

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)

**ООО «Медицинское  
информационное агентство»**

<https://www.clinmedjournal.com>

**Зав. редакцией**

**О.А. Платова**

e-mail: klin.med@mail.ru

**ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:**

С.В. Пархоменко

e-mail: medkniga@mail.ru

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

**ПОДПИСКА:**

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

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

через интернет:

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

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0 п. л.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

**2020**

**Том 98, № 4**

## 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.

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

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

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

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

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

**С.В. МОИСЕЕВ** — д-р мед. наук, проф.

**Е.Л. НАСОНОВ** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

**Ю.В. ОВЧИННИКОВ** — д-р мед. наук

**В.И. ПОДЗОЛКОВ** — д-р мед. наук, проф.

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

**С.Х. САРМАНАЕВ** — д-р мед. наук, проф.

**В.Н. САЦУКЕВИЧ** — д-р мед. наук, проф.

**В.П. ТЮРИН** — д-р мед. наук, проф.

**А.Я. ФИСУН** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

**А.Ф. ЧЕРНОУСОВ** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

**С.М. ЧИБИСОВ** — д-р мед. наук, проф.

**Ю.Л. ШЕВЧЕНКО** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

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

**Е.А. ШИРОКОВ** — д-р мед. наук, проф.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**А.С. АЛЕКСАНДРОВ** — д-р мед. наук (Москва)

**Э.И. БЕЛОБОРОДОВА** — д-р мед. наук, проф. (Томск)

**Н.Н. БОРОВКОВ** — д-р мед. наук, проф. (Н. Новгород)

**А.Н. БРИТОВ** — д-р мед. наук, проф. (Москва)

**А.Ю. ГАСПАРЯН** — д-р медицины, ассоциированный проф. (Великобритания)

**Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ** — д-р мед. наук, проф. (Астрахань)

**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)

**А.М. НОГАЛЛЕР** — д-р мед. наук, проф. (Мюнхен, Германия)

**Т.С. ПОЛЯТЫКИНА** — д-р мед. наук, проф. (Иваново)

**В.М. УСПЕНСКИЙ** — д-р мед. наук, проф. (Москва)

**Я.С. ЦИММЕРМАН** — д-р мед. наук, проф. (Пермь)

**И.А. ШАМОВ** — д-р мед. наук, проф. (Махачкала)

**Н.А. ЯИЦКИЙ** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

**В.В. ЯКУСЕВИЧ** — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

REGIONAL SOCIAL  
ORGANIZATION  
«ARTERIAL HYPERTENSION  
RESEARCH SOCIETY»

The journal was  
founded in 1920.

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

Medical Informational Agency

<https://www.clinmedjournal.com>

Editorial office:

*O.A. Platova*

e-mail: [klin.med@mail.ru](mailto:klin.med@mail.ru)

Subscription via the Internet:

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

Subscription to the electronic  
version of the journal:

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

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

# KLINICHESKAYA MEDITSINA

## CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2020

Volume 98, № 4

### 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.

N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

M.M. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.

E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc, prof.

Y.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

A.Ya. FISUN — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

A.F. CHERNOUSOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

Yu.L. SHEVCHENKO — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

### EDITORIAL ADVISORY BOARD:

A.S. ALEKSANDROV — MD, PhD, DSc (Moscow)

E.I. BELOBORODOVA — MD, PhD, DSc, prof. (Tomsk)

N.N. BOROVKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhniy Novgorod)

A.N. BRITOV — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

A.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)

Kh.M. GALIMZYANOV — MD, PhD, DSc, prof. (Astrakhan')

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)

A.M. NOGALLER — MD, PhD, DSc, prof. (Munchen, Germany)

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

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

Ya.S. TSIMMERMAN — MD, PhD, DSc, prof. (Perm')

I.A. SHAMOV — MD, PhD, DSc, prof. (Makhachkala)

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

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

**СОДЕРЖАНИЕ****Обзоры и лекции**

- Симоненко В.Б., Широков Е.А., Овчинников Ю.В.* Острый коронарный синдром и транзиторные ишемические атаки: клинические и терапевтические параллели 245
- Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.* Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: случайная комбинация или закономерная связь? 251
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И.* Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции 256
- Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н.* Реабилитация пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с позиции восстановления трудоспособности 266

**Оригинальные исследования**

- Шаленкова М.А., Иванов А.В., Клишкин П.Ф.* Особенности клинического течения острого коронарного синдрома у пациентов с онкологическим заболеванием 275
- Агарков Н.М., Маркелов М.Ю., Маркелова Е.А., Волков П.С.* Диагностика и прогнозирование инфаркта миокарда в пожилом возрасте по информативным кардиомаркерам 282
- Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А.* Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста 287
- Стеклов В.И., Грицанчук А.М., Гриднев О.В., Песенникова Е.В., Фомин В.В.* Эффективность организации оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом в Региональном сосудистом центре 294

**Заметки и наблюдения из практики**

- Ершов В.И., Гадаев И.Ю., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Буданова Д.А.* Сочетание синдрома ТЕМПИ с наследственной тромбофилией 300
- Боровкова Н.Ю., Сумин П.М., Туличев А.А., Старшов А.С., Пластинина С.С., Березина Н.А.* Особенности дифференциальной диагностики между стенозирующим лигаментитом и ревматоидным артритом 303

**Дискуссия**

- Махамбетчин М.М., Шакеев К.Т.* Врачебные ошибки и профессиональный опыт 307

**CONTENTS****Reviews and lectures**

- Simonenko V.B., Shirokov E.A., Ovchinnikov Yu.V.* Acute coronary syndrome and transient ischemic attacks: clinical and therapeutic parallels
- Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A.* The overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a random combination or appropriate relationship?
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I.* Complications in COVID-19 patients. Suggested mechanisms of correction
- Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N.* Rehabilitation of patients who underwent coronary bypass surgery from the point of view of restoring labor potential

