392, Москва, Россия²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия³ФГБОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», 125047, Москва, Россия

В статье представлены исторические данные о событиях начала Гражданской войны в России и о военных врачах Добровольческой армии. В период боевых действий они выполняли свой профессиональный долг. Приведены персональные данные некоторых врачей, их дальнейшая судьба в России и в эмиграции.

Ключевые слова: Гражданская война в России; военные врачи; Добровольческая армия; 1-й Кубанский поход.

Для цитирования: Абашин В.Г., Дулин П.А., Ивашова И.А. Военные врачи Добровольческой армии в Гражданской войне. *Клиническая медицина.* 2022;100(9–10):494–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-494-500>

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

Abashin V.G.², Dulin P.A.¹, Ivashova I.A.³**MILITARY DOCTORS OF THE VOLUNTARY ARMY IN THE CIVIL WAR**¹Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy in Moscow, 107392, Moscow, Russia²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia³Russian State University for the Humanities, 125047, Moscow, Russia

The article presents historical data about the events of the beginning of the Civil War in Russia and military doctors of the Voluntary Army. They performed their professional duty during the period of hostilities. The personal data of some doctors, the facts of their further fate in Russia and life in emigration are given.

Key words: Civil War in Russia; military doctors; Voluntary Army; 1st Kuban campaign.

Для цитирования: Abashin V.G., Dulin P.A., Ivashova I.A. Military doctors of the Volunteer Army in the Civil War. *Klinicheskaya meditsina.* 2022;100(9–10):494–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-494-500>

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 20.06.2022

Время стирает из памяти многие исторические события, оставляя иногда только их названия и даты. Еще меньше сведений сохраняется о рядовых участниках этих действий. Чем дальше мы уходим от произошедшего в те времена, тем больше нужно приложить усилий для восстановления фактов, эпизодов и имен действующих лиц.

В первой четверти XX века Европу и мир сотрясала «великая война» — **Первая мировая война** (28.07.1914–11.11.1918). Она явилась одним из самых широкомащштабных и кровопролитных вооруженных конфликтов в истории человечества на тот период.

Сколько военных врачей Русской императорской армии и Императорского военно-морского флота участвовало в Первой мировой войне? Сколько их начинало войну и сколько ее заканчивало? Кто они? Эти данные еще можно получить из некоторых архивных документов.

А что с ними стало потом? Ведь параллельно Первой мировой войне в 1917 г. в России произошли две революции и была Гражданская война (07.11.1917–16.06.1923).

Любая война ужасна. Но гражданская война — явление особенно страшное. В этой войне противостояние врагу извне при видимости линии фронта перемещается на поиск врага внутри страны, внутрь человека. Понятия

«свой» — «чужой» теряют прежнюю определенность. «Врагом» может оказаться каждый, причем критерии «чужого» постоянно меняются и расширяются. Справедливо было отмечено: «Гражданская — это вопрос особый. Комиссарши в кожаных куртках, из нагана добивавшие раненых офицеров, и лихие казачки из Белой гвардии, рубившие шашками направо и налево, — явление одинаково страшное... Всякая война ужасна. Но война гражданская, когда брат идет на брата, дает наивысшую степень озверения» [1].

В ходе Гражданской войны перед ее участниками стоял выбор: служение новой и еще непонятной России или отрицание нового строя и вооруженная борьба с ним.

Судьбу военных врачей войсковых частей, противостоящих молодой Красной Армии в период Гражданской войны, можно проследить только на примере отдельных исторических событий или при описании отдельных биографий. Обобщенных данных о военных врачах того времени нет.

В данном исследовании нет политики. Это только попытка показать сложность принятия решения о выполнении своего профессионального долга военными врачами в сложных условиях Гражданской войны.

«...Ибо в походах и боях они души свои посвящали милосердию и полагали их за воинов РОССИИ и за РОССИЮ» [2].

Основу вооруженного сопротивления Рабоче-крестьянской Красной армии составили вооруженные силы на Юге России (ВСЮР). Они были образованы 08.01.1919 г. в результате объединения Добровольческой армии и Всевеликого войска Донского (Донской армии).

Добровольческая армия (Добармия) — оперативнo-стратегическое объединение белой армии (белого движения) с ноября 1917 г. по март 1920 г. во времена Гражданской войны.

Вооруженные силы Всевеликого войска Донского состояли из регулярной армии (на основе станичного ополчения) и так называемой «Молодой армии» (нижние чины — казаки 19–20 лет; до 20 000), технических, бронепоездных, броневых и авиационных частей. Весной 1918 г., после серии восстаний донского казачества, была создана Донская армия.

По соглашению от 08.01.1919 г. Донская армия перешла в оперативное подчинение главкому Добровольческой армии А.И. Деникину.

1-й Кубанский поход Добровольческой армии

Находящаяся в стадии формирования, Добровольческая армия под командованием генералов Л.Г. Корнилова и М.В. Алексева выдвинулась для соединения с кубанскими частями. Так начинался 1-й Кубанский поход.

Отряд, выступивший из Ростова-на-Дону 09(22).02.1918 г., включал 242 штаб-офицера (190 полковников); 2078 офицеров (капитанов — 215, штабс-капитанов — 251, поручиков — 394, подпоручиков — 535, прапорщиков — 668); 1067 рядовых (в том числе юнкеров и кадет старших классов — 437); добровольцев — 630 (364 унтер-офицеров и 235 солдат, в том числе 66 чехов).

Медицинский персонал отряда, по публикуемым данным, составлял 168 человек: 21 врач, 25 фельдшеров и 122 сестры милосердия [3]. Однако в прилагаемом сводном списке указаны 37 человек в категории «врач», 3 — в категории «зауряд-врач» (1 женщина) и 1 «женщина-врач» [3].

Из приведенных 41 фамилии врачей, участников 1-го Кубанского («Ледяного») похода, удалось с определенной достоверностью идентифицировать только 21 человека.

Абрамов Николай Данилович (21.05.1893 г.р., Краснодар). Врач Екатеринодарской войсковой больницы. Врач Добровольческой армии. Дальнейшая судьба: участник Советско-финской войны. Дата призыва: 1938 г., место призыва Краснодарский ГВК. Карточка медицинского состава периода Финской войны. Участник Великой Отечественной войны. Место службы: эвакогоспиталь № 1981, Воронежский фронт. Награды: орден Красной Звезды.

Врач армейского лазарета **Архангельский Владимир Николаевич** (1888 г.р.). Земский врач Казанской губ. Доброволец в Первой мировой войне. В Добровольческой армии — в офицерском батальоне. Во ВСЮР и Русской



Н.Д. Абрамов



Н.С. Долгополов

армии — старший врач железнодорожного батальона до эвакуации Крыма. В эмиграции в Джурджево (Южная Бачка Сербии). Умер 12.08.1925 г. в Нови-Сад (Югославия). Похоронен на Успенском кладбище («Новое время», Белград, 25.08.1925 г., №1295) [4].

Долгополов Николай Саввич (1879–24.06.1972, Франция). Звание лекаря получил в 1906 г. Выпускник Московского университета. Вольноопределяющийся, Екатеринодар. Врач-педиатр. Доктор медицины. В 1914 г. основал завод по выпуску противогазов. Представитель временного правительства в Кубанской обл. В составе Добровольческой армии и ВСЮР. С февраля 1920 г. министр здравоохранения и призрения Южно-Русского правительства. В эмиграции во Франции. Кавалер ордена Почетного легиона. В 1949 г. основал Русский дом для престарелых в Кормей-ан-Паризи. Умер в 1972 г. в Русском доме. Похоронен на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа («Русское слово», Париж, 1972, 29 июля, № 2901, 6 июля №2901, некролог [4]).

Начальник походного лазарета Кубанского отряда **Жемчужный (Перельман) Александр Александрович** (1882, Ярославль — 1976, Сидней). Звание лекаря получил после окончания университета в Париже. Начальник санитарной части Кубанской армии. Помощник начальника санитарной части Добровольческой армии.