**Original investigations**

- Shalenkova M.A., Ivanov A.V., Klimlin P.F.* The clinical peculiarities of acute coronary syndrome in patients with oncological disease
- Agarkov N.M., Markelov M.Yu., Markelova E.A., Volkov P.S.* Diagnosis and prognosis of myocardial infarction in the elderly by informative cardiomarkers
- Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Krutova V.A.* Frequency and features of iron-deficient conditions in women of reproductive age
- Steklov V.I., Gritsanichuk A.M., Gridnev O.V., Pesennikova E.V., Fomin V.V.* The effectiveness of the organization of medical care for elderly patients with acute coronary syndrome in the regional vascular center

**Clinical notes and case reports**

- Ershov V.I., Gadaev I.Yu., Antyufeeva O.N., Bochkarnikova O.V., Sokolova I.Ya., Budanova D.A.* Combining TEMPI syndrome with hereditary thrombophilia
- Borovkova N.Yu., Sumin P.M., Tulichev A.A., Starshov A.S., Plastinina S.S., Berezina N.A.* Differential diagnostic of stenosing ligamentitis and rheumatoid arthritis

**Discussion**

- Makhambetschin M.M., Shakeyev K.T.* Doctor errors and professional experience

## История медицины

*Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г. Н.Л. Бидлоо — директор Московской госпитальной школы. К 310-летию первого российского учебника хирургии (военно-полевой хирургии)*

315

## History of medicine

*Krainukov P.E., Simonenko V.B., Abashin V.G. N.L. Bidloo, director of the Moscow hospital school. To the 310<sup>th</sup> anniversary of the first russian textbook of surgery (military field surgery)*

## Юбилей

Михаил Михайлович Кнопов (к 80-летию со дня рождения)

320

## Anniversary

Mikhail Mikhailovich Knopov (to the 80<sup>th</sup> anniversary of the birthday)

Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 14.01.00, 14.01.02, 14.01.04, 14.01.05, 14.01.09, 14.01.11–13, 14.01.17, 14.01.20–23, 14.01.25, 14.01.26, 14.01.28, 14.01.29, 14.03.03, 14.03.06, 14.03.10, 14.03.11

## Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Симоненко В.Б., Широков Е.А., Овчинников Ю.В.

### ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И ТРАНЗИТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ АТАКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал), 107392, Москва, Россия

*Транзиторная ишемическая атака является клиническим вариантом острого нарушения мозгового кровообращения без признаков повреждения тканей мозга. Транзиторная ишемическая атака увеличивает вероятность инсульта, инфаркта миокарда и других сосудистых событий. Существует очевидное сходство между транзиторной ишемической атакой и острым коронарным синдромом без подъема ST. Авторы статьи обсуждают возможности агрессивной терапевтической тактики ведения больных с транзиторными ишемическими атаками, основываясь на результатах высокой эффективности такого лечения при остром коронарном синдроме.*

**Ключевые слова:** транзиторная ишемическая атака; двойная антитромбоцитарная терапия; агрессивная терапия; внутримозговые кровоизлияния; острый коронарный синдром.

**Для цитирования:** Симоненко В.Б., Широков Е.А., Овчинников Ю.В. Острый коронарный синдром и транзиторные ишемические атаки: клинические и терапевтические параллели. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):245–250.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-245-250>

**Для корреспонденции:** Широков Евгений Алексеевич — д-р мед. наук, проф.; e-mail: [evg-747747@yandex.ru](mailto:evg-747747@yandex.ru)

*Simonenko V.B., Shirokov E.A., Ovchinnikov Yu.V.*

### ACUTE CORONARY SYNDROME AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS: CLINICAL AND THERAPEUTIC PARALLELS

S.M. Kirov, Military Medical Academy (Branch), 107392, Moscow, Russia

*Transient ischemic attack is a clinical variant of acute cerebral circulatory disorders without signs of damage to brain tissue. A transient ischemic attack increases the likelihood of stroke, myocardial infarction, and other vascular events. There is an obvious similarity between transient ischemic attack and acute coronary syndrome without ST elevation. The authors discuss the possibilities of aggressive therapeutic tactics for managing patients with transient ischemic attacks based on the results of high efficiency of such treatment in acute coronary syndrome*

**Keywords:** transient ischemic attack; double antiplatelet therapy; aggressive therapy; intracranial hemorrhages; acute coronary syndrome.

**For citation:** Simonenko V.B., Shirokov E.A., Ovchinnikov Yu.V. Acute coronary syndrome and transient ischemic attacks: clinical and therapeutic parallels. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):245–250. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-245-250>

**For correspondence:** Evgenii A. Shirokov — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: [evg-747747@yandex.ru](mailto:evg-747747@yandex.ru)

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

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

Received 16.02.20

Инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт (ИИ) занимают лидирующее положение среди причин смерти и грубых нарушений трудоспособности. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) часто предшествуют развитию ишемического инсульта (ИИ) и декомпенсации кровообращения в других сосудистых бассейнах, возникновению артериальных тромбозов и тромбозов, острого коронарного синдрома (ОКС) [1–3]. Согласно современным представлениям, ТИА служит биомаркером неблагоприятного течения сердечно-сосудистого заболевания и демонстрирует признаки обострения патологических процессов, связанных с атеросклерозом [4]. Преходящее нарушение мозгового кровообращения, которое проявляется кратковременными очаговыми неврологическими

симптомами, является клиническим вариантом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), протекающего без признаков структурных изменений головного мозга. В коронарной кардиологии эквивалентом ТИА можно считать ОКС без подъема ST. ОКС требует немедленной госпитализации больного и обследования, включающего ЭКГ, коронарографию, определение биомаркеров повреждения миокарда (высокочувствительный тропонин). Лечение больных с ОКС — это тщательно регламентированная фармакоинвазивная стратегия, которая предполагает обязательную двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) с нагрузочными дозами ацетилсалициловой кислоты в комбинации с современными ингибиторами пуриновых рецепторов (клопидогрел, прасугрел,

тикагрелор). Больные с ОКС получают интенсивную гиполипидемическую терапию и антигипертензивные препараты с достижением целевых значений артериального давления (АД), а при соответствующих показаниях — неотложное эндоваскулярное хирургическое вмешательство. Агрессивное ведение больных с ОКС позволило существенно уменьшить заболеваемость ИМ. Подобная терапевтическая стратегия не принята в отношении больных с ТИА, несмотря на впечатляющие результаты, полученные в специальных исследованиях, в которых агрессивная стратегия ведения больных продемонстрировала большой превентивный потенциал [1–3].

### **ТИА как биомаркер обострения заболевания сердечно-сосудистой системы**

Распределение риска сосудистых событий (ИИ, ИМ, тромбозы и тромбоэмболии) после ТИА происходит неравномерно: на первый год приходится более 50% случаев [1]. В первые 90 дней после ТИА риск инсульта приближается к 30% [3]. На первую неделю и первый месяц приходится максимальный риск, который свидетельствует о том, что ТИА — клинический результат обострения болезни с изменением динамических свойств патологического процесса [4].

Около 80% всех ИИ — это впервые возникшее сосудистое событие. Однако в большинстве случаев ИИ предшествуют гипертонические кризы и ТИА. Клиническая недооценка обратимых форм ОНМК, неполная диагностика и недостаточное лечение приводят к необратимым последствиям — тяжелым повреждениями мозга с грубым неврологическим дефицитом [5, 6].

По современным представлениям, ТИА — это гетерогенный клинический синдром острой церебральной ишемии, который характеризуется внезапным и кратковременным (12–14 мин) появлением очаговых неврологических симптомов (в среднем 12–15 мин) [3]. Более длительный период проявления очаговой неврологической симптоматики (несколько часов), как правило, свидетельствует о развитии инфаркта мозга (ишемического инсульта). Если клинические признаки дисфункции головного мозга сохраняются хотя бы 2–3 ч, то в 70% случаев современные методы визуализации мозга обнаруживают очаговые повреждения [2, 3]. Передний сосудистый бассейн — наиболее частая и опасная локализация преходящей ишемии головного мозга. Кратковременные моно- и гемипарезы, нарушения речи и зрительные расстройства могут свидетельствовать о дестабилизации атеросклероза крупных экстра- и интракраниальных артерий, развитии кардиогенной эмболии или тромбоэмболии из неизвестного источника. Симптомы декомпенсации кровообращения в заднем сосудистом бассейне менее специфичны, но альтернирующие синдромы, глазодвигательные нарушения, дизартрия и другие признаки стволовой дисфункции, как правило, подтверждают предположение о развитии острой церебральной ишемии.

Сам факт ТИА — это всегда клиническая манифестация опасной сердечно-сосудистой патологии и основание для детального обследования больного с целью уточнения причин и механизмов декомпенсации мозгового кровообращения в соответствии с современными представлениями о прецизионной медицине [7–9]. Комплекс такого обследования может включать в себя широкий сердечно-сосудистый скрининг (дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий головного мозга, ЭКГ, ЭхоКГ, лабораторные тесты и др.). Однако ключевым моментом диагностики является нейровизуализация (КТ, МРТ). Аргумент недостаточной информативности КТ и МРТ в первые часы после появления признаков дисфункции головного мозга становится все менее состоятельным вместе с развитием технологий визуализации мозга. Визуализация мозга в кратчайшие сроки имеет две цели: первая связана с обнаружением очаговых повреждений мозга и уточнением их характера и локализации (диффузионно-взвешенное изображение МРТ), вторая — оценка состояния тканей головного мозга с точки зрения безопасности агрессивной терапии. Выраженные признаки атрофии, перивентрикулярный лейкоареоз, увеличение периваскулярных пространств, следы мелких субкортикальных кровоизлияний и лакунарных инфарктов — биомаркеры болезни мелких артерий (SVD), которые указывают на высокий риск внутричерепных кровоизлияний (ВЧК). Возможность развития ВЧК — главное препятствие агрессивного ведения больных с признаками острой церебральной ишемии. Тенденция роста ВЧК стала особенно заметной в последние годы и может быть связана с более активным применением антитромботической терапии в клинической практике [3, 10].

### **Выбор антитромботической стратегии**

Активная антитромботическая терапия получила обоснование и развитие в коронарной кардиологии, продемонстрировав высокую эффективность при ОКС [11, 12]. Хотя клиническое, этиологическое и патогенетическое сходство ОКС без подъема *ST* и ТИА представляется очевидным, существуют и значительные различия, обусловленные высокой гетерогенностью цереброваскулярной патологии [7, 13]. Сущность этих различий касается как патогенеза, так и клинических проявлений кратковременного эпизода острой ишемии сердца или мозга. ОКС в большинстве случаев обусловлен коронарным атеросклерозом, в основе синдрома ТИА непосредственное участие атеросклероза экстра- или интракраниальных артерий обнаруживается только у одного из трех больных. Микроангиопатии, в том числе амилоидная, метаболическая и гипертоническая, относятся к числу частых причин локальных нарушений церебральной гемодинамики, создавая условия для возникновения мелких субкортикальных инфарктов мозга, клиническая картина которых характеризуется парциальными инсультами с быстрым регрессом очаговых неврологических симптомов (малый или лаку-

нарный ИИ). Церебральная микроангиопатия многократно увеличивает риск внутричерепных кровоизлияний, и это существенно отличает ТИА от ОКС. Особую опасность для агрессивной антитромботической терапии представляет амилоидная ангиопатия, существование которой увеличивает риск внутримозгового кровоизлияния приблизительно в 10 раз [12–15]. Характерные нейровизуализационные признаки амилоидной микроангиопатии (следы мелких субкортикальных кровоизлияний, грубая лейкоэнцефалопатия) должны послужить запрещающим сигналом для агрессивной антитромботической терапии. С другой стороны, несмотря на многообразие патогенетических вариантов острой церебральной ишемии, ТИА ассоциируются с нарушениями микроциркуляции, тромбозом или тромбозом, активацией атеросклеротических бляшек (АБ) или грубыми нарушениями центральной гемодинамики с неконтролируемой артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца.