В эмиграции в Китае (Харбин, Тяньцзинь). В 1926–1931 гг. старший врач Центральной больницы КВЖД. В 1931 г. владелец и заведующий лечебницы «Санитас» в Харбине. В 1935 г. переехал из Харбина в Тяньцзинь, где открыл Институт здоровья и физической культуры. С 1940 в Австралии (Сидней). Сотрудник журнала «Родимый край». Умер 01.08.1976 в Воллонгонге (Австралия).

Врач армейского лазарета **Иванов В.Я.** 04.04.1918 г. остался с ранеными в ст. Дядьковской. Наиболее



А.А. Жемчужный

вероятно (в РСМ 1 фамилия), **Иванов Василий Яковлевич** (1888 г.). Звание лекаря получил в 1913 г. На 1916 г. младший врач 30-й пограничной бригады, Пуль-Хатум [5].

Врач армейского лазарета **Кельин Николай Николаевич**. Состоял при генерале М.В. Алексееве. Возможно (в РСМ 1 фамилия), **Кельин Сергей Николаевич** (1886 г.р.). Звание лекаря получил в 1913 г. На 1916 г. являлся младшим ординатором военного госпиталя в Твери. Дальнейшая судьба: на 1925 г. военный врач, Украинская республика [5, 6]. Участник Советско-финской и Великой Отечественной войн. Воинское звание: военврач 2-го ранга. Годы службы: 10.05.1919–1941 г. Картотека медицинского состава периода Финской войны.

Каранович. Врач. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода в армейском лазарете. На 1916 г. данных нет. Возможно, на 1925 г. (1 фамилия): **Каранович Георгий Григорьевич** (1889 г.р.). Звание лекаря получил в 1914 г. Врач-инструктор организационно-административного отделения НКЗ, Москва [6].

Кравченко Иван Тарасович. Действительный статский советник. Врач. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода, старший врач в 1-м Кубанском конном полку. Наиболее вероятно, Кравченко Иван Иванович (1862 г.р.). Звание лекаря получил в 1889 г. На 1916 г. надворный советник. Ординатор городской больницы, Ростов [5].

Малашкин Николай Леонидович (1875 г.р.) — старший врач в составе Чехословацкого батальона. Звание лекаря получил в 1910 г. На 1916 г. вольноопределяющийся, Москва. Данных после 1919 г. нет [5].

Ревякин Семен Васильевич (1894 г.р.). Звание лекаря получил в 1917 г. В июне 1918 — августе 1919 г. старший врач в околотке 1-го Офицерского (Марковского) полка. На 1925 г. военный врач, Туркестанская республика [6].

Кукушкин Александр Дмитриевич (15.04.1892 г.р., Ростов-на-Дону). Звание лекаря получил в 1917 г. В Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода. Дальнейшая судьба: на 1925 г. ординатор родильного дома, Краснодар, Кубано-Черноморская обл. [6]. Участник Великой Отечественной войны. Дата начала службы: 23.06.1941 г.



А.Д. Кукушкин



С.М. Машченко



Ф.Ф. Трейман

Начальник санчасти Кубанского отряда **Машченко Степан Мефодиевич** (28.11.1859 г.р., ст. Динская). Звание лекаря получил в 1888 г. Выпускник Московского университета. Доктор медицины (1899). На 1916 г. статский советник (1908). Главный врач Екатеринодарской войсковой больницы Кубанского казачьего войска (с 07.06.1911). Начальник Екатеринодарской военно-фельдшерской школы. Награды: ордена Св. Станислава 2-й ст. (1904); Св. Анны 2-й ст. (1907); Св. Владимира 4-й ст. (1910); Белого Орла. В Добровольческой армии — областной врач Кубанского казачьего войска, начальник лазарета Кубанской армии (на январь 1918). Действительный статский советник.

В эмиграции во Франции. В 1930-х гг. в Париже, врач русской клиники. Дата кончины неизвестна (Кубанское казачество. Париж, 1931, №2: фото) [4, т. 4; 5; 7].

Врач армейского лазарета **Репников Иосиф Васильевич** (1887 г.р.). Звание врача получил в 1917 г. Дальнейшая судьба: на 1925 г. участковый врач, ст. Дондуковская, Кубано-Черноморская обл. [6].

Старший врач в армейском лазарете **Садовский Александр Карлович** (1887 г.р., Санкт-Петербург). Звание лекаря получил в 1914 г. На 1916 г. младший врач 110 пехотного Камского генерал-адъютанта графа Толя 1-го полка 28-й пехотной дивизии. В марте 1920 г. в Новороссийске. В Русской армии до эвакуации Крыма. Эвакуирован на корабле «Петр Регир». В эмиграции в Югославии. Умер 22.03.1928 г. в Херцег-Нови (Черногория) или в апреле 1932 г. («Русский голос», Белград, 1932, 26 июня, №64) [4, т. 6, 5].

Сулковский Александр Николаевич (1874 г.р.). Звание лекаря получил в 1897 г. На службе в Морском ведомстве с 1897 г. Доктор медицины. Коллежский советник. В 06.1917 г. командирован в Каменец-Подольск в распоряжение начальника санитарной части Юго-Западного фронта. В 09.1917 г. назначен старшим врачом Черноморского флотского экипажа с оставлением в командировке. Награды: светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913); орден Св. Станислава 2-й ст. (1914); светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915); орден Св. Анны 2-й ст. (1914); Иерусалимский Крест с частицей Животворящего Древа (1907) [5, 6].

Врач армейского лазарета **Трейман (Эрих-Фридрих-Вильгельм Фридрихович) Федор Федорович**, (29.09.1886–24.11.1944, Велико-Тырново). Звание лекаря получил в 1913 г. Участковый врач казачьего войска. Надворный советник. В Добровольческой армии — помощник начальника санчасти и начальник походного лазарета. На 26.11.1918 г. врид начальника санитарной части

армии. На декабрь 1918 г. и.д. начальника санитарной части армии. Врач для поручений при полевом военно-санитарном инспекторе. С 22.07.1919 г. корпусной врач 5-го кавалерийского корпуса. В Русской армии до эвакуации Крыма. В 1920 г. корпусной врач 1-го армейского корпуса в Галлиполи¹.

В эмиграции с апреля 1922 г. в Болгарии. На 1923–1924 гг. председатель Союза первоходников, директор санатория в Велико-Тырново. К 1931 г. корпусной врач 1-го армейского корпуса. Статский советник [4, 5].

Трублаевич Сергей Митрофанович (25.09.1876, Каменец-Подольск — 1920). Звание лекаря получил в 1903 г. Выпускник Юрьевского университета. На 1916 г. надворный советник. Младший врач 1-го Волынского полка Терского казачьего войска, Каменец-Подольск. Награды: ордена Св. Станислава 3-й ст., Св. Анны 3-й ст. с мечами и бантом (1915). Старший врач Кубанской законодательной рады. В Добровольческой армии — коллежский советник. Во ВСЮР — гарнизонный врач Харькова. С 15.07.1919 г. корпусной врач 1-го армейского корпуса в Галлиполи. Награды: крест «Спасение Кубани» 1-й ст. [5].

Врач армейского лазарета **Хунцария Андрей Георгиевич (Григорьевич)** (1886 г.р.). Звание лекаря получил в 1912 г. На 1916 г. общинный врач, ст. Пашковская, Екатеринодарский уезд. В эмиграции в Греции — член оргкомитета и делегат Зарубежного съезда 1926 г., член Российского центрального объединения [4, 5].

Врач в Добровольческой армии **Спасская Ольга Васильевна** (по мужу Дмитриева) (1886 г.р.). Звание лекаря получила в 1913 г. На 1916 г. земский врач, с. Михайловка, Мелитопольский уезд, Таврическая губ. [5].