Клинические особенности ОКС и ТИА в некоторой степени объясняют сложившиеся различия в лечебной стратегии. Боль является ярким демонстративным признаком ОКС и способствует сокращению времени от появления первых признаков болезни до контакта с врачом. У больных с ТИА кратковременная дисфункция мозга не всегда приводит больного или его родственников к решению о необходимости госпитализации. Аргумент «ведь все уже прошло» является решающим для отказа от госпитализации и обследования. Существуют и объективные причины различий лечебной тактики. В отношении диагностики ОКС в распоряжении врача есть надежный и доступный метод скрининговой диагностики (ЭКГ), а методов, позволяющих быстро уточнить состояние головного мозга, не существует. Однако эти различия не могут служить оправданием практики наблюдения и пассивного ведения больных с ТИА. Около 40% больных с симптомами ТИА получают медицинскую помощь лишь через 24 ч, а время (медиана) от появления первых симптомов ОНМК до контакта с врачом составляет 4,5 ч (у больных с ОКС 2,2 ч) [14]. Порядок оказания помощи больным с ОКС предполагает быстрые и активные действия, которые включают двойную антитромботическую терапию (ДАТ) с нагрузочными дозами аспирина и клопидогрела (выбор антиагрегантов в кардиологии широк), контроль АД в пределах целевых значений и гиплипидемическую терапию.

Принципиально новой представляется современная тенденция распространения «кардиологического» подхода к ведению больных с ОКС на пациентов с ТИА [1, 2, 15]. Агрессивная терапия в первые минуты и часы ТИА основана на применении ДАТ в виде комбинации двух препаратов — ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (АСК и К). Нагрузочные дозы (300–325 мг для АСК и до 300 мг для К) были использованы в клинических исследованиях, результаты которых показали снижение вероятности инсульта в период 90 дней

после ТИА на 32% [16, 17]. Легализация ДАТ в неотложной сосудистой неврологии не закончена и еще находится в стадии накопления и анализа результатов клинической практики. Российские рекомендации Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (2015) по лечению ТИА и ишемического инсульта у взрослых оставляют возможность ДАТ только для коморбидных пациентов с кардиологическими показаниями. Клинические рекомендации Американской ассоциации сердца (2018) разрешают ДАТ при ТИА и малых инсультах, допуская возможность продления такой терапии до 3 месяцев [18]. Последние европейские руководства демонстрируют осторожный подход к агрессивной антитромботической терапии, ограничивая продолжительность ДАТ 10–21 днями [19]. Существенные ограничения ДАТ для больных с цереброваскулярной патологией обусловлены возможностью ВЧК, вероятность которых зависит от возраста больных и патологических изменений тканей головного мозга, среди которых метаболические, амилоидные и наследственные ангиопатии имеют основное значение [13, 20, 21]. Для выбора эффективной и безопасной антитромботической терапии у больных с клинической картиной ТИА необходимо использовать визуализацию мозга, без которой агрессивная ДАТ невозможна.

Предлагаемый алгоритм (см. рисунок на 1-й с. цветной вклейки) сочетает в себе возможность неотложного применения антитромботической терапии у больного с клиническими признаками ТИА с безопасностью. Единственное несоответствие предлагаемого алгоритма действующим клиническим рекомендациям по ведению больных с ТИА и ишемическим инсультом касается применения ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в качестве средства неотложной помощи, которое применяется в первые минуты и часы ОНМК в нагрузочной дозе 300–325 мг. Клинические рекомендации в качестве единственного эффективного метода лечения ИИ определяют внутривенную тромболитическую терапию (Класс I, Уровень А), оставляя тромбоцитарным антиагрегантам роль вторичной профилактики ИИ с началом терапии через 24 ч после тромболитика. Опасение негативного влияния предварительного приема аспирина на результаты тромболитика послужило основанием для отказа от антиагрегантов как средства неотложной помощи. Однако клиническая практика показала, что тромболитик доступен менее 10% больных с ОНМК, а предварительный прием аспирина не является противопоказанием для применения активаторов плазминогена и не оказывает существенного влияния на результаты тромболитика [18].

В соответствии с алгоритмом (см. рисунок на 1-й с. цветной вклейки) решение о проведении ДАТ может быть принято только после визуализации мозга, которая позволяет исключить высокую вероятность ВЧК. Дальнейшее кардионеврологическое обследование открывает возможности дифференцированной антитромботической терапии в зависимости от механизмов

преходящей ишемии миокарда. Для больных с болезнью мелких артерий, например, это может быть цилостазол, а для пациентов с вероятным кардиогенным механизмом ТИА — антикоагулянты.

Таким образом, антитромботическая терапия является ключевой стратегией ведения больных с ТИА. Кратковременная церебральная ишемия с нестойкими очаговыми неврологическими симптомами требует неотложного лечения. Больные с ТИА не являются кандидатами для тромболизиса, и ранняя терапия антиагрегантами не может ограничить возможности дальнейшего лечения таких пациентов.

### Коррекция артериального давления и гиполипидемическая терапия

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска ИИ и частым спутником острого периода сосудистой катастрофы. Причины артериальной гипертензии в остром периоде ИИ связывают с активацией нейроэндокринных и нейрогенных механизмов регуляции АД, ишемией стволовых структур мозга, госпитальным стрессом, срывом ауторегуляции мозгового кровообращения [22, 23]. Оптимальные значения систолического и диастолического АД в острой фазе ИИ не установлены, и у клиницистов нет на этот счет единого мнения. Крупное исследование, которое должно ответить на этот вопрос, в настоящее время выполняется [22]. Однако действующие клинические рекомендации содержат конкретные параметры АД, которых следует придерживаться в первые часы и дни после появления симптомов ОНМК [18, 24]. Значения систолического АД в первые сутки ИИ ниже 180, а диастолического ниже 110 мм рт. ст. считаются оправданными. Другими словами, артериальная гипертензия в первые часы острой церебральной ишемии трактуется как один из механизмов компенсации нарушенного мозгового кровообращения. Единственный аргумент, который поддерживает тактику сохранения относительного высокого уровня АД в остром периоде ИИ, отражает предположения о лучшей перфузии ткани мозга в области ишемии при высоком системном давлении в условиях срыва ауторегуляции [24, 25]. Однако результаты последних исследований не поддерживают это предположение. В исследовании ENCHANTED (2019) больные с ИИ ( $n = 2227$ ) в первые сутки были разделены на две группы: группа с уровнем АД меньше 180 мм рт. ст. (в соответствии с действующими рекомендациями) и группа интенсивного снижения АД (130–140 мм рт. ст.). Не было обнаружено существенных различий по исходам лечения (шкала Рэнкина), но в группе высокого АД было больше внутримозговых кровоизлияний [26]. Предположение о благоприятном влиянии высокого систолического АД на поврежденный мозг представляется необудительным и в отношении периваскулярного отека — у больных с высокими значениями АД и формирующимся инфарктом мозга отек в зоне повреждения более выражен [27]. Еще менее