Колесников Николай Васильевич (1891 г.р.). Звание лекаря получил в 1919 г. Зауряд-врач. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода в армейском лазарете. Дальнейшая судьба: школьный санитарный врач, Краснодар. Кубано-Черноморская обл. [5].

Крамарова Лидия Яковлевна (1885 г.р.). Зауряд-врач. Участник 1-го Кубанского похода в армейском лазарете. Звание лекаря получила в 1920 г. На 1925 г. ординатор заразной больницы, Кубано-Черноморская обл. [5].

Не были документально идентифицированы 20 врачей, фамилии которых представлены в сводном списке [3]. Возможно, звание лекарь они получили уже после 1916 г. (в войне принимали участие в основном молодые офицеры и чиновники²) или в указании фамилий были допущены ошибки в первичных документах.

1-й Кубанский поход закончился 30.04 (13.05) 1918 г. Он вошел в историю как «Ледяной» поход.

Относительно этимологии «Ледяного» похода существует предание: «Непосредственно после боя на улице только что взятой станицы Ново-Дмитриевской генерал

Марков встретил юную сестру милосердия Юнкерского батальона.

— Это был настоящий ледяной поход! — заявила сестра.

— Да, да! Вы правы! — согласился генерал Марков» [8].

Практически одновременно с 1-м Кубанским походом проходил поход дроздовцев Яссы–Дон (26.02–25.04.1918.) и Степной поход (февраль–май 1918) донских казаков в Сальские степи.

В Гражданской войне и 1-м Кубанском походе участвовали т.н. «именные» воинские части, впоследствии получившие неофициальное название «цветные» по определенному цвету фуражек, погон, нарукавных знаков и шевронов. В их составе также были военные врачи.

Корниловская дивизия — «корниловцы»

Корниловский ударный полк — одна из первых, самая знаменитая и наиболее долго просуществовавшая добровольческая часть в Русской армии. Последний полк Российской и первый полк Добровольческой армий. Еще в период Первой мировой войны полк получил право на свои цвета: черный и красный («смерть или свобода»). Полк (ударный отряд) начал формироваться 19.05.1917 г. в Ростове. 10.06.1917 г. отряд получил именное шефство генерала Л.Г. Корнилова и боевое знамя.

За время 1-го Кубанского похода полк понес большие потери и трижды сменил свой состав.

За 2-й Кубанский поход «с июня по октябрь 1918 г. через Корниловский полк прошло более пятнадцати тысяч человек. В большинстве интеллигентная молодежь». Из них погибло 2693 человека. [2]

2-й Корниловский ударный полк (2-й Корниловский полк) в составе Корниловской дивизии начал формироваться в мае 1919 г. в Ростове на основе кадра батальона запасного Корниловского полка.

С 25.06.1917 по 01.11.1920 Корниловский ударный полк, а потом полки Корниловской дивизии провели 570 боев против германских войск и Красной армии, потеряв убитыми более 13 000 человек и ранеными более 34 000. Погибли 3 полковых врача и 8 сестер милосердия; 12 врачей и 26 сестер были ранены.

«Тяжела была и работа врачей, из числа которых было трое убитых и двенадцать раненых в Корниловском ударном полку. Доктора-корниловцы: Буров, Чернявский, Крошечкин (три первоходника³), Удинцов, Поле-



Знак отличия Первого Кубанского похода, утвержденный А.И. Деникиным в 1918 г., одна из самых почитаемых наград в белой армии

¹ Полуостров Галлиполи на северном побережье пролива Дарданеллы в 200 км к юго-западу от Константинополя. Основной лагерь для регулярных частей Русской армии после эвакуации из Крыма.

² Последний опубликованный «Российский медицинский список» — 1916 г. Первый «Список медицинских врачей С.С.С.Р.» был опубликован в 1925 г.

³ Первоходник — участник 1-го Кубанского похода.

таев Н.Н., Касенко, Сорокин, Огороков, Красик, Иванов, Суяров, Финогонов, Ростовцев, Еременко, зубной врач Вера Урушадзе. Фельдшера: Федоров и Крылов» [2].

Врачи 1-го Корниловского ударного полка

Крошечкин. Военный врач. В Добровольческой армии в Корниловском ударном полку. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода. Умер от ран в мае 1918 г. в Новочеркасске: «...ранили доктора в руку с раздроблением кости. Рана в походе загрязнилась, и он скончался в Новочеркасске» [2].

Курочкин. Врач. В Добровольческой армии в Корниловском ударном полку. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода.

Удинцов Борис Петрович. Надворный советник. Во ВСЮР и Русской армии. В мае 1920 г. старший врач в 1-м Корниловском полку. В эмиграции к 1922 г. в Болгарии. Автор статей в журнале «Корниловец». Умер после 1925 г. [4, т. 6].

Врачи 2-го Корниловского ударного полка

Иванов. Врач. Во ВСЮР и Русской армии во 2-м Корниловском полку. Убит летом 1920 г. у колонии Орлово: «доктор Иванов, тоже 2-го полка, был убит при налете конницы Жлобы [красный командир Дмитрий Петрович Жлоба] в Северной Таврии, в колонии Орлово» [2].

Красик Георгий Григорьевич. В Добровольческой армии в Корниловском ударном полку. В эмиграции во Франции. «Лечил С. Рахманинова, М. Чехова, Ф. Шаляпина, Анну Павлову, Н. Тэффи, К. Коровина, А. Куприна, И. Бунина, С. Кусевицкого и др.» [4]. Умер 26.09.1964 г. в Париже. Похоронен 30.09.1964 г. на кладбище Банье (*Cimetière parisien de Bagneux*) («Русская мысль», Париж, 1964, 29 сентября, №2210; 1 октября, № 2211; 3 октября, №2212).

Старший врач **Косенко Александр Самуилович** (1880 г.р.). Звание лекаря получил в 1908 г. Коллежский ассессор. В Добровольческой армии и ВСЮР с июля 1919 г. Умер от тифа в октябре 1919 г. при отходе от Орла [5].

Лавинский Казимир Юльевич. Врач. Во ВСЮР и Русской армии во 2-м Корниловском полку до эвакуации Крыма. Галлиполиец.

Полетаев Николай Николаевич (1890 г.р.). Во ВСЮР и Русской армии врач во 2-м Корниловском полку до эвакуации Крыма. Галлиполиец. Осенью 1925 г. в составе госпиталя 1-го армейского корпуса в Болгарии. «Бывший сотрудник Главного управления Красного Креста (старая организация) и Комитета помощи больным и туберкулезным». В эмиграции во Франции. Умер 07.04.1971 г. в Париже. Похоронен 10 апр. 1971 г. на кладбище в Сент-Женевьев-де-Буа («Русская мысль». Париж. 1971. 15 апр., №2838; 13 мая, №2842) [4].

Митропольский Георгий Георгиевич (1890 г.р.). Военный врач. Во ВСЮР и Русской армии до эвакуации Крыма в тяжелой батарее Корниловской артиллерийской бригады. Умер 16.03.1921 г. на о. Лемнос. («Казачи в Чаталдже и на Лемносе 1920–1921 гг.», Белград, 1924).

Сестры милосердия Корниловского полка

«2-й роты — Таня Кунделекова, медичка, была ранена в 1-м походе и убита в 1919 году у г. Короча; Варя Васильева-Левитова, тоже медичка, была три раза ранена, — 2-й роты, участвовала вместе с Таней в первых боях атамана Каледина у г. Ростова...»

Сестра Полина Федоровна Бойко-Бешенова участвовала в ростовских боях в составе георгиевцев, в начале 1-го похода влившихся в Корниловский ударный полк...

Сестра Нина Дюбуа, 3-й роты, — первоходница, ранена под ст. Георгие-Афипской, умерла в Париже в 1963 году.