обоснованным представляется сохранение «лечебной» артериальной гипертензии у больных с ТИА. Преходящая фокальная церебральная ишемия очень часто ассоциируется с гипертоническим кризом, церебральным вазоспазмом и тромбоэмболией. Во всех случаях ТИА очаг повреждения или очень маленький, или не формируется вовсе. При всем сходстве этиологии, патогенез ИИ и ТИА существенно отличается. Основное отличие заключается в отсутствии инфаркта мозга при ТИА. Этот факт существенно уменьшает вероятность ВЧК и позволяет проводить более агрессивное лечение с применением антигипертензивных и антитромботических средств. Это касается и гиполипидемической терапии статинами, которая не упоминается в руководствах по ведению больных в остром периоде инсульта, но активно используется при ТИА [3, 28].

### Обсуждение и выводы

Транзиторные ишемические атаки часто предшествуют развитию более тяжелых форм ОНМК, артериальных тромбозов другой локализации и требуют детальной диагностики причин и механизмов преходящей церебральной ишемии. С внедрением в клиническую практику современных методов визуализации мозга, ультразвуковых исследований сердца и сосудов, чувствительных лабораторных тестов изменились и представления о природе ТИА. Время сохранения очаговых неврологических симптомов как критерий диагностики ТИА уже не является ключевым признаком, который определяет диагноз. Совершенно очевидно, что 24 ч — это слишком большой диагностический период, который ограничивает выбор лечебной стратегии. Результаты тайм-анализа демонстрируют, что только 5 мин клинических проявлений очаговых неврологических симптомов более или менее надежно гарантируют от развития инфаркта мозга. Если очаговые симптомы сохраняются 6–30 мин, то МРТ показывает повреждения мозга в 33% случаев, более 12 ч — в 71% [1, 15]. Средняя продолжительность клинических проявлений ТИА — 12–14 мин. Вероятно, ТИА как гетерогенный клинический синдром имеет право на существование только до получения результатов МРТ или КТ. Этот диагноз будет окончательным, если визуализация не показывает очаговых повреждений мозга, соответствующих клиническим проявлениям ОНМК. Однако если повреждения мозга верифицированы, а клиническая картина регрессировала, то это так называемый «малый» ИИ. Необходимость разделения этих двух фенотипов ОНМК представляется очевидной, поскольку существующие различия требуют разных лечебных стратегий. Если использовать сложившиеся в кардиологии диагностические критерии, то ТИА — это острое неотложное состояние, близкое по своей сущности к ОКС без подъема *ST*, тогда как малый ИИ — по клиническим проявлениям и патогенезу ближе к ОКС с подъемом *ST*. ТИА — это достаточное основание для неотложной терапии. Как минимум,

до нейровизуализации такие больные должны получить нагрузочную дозу аспирина (300–325 мг) в желудочно-растворимой форме (не-энтерик) — как это принято для больных с ОКС. Решение о возможности ДАТ необходимо принимать после МРТ. Нагрузочные дозы статинов и антигипертензивная терапия с целевыми значениями 130/80 мм рт. ст. безопасны для больных с кратковременной дисфункцией мозга. Основным аргумент сторонников относительно высокого АД в острой фазе ИИ (необходимость высокого перфузионного давления в зоне ишемического повреждения) несостоятелен при отсутствии признаков формирования ишемического очага. Агрессивная терапия больных с ТИА приводит к снижению вероятности ИИ в ближайшие дни после ТИА до 80% при крайне низкой опасности кровотечений [1, 15]. Однако агрессивные методы лечения неприемлемы для больных с так называемыми малыми ИИ. Клинический критерий «малый инсульт» не раскрывает гетерогенной природы болезни мелких артерий, в основе которой лежат церебральные ангиопатии (наследственная, амилоидная, гипертоническая, метаболическая). Повреждение мелких артерий увеличивает риск внутримозговых кровоизлияний и делает риск агрессивной антитромботической терапии неоправданно высоким [13, 29].

Таким образом, ТИА как клинический вариант ОНМК должны расцениваться как биомаркер неблагоприятного течения заболевания сердечно-сосудистой системы и предиктор фатального сосудистого события. Такие больные требуют неотложной госпитализации и агрессивного лечения в такой же степени, как и больные с ОКС. Своевременное и полное обследование, агрессивное лечение больных с признаками ТИА увеличивают превентивный потенциал существующей системы предупреждения сосудистых катастроф.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

- Amarencu P., Lavallée C., Monteiro Tavares L. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *New Eng. J. Med.* 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712.
- Giles M.F., Albers G.W., Amarencu P. et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue — vs time defined TIA. *Neurology.* 2011;77:1222–28.
- Uchiyama S., Amarencu P., Minematsu K. et al. TIA as Acute Cerebrovascular Syndrome. *Front Neurol Neurosci.* Basel, Karger. 2014;33:135–46. DOI: 10.1159/000351914
- Симоненко В.Б., Широков Е.А., Фролов В.М. *Клиническая криология в кардионеврологии.* — М.: КВОРУМ, 2013.
- Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160–236.
- Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. *Ишемический инсульт.* — М.: Медицинское информационное агентство, 2012.
- Vae H.J., Yoon B.W., Kang D.W., Koo J.S., Lee S.H., Kim K.B. et al. Correlation of coronary and cerebral atherosclerosis: difference between extracranial and intracranial arteries. *Cerebrovasc. Dis.* 2006;21:112–9.
- Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016;47:410–9. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015
- Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine — personalized, problematic, and promising. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2229–34.
- Mozaffarian D., Benjamin E., Go A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. *Circulation.* 2016;133(4): e38–e360.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(3):267–315.
- Widimsky P., Coram R., Abou-Cheb A. Reperfusion therapy of acute ischaemic stroke and acute myocardial infarction: similarities and differences. *Eur. Heart J.* 2014;35:147–55.
- Mok V., Kim J. Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease. *J. Stroke.* 2015;17(2):111–22.
- Dolmans L.S., Hoes A., Bartelink E. et al. Patient delay in TIA: a systematic review. *J. Neurol.* 2018. DOI:10.1007/s00415-018-8977-6.
- Lavallée P., Amarencu P. Stroke subtypes and interventional studies for transient ischemic attack. tia as acute cerebrovascular syndrome. *front. Neurol. Neurosci.* Basel, Karger, 2014;33:135–46. DOI: 10.1159/000351914
- Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke.* 2000; 31: 1240–1249.
- Kennedy J., Ryckborst K. et al. For the FASTER investigators: Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to prevent Early Recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* 2007;6:961–9.
- Powers W., Rabinstein A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:eXXX–eXXX. DOI: 10.1161/STR.000000000000158
- Prasad K., Siemieniuk R., Hao Q. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018;363:k5130. DOI: 10.1136/bmj.k5130
- Sandercock P., Counsell C., Tseng M.C., Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. *Cochrane Database System. Rev.* 2014;3:CD000029. DOI: 10.1002/14651858.CD000029.pub3
- Li Z., Wang Y., Zhao X. et al. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack. *J. Am. Heart. Assoc.* 2016;5:e003038. DOI:10.1161/JAHA.115.003038
- Sharma V.K., Tan B.Y., Ying Sim M.Y. Rationale and design of a randomized trial of early intensive blood pressure lowering on cerebral perfusion parameters in thrombolysed acute ischemic stroke patients. *Medicine.* 2018;97:40 (e12721). DOI.org/10.1097/MD.00000000000012721
- Симоненко В.Б., Широков Е.А., Овчинников Ю.В. Клинические особенности течения артериальной гипертонии, осложненной перенесенным ишемическим инсультом. *Клиническая медицина.* 2007;85(9):45–9.
- Powers W.J. Acute hypertension after acute stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology.* 1993;43:461–7.
- Fischberg G.M., Lozano E., Rajamani K. et al. Stroke precipitated by moderate blood pressure reduction. *J. Emerg. Med.* 2000;19: 339–46.
- Anderson C.S., Huang Y., Lindley R.I. et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Published Online February 7, 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30038-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30038-8).
- Skalidi S.J., Manios E.D., Stamatelopoulou K.S. et al. Brain edema formation is associated with the time rate of blood pressure variation in acute stroke patients. *Blood Press Monit.* 2013;18(4):203–7.
- Фонякин А.В., Гераскина Л.А. *Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по гипотензивной терапии.* М.: ИМАПРЕСС, 2015.
- Pan Y. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. 2019. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.2531

## REFERENCES

1. Amarenco P., Lavallée C., Monteiro Tavares L. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *New Eng. J. Med.* 2018. org. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712
2. Giles M.F., Albers G.W., Amarenco P. et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue — vs time defined TIA. *Neurology.* 2011;77:1222–28.
3. Uchiyama S., Amarenco P., Minematsu K. et al. TIA as Acute Cerebrovascular Syndrome. *Front. Neurol. Neurosci.* Basel, Karger. 2014;33:135–46. DOI: 10.1159/000351914
4. Simonenko V.B., Shirokov E.A., Frolov V.M. *Clinical cryology in cardioneurology.* M.: KVORUM, 2013. (in Russian)
5. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160–236.
6. Parphenov V.A., Chasanova D.R. *Ischemic stroke.* M.: Medicinskoe informazionnoe agentstvo, 2012. (in Russian)
7. Bae H.J., Yoon B.W., Kang D.W., Koo J.S., Lee S.H., Kim K.B. et al. Correlation of coronary and cerebral atherosclerosis: difference between extracranial and intracranial arteries. *Cerebrovasc. Dis.* 2006;21:112–9.
8. Agustí A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016;47:410–419. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015
9. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine — personalized, problematic, and promising. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2229–34.
10. Mozaffarian D., Benjamin E., Go A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. *Circulation.* 2016;133(4):e38–e360.
11. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.* 2016;37(3):267–315.
12. Widimsky P., Coram R., Abou-Cheb A. Reperfusion therapy of acute ischaemic stroke and acute myocardial infarction: similarities and differences. *Eur. Heart J.* 2014;35:147–55.
13. Mok V., Kim J. Prevention and management of cerebral small vessel disease. *J. Stroke.* 2015;17(2):111–22.
14. Dolmans L.S., Hoes A., Bartelink E. et al. Patient delay in TIA: a systematic review. *J. Neurology.* 2018. DOI:10.1007/s00415-018-8977-6
15. Lavallée P., Amarenco P. Stroke Subtypes and Interventional Studies for Transient Ischemic Attack. TIA as Acute Cerebrovascular Syndrome. *Front. Neurol. Neurosci.* Basel, Karger, 2014;33:135–46. DOI: 10.1159/000351914
16. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chines Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke.* 2000;31:1240–9.
17. Kennedy J., Ryckborst K. et al. For the FASTER investigators: Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to prevent Early Recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 961–9.
18. Powers W., Rabinstein A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:eXXX–eXXX. DOI: 10.1161/STR.000000000000158
19. Prasad K., Siemieniuk R., Hao Q. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018;363:k5130. DOI: 10.1136/bmj.k5130 (Published 18 December 2018).
20. Sandercock P., Counsell C., Tseng M.C., Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. *Cochrane Database System. Rev.* 2014;3:CD000029. DOI: 10.1002/14651858.CD000029.pub3
21. Li Z., Wang Y., Zhao X. et al. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack. *J. Am. Heart. Assoc.* 2016;5:e003038. DOI:10.1161/JAHA.115.003038
22. Sharma V.K., Tan B.Y., Ying Sim M.Y. Rationale and design of a randomized trial of early intensive blood pressure lowering on cerebral perfusion parameters in thrombolysed acute ischemic stroke patients. *Medicine.* 2018;97:40(e12721). DOI.org/10.1097/MD.00000000000012721
23. Simonenko V.B., Shirokov E.A., Ovchinnikov J.V. Clinical features of arterial hypertension complicated by ischemic stroke *Klinicheskaya meditsina.* 2007;85(9):45–9. (in Russian)
24. Powers W.J. Acute hypertension after acute stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology.* 1993;43:461–7.
25. Fischberg G.M., Lozano E., Rajamani K. et al. Stroke precipitated by moderate blood pressure reduction. *J. Emerg. Med.* 2000;19:339–46.
26. Anderson C.S., Huang Y., Lindley R.I. et al. *Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial.* 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30038-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30038-8)
27. Skalidi S.J., Manios E.D., Stamatelopoulos K.S. et al. Brain edema formation is associated with the time rate of blood pressure variation in acute stroke patients. *Blood Press Monit.* 2013; 18 (4): 203–207.
28. Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Prevention of ischemic stroke. Recommendations for hypolipidemic therapy. Moscow: IMAPRESS, 2015.
29. Pan Y. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack/Published online August 19,2019 doi:10.1001/jamaneurol.2019.2531