Сестра Ася была ранена в полку четыре раза и за подвиги была представлена к Георгиевской медали. В эмиграции она продолжала быть сестрой в Болгарии и во Франции, потом на старости лет жила в старческом доме, где скончалась и была похоронена на кладбище Св. Женевьевы за Парижем, на Галлиполийском участке.

Сестра Таня Романова-Заханевич была несколько раз ранена и контужена, живет в Париже.

Сестра Сима Ситникова-Крылова работает сестрой в Париже» [2].

1-я пехотная (Марковская) дивизия — «марковцы»

1-й Офицерский генерала Маркова полк — сформирован 25.02.1918 г. как первая из войсковых частей Добровольческой армии, получивших именное шефство одного из основоположников белого движения на Юге России Генерального штаба генерал-лейтенанта С.Л. Маркова. Полк получил право на свои цвета: черный и белый. Черный цвет символизировал настоящее положение России (траур по России), а белый — надежду на ее воскрешение.

Марин Павел Петрович (1890 г.р.). Звание лекаря получил в 1917 г. В Добровольческой армии до октября 1918 г. младший врач в околотке 1-го Офицерского (Марковского) полка, затем в Сводно-гвардейском полку. На 1925 г. врач ст. Пашковская, Кубано-Черноморская обл.

Младший врач **Тер-Гукасянц Аршак Гадеосович (Гадеозорович)** (06.02.1892 г.р., с. Ниджи, Куткашенский уезд). Звание лекаря получил в 1917 г. В Добровольческой армии с октября 1918 г. в сводно-гренадерской команде 1-го Офицерского (Марковского) полка. На 1925 г. заведующий изоляционно-пропускного пункта, ст. Кавказская, Кубано-Черноморская обл. [5]. Дальнейшая судьба: участник Великой Отечественной войны. Майор медицинской службы. ЭГ 3192 (22.11.1941–31.05.1943; Московский военный округ; Пятигорск).



А.Г. Тер-Гукасянц

Медаль «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

Тищенко. Младший врач в Добровольческой армии. В июне 1918 г. в околотке 1-го Офицерского (Марковского) полка. Наиболее вероятно, Тищенко Анатолий Федорович (1890 г.р.). Звание лекаря получил в 1915 г. На 1925 г. старший врач 1-й Советской больницы, Краснодар, Кубано-Черноморская обл. [5, 6].

Фокин Дмитрий Дмитриевич (1884 г.р.). Звание лекаря получил в 1912 (1911) г. На 1916 г. земский врач. В вооруженных силах Юга России с 25.06.1919 в 1-м Марковском полку. Дальнейшая судьба: на 1925 г. врач 24-го медицинского участка, ст. Иривенская, Кубано-Черноморская обл. [5, 6].

Прохин Николай Иванович. Врач. В Добровольческой армии в 8-й и 7-й роте 1-го Офицерского (Марковского) полка. Ранен 06–07.07.1918 г. под Крыловской и Екатериновской. Убит 02.10.1918 г. под Армавиrom.

Леонидов Алексей Александрович (12.02.1894 г.р.). Выпускник Московского университета в 1916 г. Титулярный советник. Старший врач 448-го пехотного полка. В 1-м Офицерском (Марковском) полку с 02.06.1918 г. Ранен 06.07.1918 г. у ст. Крымской. 23.11.1918–14.01.1919 г. корпусной врач Крымско-Азовского корпуса. С 27.05.1919 г. дивизионный врач 3-й Дроздовской дивизии. С 12.11.1919 г. коллежский ассessor. Во ВСЮР и Русской армии до эвакуации Крыма в 3-м Дроздовском полку. Надворный советник (1919). Галлиполиец. С 08.11.1920 г. старший врач Дроздовского полка. С 30.12.1920 г. главный врач лазарета 1-й пехотной дивизии. С 30.08.1921 г. главный врач перевязочного отряда 1-й пехотной дивизии. К осени 1925 г. в Америке.

Сорокин Павел Васильевич (1893 г.р.). Врач. В вооруженных силах Юга России с 25.06.1919 г. в 1-м Марковском полку.

Марковская артиллерийская бригада

Лавин. Врач. Во ВСЮР и Русской армии в Марковской артиллерийской бригаде. Умер до сентября 1920 г. Возможно (РМС, 1916 г. 1 фамилия), Лавин Николай Данилович (1914 г.р.). Звание лекаря получил в 1891 г.

Окороков Николай Петрович. Врач. Во ВСЮР и Русской армии в Марковской артиллерийской бригаде до эвакуации Крыма. Галлиполиец. Осенью 1925 г. в составе Марковского артдивизиона в Болгарии.

Христензен Вольдемар Юрьевич. Врач. Во ВСЮР и Русской армии в Марковской артиллерийской бригаде до эвакуации Крыма. Галлиполиец. Осенью 1925 г. в составе Марковского артдивизиона в Болгарии.

Бронепоезд «Генерал Марков» — легкий бронепоезд ВСЮР в 1919–1920 гг., был создан 17.06.1919 г. в Джанкое из бронепоезда № 3 Крымско-Азовской армии.

Лебедев. Врач бронепоезда с осени 1919 г.

Марковский конный дивизион

Кордзай (Кордзая) Шалва Парменович. Участник Первой мировой войны. Военный врач 15-го передового отряда. В Добровольческой армии и ВСЮР с 1919 г.

доброволец Черноморского конного полка. В Русской армии до эвакуации Крыма. «Корнет постоянного состава инженерной школы» (с 29.06.1920). Эвакуирован на корабле «Аю-Даг». На 18.12.1920 г. в управлении дивизиона в Галлиполи. Поручик. Затем старший врач Николаевского инженерного училища и Офицерской инженерной школы. В эмиграции в Чехословакии (Прага) и в Африке. Умер 25.11.1932 г. в Kourossa (Курусса, Гвинея) от желтой лихорадки («Часовой»). Париж 1933, 1 июня, №105) [4].

Офицерская стрелковая генерала Дроздовского дивизия — «дроздовцы»

Формирование частей началось 19.12.1917 г. Полк М.Г. Дроздовского получил право на свои цвета. Малиновый цвет символизировал отблеск боев и пожарниц их знаменитого похода из Ясс на Дон. По другой версии, малиновый был ранее цветом стрелковых частей императорской армии и использовался «дроздовцами», как правопреемниками.

Поход дроздовцев Яссы–Дон («Дроздовский поход») 26.02–25.04.1918 г. — переход Первой Отдельной бригады русских добровольцев под командованием Генерального штаба полковника М.Г. Дроздовского с Румынского фронта Первой мировой войны на Дон для соединения с Добровольческой армией генерала Л.Г. Корнилова. Поход стал одним из наиболее значительных эпизодов в истории первого этапа белого движения на Юге России наряду с «Ледяным» походом.

В отряде М.Г. Дроздовского было 667 офицеров, 370 солдат, 14 врачей и 12 сестер милосердия, всего 1063 человека.

Старший врач полевого лазарета **Введенский Михаил Николаевич** (1873 г.р.). Звание лекаря получил в 1903 г. На 1916 г. младший ординатор Общины Красног Креста, Харьков. На 1925 г. врач почтово-телеграфного округа, Харьков [5, 6].

1-й стрелковый Дроздовский полк. Сформирован в начале мая 1918 г. в Новочеркасске как офицерский полк из стрелкового полка отряда полковника М.Г. Дроздовского. После соединения с Добровольческой армией получил наименование 2-й Офицерский генерала Дроздовского стрелковый полк.

Старший врач 1-го Дроздовского полка **Казанцев Сергей Порфирьевич.** В Русской армии в Дроздовской дивизии до эвакуации Крыма. Галлиполиец. Осенью 1925 г. в составе Дроздовского полка в Болгарии.