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

## СОЧЕТАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: СЛУЧАЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ ИЛИ ЗАКОНОМЕРНАЯ СВЯЗЬ?

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения РФ, 11999, Москва, Россия

*В представленном обзоре рассматриваются взаимоотношения между функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Высокая частота сочетания двух вариантов функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта объясняется общностью ряда этиологических факторов и патогенетических звеньев обоих заболеваний, что следует учитывать при лечении данных больных.*

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия; синдром раздраженного кишечника.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: случайная комбинация или закономерная связь? *Клиническая медицина*. 2020;98(4):251–255.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-251-255>

**Для корреспонденции:** Шептулин Аркадий Александрович — д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

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

## THE OVERLAP OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME: A RANDOM COMBINATION OR APPROPRIATE RELATIONSHIP?

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

*This review considers the relationship between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. The high overlap rate of two prevalent types of functional gastrointestinal disorders is explained by the commonality of a number of etiological and pathogenetic factors of both diseases, which should be taken in account in the treatment of such patients.*

**Keywords:** functional dyspepsia; irritable bowel syndrome.

**For citation:** Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. The overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a random combination or appropriate relationship? *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):251–255.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-251-255>

**For correspondence:** Arkadiy A. Sheptulin — MD, PhD, DSc, prof. Dpt. of Propedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology; e-mail: [arkalshep@gmail.ru](mailto:arkalshep@gmail.ru)

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

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

### Information about authors

Sheptulin A.A., ORCID: 0000-0002-1395-9566

Kardasheva S.S., ORCID: 0000-0002-5116-2144

Kurbatova A.A., ORCID: 0000-0002-6154-8163

Received 20.02.20

Взаимоотношения между функциональной диспепсией (ФД) и синдромом раздраженного кишечника (СРК) на протяжении последних 20 лет трактовались по-разному с учетом изменений наших представлений о функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, в Римских критериях ФД II пересмотра подчеркивалось, что если строго следовать определению ФД и СРК, то у большинства больных ФД не обнаруживаются значимых кишечных симптомов. Сочетание ФД и СРК может встречаться лишь у отдельных больных. При этом было отмечено, что если боли или дискомфорт в эпигастрии уменьшаются исключительно после акта дефекации или же связаны с изменениями функции кишечника, то в таких случаях, по определению, нужно ставить диагноз СРК [1]. Справедливости ради заметим, что локализация болей в подложечной области не является характерной для СРК.

В Римских критериях III пересмотра было отмечено, что сочетание ФД и СРК, напротив, встречается часто, и что СРК может сочетаться с разными вариантами ФД: как с синдромом боли в эпигастрии (СБЭ), так и с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС). Наличие у больного СРК не исключает диагноза сопутствующей ФД, поскольку оказывает незначительное влияние на комплекс симптомов и предполагаемые механизмы ФД [2].

Римские критерии III пересмотра внесли упоминание о возможности сочетания СБЭ и ПДС с СРК в раздел «Поддерживающие замечания» (Supportive remarks), который был помещен сразу после характеристики критериев постановки диагноза указанных вариантов ФД [3].

Данные о частоте сочетания ФД и СРК представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Частота сочетания функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК)

Авторы	Частота СРК у больных ФД, %	Авторы	Частота ФД у больных СРК, %
Crean G.P. и соавт. [4]	13	Crean G.P. и соавт. [4]	23
Agreus L. и соавт. [5]	15	Ford A.C. и соавт. [9]	27
Le Pluart D. и соавт. [6]	23	Perveen I. и соавт. [10]	27
Caballero-Plasencia A.M. и соавт. [7]	31,6	Yao X. и соавт. [13]	36,7
Vargas-Matas I. и соавт. [8]	35,0	Kibune Nagasaki C. и соавт. [14]	48,7
Ford A.C. и соавт. [9]	37	Caballero-Plasencia A.M. и соавт. [7]	55,6
Perveen I. и соавт. [10]	42,1	Vargas-Matas I. и соавт. [8]	58,2
Corsetti M. и соавт. [11]	46	Svedlund J. и соавт. [15]	87
Охлобыстина О.З. [12]	71	Agreus L. и соавт. [5]	87

Как следует из приведенных данных, частота сопутствующего СРК у больных ФД колеблется, по разным данным, от 13 до 71%, а частота сопутствующей ФД у пациентов с СРК — от 23 до 87%. Такие существенные расхождения можно объяснить тем, что авторы в своих исследованиях при постановке диагноза учитывали разные диспепсические симптомы и их комбинации (только боли в эпигастрии, комбинацию болей в подложечной области и срыгивания, комбинацию болей в подложечной области, изжоги и срыгивания, комбинацию болей в эпигастрии, тошноты и чувства переполнения в подложечной области и др.), а также различные критерии СРК (критерии Маннинга, Римские критерии II или III пересмотра и т.д.). Но даже принимая во внимание указанные поправки, частоту сочетания ФД и СРК следует считать очень высокой.