Старший врач 2-го Дроздовского стрелкового полка **Матвеева Наталия Ананьевна (Ивановна)** (1887 г.р.). Санкт-Петербургский женский медицинский институт 1911 г. Участник похода Яссы–Дон. В Добровольческой армии и ВСЮР. К маю 1921 г. член Общества русских врачей в Константинополе. В эмиграции в США. Умерла 22.02.1958 г. в Нью-Йорке («Галлиполиец». Париж, 1958, № 28) [4].

Младший врач полка **Коваленко Евгений Васильевич.** Врач. Участник похода Яссы–Дон в составе штаба стрелкового полка отряда полковника Дроздовско-

го. Во ВСЮР и Русской армии. При эвакуации остался в Крыму.

Скуя. Врач в Добровольческой армии. Участник похода Яссы–Дон в составе штаба стрелкового полка отряда полковника Дроздовского. Младший врач полка. Наиболее вероятно (РМС 1916 г., 1 фамилия), Скуе Андрей Петрович (1866 г.р.). Звание лекаря получил в 1894 г. Врач участка, Рига [5].

Дроздовская артиллерийская бригада

Дроздов Борис Васильевич. Врач. Во ВСЮР и Русской армии в Дроздовской артиллерийской бригаде до эвакуации Крыма. Галлиполиец. Осенью 1925 г. в составе Дроздовского артдивизиона в Болгарии.

Каталевцев. Врач. В вооруженных силах Юга России. На сентябрь 1920 г. врач конно-артиллерийского дивизиона в Дроздовской артиллерийской бригаде.

От многих врачей России периода Гражданской войны в исторических трудах или мемуарах остались только их фамилии (Каталевцев, Лебедев, Иванов) или упоминание — полковой врач. Их фамилий нет в «Российском медицинском списке...» — после 1916 г. сборник не издавался. Они не указаны в «Списке медицинских врачей С.С.С.Р...» 1925 г., так как могли погибнуть в Гражданской войне или эмигрировать.

Темиров. Врач. Данных нет. В Добровольческой армии в 1-м эскадроне 1-го кавалерийского дивизиона. Убит 02.03.1918 г. у д. Султан-Салы-Малые.

Иванов. Врач. Данных нет. Во ВСЮР и Русской армии во 2-м Корниловском полку. Убит летом 1920 г. у колонии Орлово.

Добровolec Петр Николаевич. Врач. Расстрелян в ноябре–декабре 1920 г. в Севастополе.

Иогансон Евгений Карлович. Данных нет. Врач. Расстрелян 23.12.1920 г. в Симферополе.

Левтеев Николай Николаевич. Врач. Данных нет. Расстрелян 06.12.1920 г. в Керчи.

Любитский Александр Афанасьевич. Врач. Данных нет. Расстрелян 08.03.1918 г. на ст. Ладожской, Кубань.

Евченко Григорий Андреевич. Врач. Данных нет. Расстрелян 21.12.1920 г. в Ялте.

И многие, многие другие...

Нет данных и об их смерти в эмиграции: «Незабытые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997...».

«От большинства людей остается только тире между двумя датами...» (Полонский Г.И. Доживем до понедельника, 1966–1968 гг.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сенявская Е.С. Психология войны в XX веке: Исторический опыт России. М.: РОССПЭН, 1999. [Senyavskaya E.S. Psychology of war in the XX century: Ist. the experience of Russia. M.: ROSSPEN, 1999. (In Russian)].
2. Материалы для истории Корниловского ударного полка. Отв. сост. М.Н. Левитов. Париж, 1974. [Materials for the history of the Kornilov shock regiment. Rev. comp. M.N. Levitov. Paris, 1974. (In Russian)].
3. Участники 1-го Кубанского (Ледяного) похода. [Participants of the 1st Kuban (Ice) hike. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: [https://www.ria1914.info/index.php/Участники_1-го_Кубанско-го_\(Ледяного\)_похода](https://www.ria1914.info/index.php/Участники_1-го_Кубанско-го_(Ледяного)_похода)
4. Незабытые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997: в 6 т. Российская гос. б-ка. Отд. лит. рус. зарубежья; сост. В.Н. Чуваков. Москва: Пашков дом, 1999–2007. [The forgotten graves: Russian abroad: obituaries 1917–1997: in 6 volumes. Russian State Library. Department of lit. rus. abroad; comp. V.N. Chuvakov. Moscow: Pashkov House, 1999–2007. (In Russian)].
5. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства внутренних дел. 1916. [The Russian Medical List issued by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1916. Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916. (In Russian)].
6. Список медицинских врачей С.С.С.Р. (на 1 января 1924 года). Москва: Нар. комиссариат здравоохранения Р.С.Ф.С.Р., 1925. XII. [List of medical doctors of S.S.S.R.: (as of January 1, 1924). — Moscow: Nar. commissariat of Health R.S.F.S.R., 1925. XII. (In Russian)].
7. Список гражданским чинам Военного ведомства первых шести классов по старшинству. Составлен по 1-е января 1913 года. Санкт-Петербург. Военная типография (в здании Главного штаба). 1913. XXXIX, 595 стр. [The list of civilian ranks of the Military Department of the first six classes by seniority. Compiled on January 1st, 1913. Saint-Petersburg. Military printing house (in the building of the General Staff). 1913. XXXIX, 595 p. (In Russian)].
8. Марков и марковцы: [сборник документов и воспоминаний] сост. изд.: Р.Г. Гагкуев и др.. Москва: Посев, 2001. [Markov and Markovtsy: [collection of documents and memoirs]: [comp. ed.: R.G. Gagkuev et al.]. Moscow: Posev, 2001. (In Russian)].

Поступила 20.06.2022

Сведения об авторах/Information about the authors

Абашиш Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Дулин Петр Алексеевич (Dulin Pyotr A.) — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиал ВМА имени С.М. Кирова в г. Москве
Ивашова Ирина Александровна (Ivashova Irina A.) — студентка исторического факультета РГГУ

Кнопов М.Ш.

УЧЕННЫЕ-ТЕРАПЕВТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ИНСТИТУТА УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ НА ФРОНТАХ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

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

В статье представлены краткие характеристики видных терапевтов Центрального института усовершенствования врачей, находившихся в годы Великой Отечественной войны на руководящих военно-врачебных должностях.

Ключевые слова: главные терапевты фронтов; Великая Отечественная война.

Для цитирования: Кнопов М.Ш. Ученые-терапевты Центрального института усовершенствования врачей на фронтах Великой Отечественной войны. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10):501–504.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-501-504>

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

Кнопов М.Sh.

SCIENTISTS-THERAPIST OF THE CENTRAL MEDICAL REFRESHER INSTITUTE AT THE FRONT OF THE GREAT PATRIOTIC WAR

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

The article presents brief characteristics of outstanding therapists of the Central Medical Refresher Institute who held senior military-medical positions during the Great Patriotic War.

Keywords: main therapists of fronts; the Great Patriotic War.

For citation: Knopov M.Sh. Scientists-therapists of the Central Medical Refresher Institute at the front the Great Patriotic War. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):501–504. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-501-504>

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

Received 29.06.2022

Вместе со всем советским народом в годы Великой Отечественной войны свой патриотический долг выполняли тысячи медицинских работников. Размах войны, небывалая ожесточенность и кровопролитность сражений с немецко-фашистскими захватчиками потребовали от наших медиков напряжения всех сил, высокого мастерства, организаторского таланта, самоотверженной героической работы.

Скромный, но достойный вклад во всенародное дело победы над фашизмом внес коллектив Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ). С началом войны значительная часть профессорско-преподавательского состава и сотрудников ушла в действующую армию. Центр тяжести учебного процесса был сосредоточен на подготовке врачей для фронта, а научно-исследовательская работа в основном отвечала требованиям здравоохранения военного времени.

Значительный вклад в развитие теории и практики военной медицины, в частности военно-полевой терапии, внесли видные представители отечественной медицинской науки, клиницисты-терапевты, научно-педагогическая деятельность которых к началу Великой Отечественной войны была тесно связана с ЦИУВ. О некоторых из них, воплотивших в себе лучшие черты ученого и патриота, пойдет речь в статье.

Как известно, в канун войны произошло формирование отдельных элементов важнейшей составной части теории и практики военной медицины — военно-полевой терапии. Сам термин «военно-полевая терапия» был

предложен Е.И. Смирновым в 1940 г. Необходимость становления и развития этой части военной медицины вытекала из опыта медицинского обеспечения боевых действий войск Красной Армии, полученного в период военных столкновений на Дальнем Востоке и во время Советско-финляндской войны. Анализируя организацию медицинского обеспечения боевых операций в этот период, М.Н. Ахутин в 1940 г. писал: «Сейчас для нас совершенно ясно, что в войсковом районе нам нужны терапевты не столько в качестве помощников хирургов, сколько прежде всего в качестве полноценных терапевтов-специалистов, умеющих в труднейших условиях стационара дивизионного медицинского пункта лечить пневмонии у тяжело раненных в живот и грудь, хорошо знающих уход за тяжело больными»¹.

Однако к началу Великой Отечественной войны мы не располагали четкими установками в отношении организации и объема терапевтической помощи в войсковом районе, не были созданы специализированные лечебные учреждения терапевтического профиля. Организационное оформление военно-полевой терапии как составной части практики военной медицины начинается с первых месяцев войны. Большое значение для организации терапевтической помощи раненым и больным сыграло введение института армейских и фронтовых специалистов.

¹ Ахутин М.Н. Хирургический опыт двух боевых операций. Куйбышев. Издание Куйбышевской военно-медицинской академии, 1940. С. 14.

Главные терапевты фронтов и армейские терапевты, инспекторы-терапевты эвакуационных пунктов осуществляли руководство и преемственность терапевтической помощи на разных этапах медицинской эвакуации. Этому же способствовало создание в 1942 г. терапевтических госпиталей и введение в штаты хирургических госпиталей консультантов-терапевтов, создание мощных специализированных терапевтических эвакуационных госпиталей и терапевтических отделений в госпиталях для легко раненных.

Наряду с этими организационными мероприятиями широко развернулась научно-исследовательская работа по глубокому изучению наиболее типичных для военного времени заболеваний, особенностей их течения, а также болезней у раненых. Особое внимание уделялось изучению функциональных и морфологических нарушений различных органов и систем у раненых. Многие исследования проводились комплексно в тесном сотрудничестве с хирургами, физиологами, патологами и другими специалистами. Научная и научно-практическая работа терапевтов обобщалась и ее результаты сообщались на армейских и фронтовых конференциях, а также на других форумах ученых и практических врачей. Все это позволило во время войны создать стройную систему преемственности лечения больных на разных этапах медицинской эвакуации и обеспечить возвращение в строй более 90% больных.

Большую роль в становлении и развитии военно-полевой терапии сыграли ученые ЦИУВ М.С. Вовси, Б.Е. Вотчал, П.И. Егоров, В.А. Равич-Щербо, Г.П. Руднев.

ВОВСИ Мирон Семенович — первый главный терапевт Красной Армии, академик АМН СССР, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, генерал-майор медицинской службы. Он был одним из выдающихся организаторов военно-полевой терапии. Будучи все годы войны главным терапевтом Красной Армии, М.С. Вовси обращал особое внимание врачей на четкую организацию в оказании медицинской помощи и лечении больных, подчеркивал большое значение преемственности и последовательности в оказании терапевтической помощи в войсковом, армейском и фронтовом районах. Им было отмечено некоторое своеобразие клинического течения в военное время таких заболеваний, как язвенная болезнь желудка, острый нефрит, крупозная пневмония. Под его руководством были проведены 23 фронтовые и армейские научные конференции, он выступил с 4 установочными докладами на пленумах Ученого медицинского совета при начальнике Главного военно-санитарного управления Красной Армии. Необходимо упомянуть работы М.С. Вовси, опубликованные в годы войны и сыгравшие большую роль в развитии военно-полевой терапии: «Некоторые вопросы военно-полевой терапии», «Терапевтическая помощь в эвакуационных госпиталях», «Нефриты военного времени», «С.П. Боткин как терапевт госпиталей русской армии (к истории военно-полевой терапии)», «Об особенностях клинической патологии в период войны», «Органы дыхания и кровообращения при ранениях грудной клетки» и др. В 1947 г. на XIII Всесоюзном съезде терапевтов М.С. Вовси выступил с про-

граммным докладом «Внутренняя медицина в период Великой Отечественной войны», в котором отметил особенности течения заболеваний внутренних органов, болезней у раненых и итоги работы терапевтов за годы войны.

С 1936 по 1941 г., а также с 1945 по 1960 г. (до конца жизни) М.С. Вовси возглавлял I кафедру терапии ЦИУВ. Он автор около 160 научных работ, в том числе ряда монографий, посвященных физиологии и патологии почек, легких, сердца, печени. Им предложено сывороточное лечение пневмоний, разработана классификация стенокардии, введены оригинальные функциональные методы исследования при нефритах и др. Наиболее важные из его работ «Острый нефрит», «Нефрит и нефрозы», «Клинические лекции (болезни сердца и сосудов)» не утратили своей актуальности и остаются ценным пособием для практических врачей. М.С. Вовси был блестящим педагогом, под его руководством защищено более 20 диссертаций, в том числе 6 докторских.

Мирон Семенович успешно сочетал научную, клиническую и педагогическую работу с общественной деятельностью. Он был заместителем председателя Всесоюзного и Московского научных обществ терапевтов, председателем Комитета по борьбе с ревматизмом и заболеваниями суставов при Ученом медицинском совете Минздрава СССР, членом редколлегии и редактором раздела «Терапия» в многотомном труде «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», членом редакционного бюро и редактором отдела военно-полевой терапии «Энциклопедического словаря военной медицины», автором и редактором статей в 1-м и 2-м изданиях Большой медицинской энциклопедии, редактором журналов «Вестник советской медицины», «Клиническая медицина». Его заслуги высоко оценены Родиной. Он был награжден двумя орденами Ленина, орденами Красного Знамени, Трудового Красного Знамени, Красной Звезды и многими медалями.

ВОТЧАЛ Борис Евгеньевич — главный терапевт Волховского фронта, академик АМН СССР, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, полковник медицинской службы. С первых дней Великой Отечественной войны Б.Е. Вотчал на фронте, где прикладывал максимум усилий для четкой организации терапевтической работы в подчиненных ему медицинских учреждениях. В годы войны он уделял большое внимание оказанию помощи больным с различными заболеваниями органов дыхания. Он доказал роль нарушения бронхиальной проходимости в течении бронхитов и в патогенезе эмфиземы легких, выявил начальную функциональную стадию этого заболевания. Эти материалы послужили основой для



М.С. Вовси



Б.Е. Вотчал

доклада Б.Е. Вотчала «Изменения в механизме легочной вентиляции при эмфиземе легких и пневмосклерозе» на XIII Всесоюзном съезде терапевтов в 1947 г.

В течение многих лет Б.Е. Вотчал работал в ЦИУВ (1930–1938 гг. — ассистент, доцент терапевтической клиники; 1944–1952 гг. — заместитель начальника кафедры военно-полевой терапии, с 1952 г. до конца жизни — руководитель II кафедры терапии). Перу

Б.Е. Вотчала принадлежит около 250 научных работ, посвященных проблемам регионарного кровообращения, биомеханике дыхания и клинической фармакологии. В послевоенный период он продолжал исследования в области легочной патологии. Им предложены классификации пневмонии, эмфиземы легких, легочного сердца. Он принимал активное участие в конструировании пневмотахометра и трехканального пневмотахографа для изучения проходимости бронхов и эластического сопротивления легких. Он разработал принципиально новое направление — клиническую фармакологию. Многолетний научный и клинический опыт в этой области обобщен им в монографии «Очерки клинической фармакологии», в которой он указывал, что «клиническая фармакология — это не только новая дисциплина, призванная уточнить влияние лекарств, особенно новых, на больного человека, это и метод мышления врача, проводящего фармакотерапию, делающий его труд более эффективным и более интересным»². Под его руководством защищено около 30 докторских и кандидатских диссертаций.

Весьма многогранной была и общественная деятельность Б.Е. Вотчала. Он был заместителем председателя Фармакологического комитета АМН СССР, членом президиума правлений Всесоюзного и Всероссийского научных обществ терапевтов, членом правления Московского научного общества терапевтов, членом редколлегии журналов «Вестник АМН СССР», «Клиническая медицина», заместителем ответственного редактора раздела «Терапия» 2-го издания Большой и Малой медицинских энциклопедий. Государство наградило Б.Е. Вотчала орденами Отечественной войны II степени, Красной Звезды, «Знак Почета» и медалями.

ЕГОРОВ Петр Иванович — главный терапевт Западного (1941–1943 гг.) и Ленинградского (1944–1945 гг.) фронтов и одновременно с 1943 г. заместитель главного терапевта Красной Армии, член-корреспондент АМН СССР, профессор, генерал-майор медицинской службы. В период Великой Отечественной войны П.И. Егоров проводил огромную работу по организации квалифи-

цированной терапевтической помощи больным и раненым на различных этапах медицинской эвакуации, внося большой вклад в теорию и практику военно-полевой терапии. В этот период им были написаны такие работы, как «Лечение и эвакуация на Западном фронте», «Организация терапевтической службы и опыт изучения заболеваемости по материалам Отечественной войны», «Влияние условий военной обстановки на частоту и клинику язвенной болезни». Его работы по военно-полевой терапии были обобщены в разделе «Гастриты и язвенная болезнь» многотомного издания «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Следует особо подчеркнуть, что П.И. Егоров написал первое учебное пособие по военно-полевой терапии — «Вопросы военно-полевой терапии», изданное в 1945 г.

С 1953 по 1964 г. П.И. Егоров руководил IV кафедрой терапии ЦИУВ, а с 1964 г. возглавлял сектор Института медико-биологических проблем Минздрава СССР.

Им опубликовано около 100 научных работ, в том числе несколько монографий. В послевоенный период П.И. Егоров особое внимание уделял проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, радиоизотопной диагностике, гематологии, заболеваниям легких, почечной патологии. Он был одним из авторов проекта первого в СССР устройства для изучения влияния перепадов давления на человека (аппарат Александрова–Егорова), участвовал в первых длительных перелетах, во время которых изучал на себе и летчиках состояние различных систем организма, принимал участие в создании системы отбора космонавтов. Его по праву считают одним из основоположников авиационной медицины в нашей стране. Подготовка научных кадров — одна из важных сторон деятельности П.И. Егорова. Под его руководством защищено около 30 диссертаций, в том числе 7 докторских.

Петр Иванович неоднократно избирался заместителем председателя Всесоюзного и Московского научных обществ терапевтов, являлся редактором отдела «Терапия» в многотомном труде «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» и «Энциклопедическом словаре военной медицины». Он был награжден орденом Ленина, двумя орденами Красного Знамени, орденом «Знак Почета», болгарским орденом «За гражданские заслуги» и медалями.

РАВИЧ-ЩЕРБО Владимир Антонович — главный терапевт Сталинградского, Южного и 4-го Украинского фронтов, член-корреспондент АМН СССР, профессор, полковник медицинской службы. В годы Великой Отечественной войны он провел большую работу по организации терапевтической помощи в лечебных учреждениях



П.И. Егоров

² Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. 2-е изд. М., 1965. С. 12.



В.А. Равич-Щербо

фронта. Будучи высококвалифицированным специалистом-терапевтом и обладая высокими организаторскими способностями, В.А. Равич-Щербо особенно много внимания уделял постановке лечебного дела в армейских и фронтовых госпиталях терапевтического профиля.

С 1939 по 1941 г., а затем с 1946 г. до последних дней жизни Владимир Антонович руководил 2-й кафедрой туберкулеза ЦИУВ. Он являлся одним из крупнейших со-

ветских фтизиатров. Перу В.А. Равича-Щербо принадлежит более 100 научных работ, в том числе 6 монографий. Наиболее значительными и оригинальными были его исследования патогенеза туберкулеза легких и плеврита, аллергии и иммунитета, лечебного пневмоторакса и комплексного лечения туберкулеза. Заслуживает упоминания его капитальный труд «Средостение в клинике туберкулеза детей и взрослых», в котором он тщательно описал клиническую симптоматику и семиотику медиастинитов, парамедиастинальных плевритов и установил дифференциально-диагностические признаки ряда заболеваний, связанных с туберкулезом лимфатической системы области средостения. В.А. Равич-Щербо много сил и энергии отдал делу организации борьбы с туберкулезом в нашей стране. Им предложена оригинальная схема экспертизы туберкулеза, разработана структура единого туберкулезного санатория, что легло в основу приказа Минздрава СССР о реорганизации сети санаториев для больных туберкулеза легких.

Владимир Антонович был прекрасным педагогом: многие фтизиатры и терапевты прошли у него настоящую школу врача-клинициста, став высококвалифицированными специалистами.

В.А. Равич-Щербо принял большое участие в издании «Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», будучи редактором 25-го тома («Туберкулез») и автором ряда основных разделов этого тома, в которых обобщил свои наблюдения военного времени. Им опубликовано несколько статей в «Энциклопедическом словаре военной медицины».

На протяжении многих лет В.А. Равич-Щербо вел большую общественную работу, являясь членом правления Всесоюзного и Московского обществ фтизиатров. Его деятельность была высоко оценена государством, он награжден орденами Ленина, Отечественной войны II степени, Красной Звезды и медалями.

РУДНЕВ Георгий Павлович — крупный ученый-инфекционист, академик АМН СССР, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР. В годы Великой Отечественной войны он находился на различных фронтах в качестве

консультанта-инфекциониста Главного военно-санитарного управления Красной Армии. С 1944 по 1970 г. возглавлял кафедру инфекционных болезней ЦИУВ. Г.П. Руднев — автор более 150 научных работ, в том числе ряда монографий. В своих работах он уделял большое внимание ранней диагностике и срочной госпитализации инфекционных больных с целью предупреждения рассеивания инфекций. Им предложены схемы лечения бруцеллеза, туляремии, болезни Боткина, разработаны принципы антибактериальной и гормональной терапии инфекционных заболеваний. Под его руководством защищено более 60 диссертаций, в том числе 20 докторских. Г.П. Руднев принимал активное участие в работе научных обществ инфекционистов, состоял академиком-секретарем отделения клинической медицины АМН СССР, членом президиума АМН СССР, заместителем редактора отдела эпидемиологии и инфекционных болезней во 2-м издании Большой медицинской энциклопедии, был удостоен двух орденов Ленина и других наград.



Г.П. Руднев

Общее санитарное благополучие в войсках действующей армии во время Великой Отечественной войны, отсутствие эпидемий — постоянных спутников предшествующих войн и невысокий уровень как инфекционной, так и терапевтической заболеваемости явились результатом того внимания, которое вся страна уделяла Красной Армии, самоотверженно борющейся с коварным врагом. Во время Великой Отечественной войны военно-полевая терапия в нашей армии получила большое развитие. Она была облачена в стройные организационные формы, каких еще не знала история военной медицины.

Следует особо подчеркнуть, что период Великой Отечественной войны явился наиболее важным этапом в развитии военно-полевой терапии — этапом, характеризующимся созданием стройной и эффективной системы оказания терапевтической помощи больным и раненым, характерной чертой которой следует считать научную обоснованность самой системы, базирующейся на принципах единой военно-полевой медицинской доктрины, и как следствие этого — высокий научный уровень организуемых и проводимых лечебно-эвакуационных мероприятий. В годы войны военно-полевая терапия обогатилась новыми теоретическими представлениями, новыми диагностическими и лечебными методами, что, несомненно, обеспечило дальнейшее развитие медицинской науки, повышение уровня и эффективности лечебной работы в войсках.

Поступила 29.06.2022

Сведения об авторе/Information about the author

Клюнов Михаил Шмулевич (Клюнов Mikhail Sh.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицины катастроф Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования



25.11.2022

НАЗВАН ПРЕПАРАТ ОТ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, КОТОРОМУ БОЛЬШЕ ВСЕГО ДОВЕРЯЮТ РОССИЙСКИЕ ВРАЧИ

По итогам премии Russian Pharma Awards в 2022 году самым популярным препаратом от вирусных инфекций для детей и беременных женщин среди практикующих врачей России стал ВИФЕРОН® (производитель ООО «ФЕРОН»). За него проголосовало больше всего экспертов-медиков в номинации «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций».

В голосовании приняли участие российские терапевты, семейные врачи, гинекологи, неонатологи и педиатры, участвующие в сообществе «Доктор на работе». Основными аргументами для жюри стали доказанная эффективность ВИФЕРОН®, успешная многолетняя клиническая практика применения препарата, а также высокая степень его безопасности, что особенно актуально для беременных женщин и малышей с первых дней жизни.

«В этом году нашему препарату исполнилось 25 лет. Поэтому вдвойне приятно получить такую уникальную премию от медицинского сообщества. Доверие — это не годовая история, а многолетний труд наших специалистов и наш совместный с врачами опыт ежедневной помощи тем, кому нужна самая бережная защита, — детям и беременным женщинам. Этим категориям пациентов запрещено большинство лекарств, а болеют они в силу особенностей иммунитета чаще и тяжелее остальных. Мы рады, что наш препарат по достоинству оценен профессиональным медицинским сообществом, премией, которая дается в результате голосования практикующих врачей, ежедневно помогающих пациентам в борьбе с вирусными инфекциями», — прокомментировала научный руководитель ООО «ФЕРОН», доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, дважды лауреат премии Правительства Российской Федерации **Валентина Васильевна Малиновская**.

Широкий спектр противовирусной активности препаратов ВИФЕРОН® обуславливает их востребованность в лечении различных вирусных инфекций, а также способствует появлению новых направлений применения препарата. Так, например, в 2021–2022 годах был проведен ряд исследований по применению препарата при лечении коронавирусной инфекции, в том числе по его эффективности у взрослых, а также у детей и беременных женщин. Результаты уже представлены медицинской общественности и активно используются в терапии этой инфекции. Препараты интерферона в свечах, геле и мази включены во Временные методические рекомендации по лечению и профилактике COVID-19 МЗ РФ.

При производстве препаратов ВИФЕРОН® компания опирается на международные стандарты GMP, а специалисты контролируют качество препарата более чем по 250 показателям: так как продукция предназначена для самых маленьких пациентов, к ней применяются самые высокие требования.

Компания «ФЕРОН» уже много лет работает с самыми значимыми научно-исследовательскими институтами Российской Федерации в области лечения беременных женщин и новорожденных детей, а также взрослых пациентов. Препарат востребован не только в России, но и за ее пределами — сегодня ВИФЕРОН® представлен в 11 странах мира.

По результатам исследований о применении препарата опубликовано множество статей в ведущих медицинских изданиях. Их цитируют в таких международных независимых научных библиотеках, как PubMed и Cochrane Library, а также на самом крупном российском электронном портале eLibrary, где можно найти более трех тысяч источников, в которых упомянут ВИФЕРОН®.

Дополнительная информация

Russian Pharma Awards® — ежегодная премия в области фармации и медицины.

Победа в премии означает признание самой требовательной аудиторией — врачами.

Организатор: коммуникационная платформа «Доктор на работе».

ООО «ФЕРОН» было основано в 1998 году ведущими отечественными специалистами в области биологии и фармацевтической технологии. ВИФЕРОН® — противовирусный иммуномодулирующий препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон альфа-2b и комплекс высокоактивных антиоксидантов. Выпускается в форме суппозиториях различной дозировки, мази и геля. Препарат широко применяется в педиатрической практике, в неонатологии, гинекологии, в том числе для лечения беременных женщин с 14-й недели гестации, а также в дерматологии, урологии, терапии и инфектологии. ООО «ФЕРОН» в числе первых в России получило заключение о соответствии производства правилам GMP по всем формам выпуска препарата: суппозитории, гель, мазь (заключение Минпромторга России GMP-0017-000317/18, GMP-0017-000319/18).

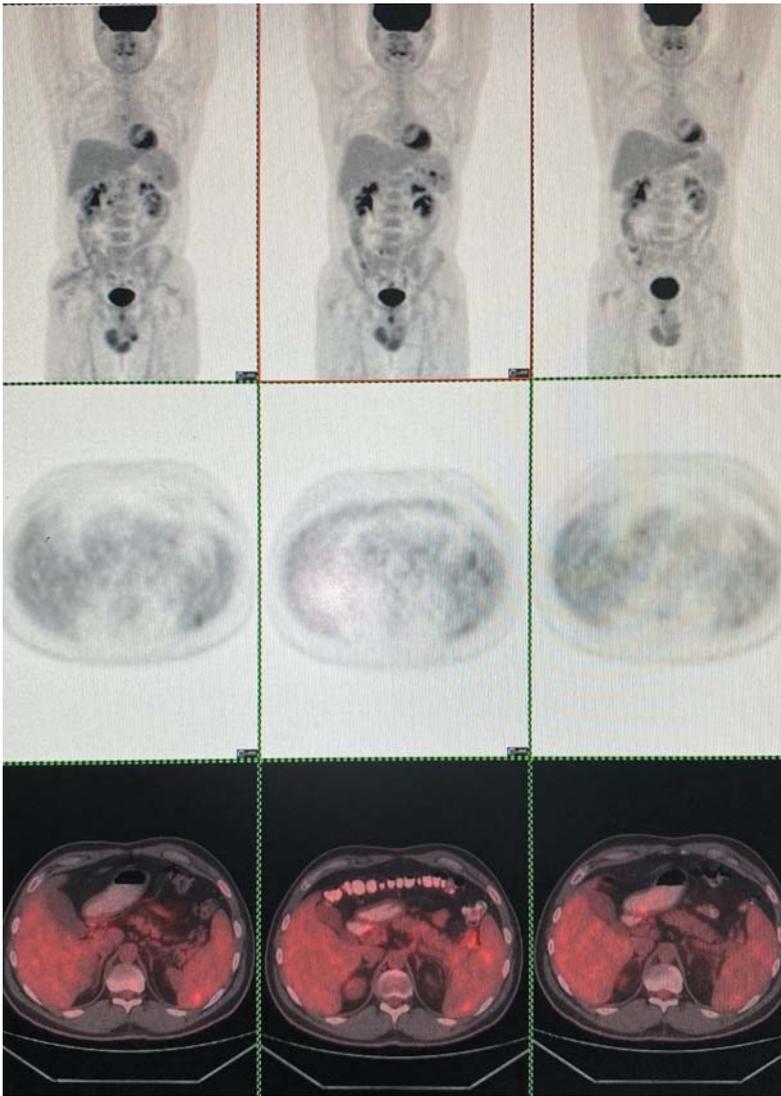


Рис. 1. Пациент 1. а-в — результаты трех ПЭТ КТ от 01.07.2021, 19.10.2021, 10.02.2022:

а — очаг гиперметаболизма в задних подкапсульных отделах селезенки; б — в дополнение к этому очагу визуализируются несколько других разной степени интенсивности; в — патологические изменения исчезли, метаболическая активность на уровне резидуальной



Рис. 2. Пациент 2. Патологическое накопление радиофармпрепарата в костях скелета