Значительной также оказалась частота совместного течения СРК и ФД у детей и подростков. Так, у 33% больных ФД в возрасте от 8 до 17 лет (вне зависимости от варианта течения) был выявлен СРК [16].

Высокая частота сочетания ФД и СРК обуславливается в первую очередь общностью **этиологических факторов** обоих заболеваний.

Было показано, что в развитии ФД важную роль играют различные стрессовые факторы (развод или потеря близких, физическое насилие и сексуальное принуждение) [17, 18]. Но точно такие же факторы (стрессовые события жизни, отсутствие социальной поддержки, физическое воздействие и сексуальное принуждение) способствуют возникновению СРК [17, 19].

У больных ФД выявляется более высокий уровень депрессии и тревоги по сравнению со здоровыми и отмечается взаимосвязь ряда диспепсических симптомов с данными психопатологическими нарушениями [12, 20]. В то же время высокий уровень депрессии и тревоги, коррелирующий с выраженностью клинических симптомов, характерен и для больных СРК [21]. При этом степень тревожно-депрессивных расстройств и нарушения социальной адаптации определяет тяжесть течения СРК (частоту обращений за медицинской

помощью, общее число дней плохого самочувствия в году и др.) [22]. У больных с сочетанием ФД и СРК психопатологические нарушения (тревога, депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства) и снижение качества жизни оказались более выраженными, чем у больных с изолированно протекающим СРК [23, 24].

Важное место в ряду причин, приводящих к возникновению СРК, занимает перенесенная острая кишечная инфекция. Этот вариант развития заболевания получил название «постинфекционного СРК». Было отмечено, что после перенесенных кишечных инфекций постинфекционный СРК формируется в 7–33% случаев, и пациенты с этим вариантом СРК составляют 6–17% среди всех больных СРК [25]. Оказалось, что перенесенный инфекционный гастроэнтерит может приводить не только к возникновению СРК, но и к развитию ФД. При этом симптомы ФД выявляются у 62% пациентов с постинфекционным СРК [26]. Частота ФД у больных с СРК, сформировавшимся после перенесенного лямблиоза, составила 44%, а в группе больных со спорадическим СРК — 29% [27].

Высокая частота сочетания ФД и СРК связана также и с общностью **патогенетических звеньев** обоих заболеваний. Как известно, важными патогенетическими факторами ФД служат нарушения аккомодации желудка, изменения его миоэлектрической активности, замедление опорожнения желудка, нарушение антроуденальной координации [28]. В свою очередь, расстройства моторики кишечника (в частности, 1-й фазы мигрирующего моторного комплекса), возникающие под влиянием различных факторов (стрессы, прием пищи), служат у больных СРК основной причиной возникновения болей [29]. При диарейном варианте СРК отмечено увеличение числа высокоамплитудных пропульсивных сокращений толстой кишки, при обстипационном варианте указанные волны, наоборот, становятся более редкими. Эти нарушения обуславливают ускорение или, наоборот, замедление транзита кишечного содержимого [30]. Показано, что у 30% больных СРК, особенно с обстипационным вариантом заболевания, отмечается замедление эвакуации из желудка, что

может способствовать возникновению у таких пациентов клинических симптомов ФД [31].

Многочисленные исследования показали, что у больных ФД имеется повышенная чувствительность рецепторов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки к растяжению (так называемая висцеральная гиперчувствительность), в результате чего боли в подложечной области у таких пациентов возникают при значительно меньшем повышении внутрижелудочного давления по сравнению со здоровыми [28]. Исследования, проведенные с введением баллона в прямую кишку, показали, что приблизительно у половины больных СРК также обнаруживается висцеральная гиперчувствительность [32]. Кроме того, повышенная чувствительность к растяжению пищевода, тонкой и прямой кишки была отмечена и у больных ФД, и у пациентов с СРК [33, 34].

Современная концептуальная модель (conceptual model) развития функциональных заболеваний ЖКТ (включая ФД и СРК) предполагает наличие в ее основе нарушенного взаимодействия между психосоциальными факторами и основными физиологическими функциями желудка (моторика, висцеральная чувствительность), осуществляемого посредством оси «головной мозг — желудочно-кишечный тракт» (образно называемой «улицей с двусторонним движением» [«2-way street»]), обеспечивающей связь между центральной нервной системой, автономной симпатической и парасимпатической нервной системой. Возникающие в результате этого нарушения моторики желудка и кишечника, а также висцеральная гиперчувствительность ведут к появлению клинических симптомов (боли в животе, симптомы диспепсии, расстройства стула) [29].

В последние годы было показано, что в патогенезе и ФД, и СРК принимают участие такие факторы, как воспаление слизистой оболочки (соответственно желудка и кишечника) низкой степени активности с ее инфильтрацией тучными клетками, лимфоцитами и эозинофилами, освобождающими протеазы, гистамин и другие медиаторы воспаления; повышение парацеллюлярной проницаемости с нарушением экспрессии белков межклеточной адгезии на уровне плотных контактов [35].

Сходные этиологические и патогенетические факторы ФД и СРК послужили основанием для появления точки зрения, нашедшей свое отражение в литературе, что ФД и СРК не являются самостоятельными заболеваниями, а служат разными формами одного и того же заболевания, получившего название «раздраженный желудочно-кишечный тракт» («irritable gut») [36].

Рациональное зерно в данной точке зрения безусловно есть. Если руководствоваться концепцией «лечения с постепенным повышением ступени» (step-up treatment), то первая ступень — изменение образа жизни (life-style modification) — будет иметь много общего и для больных с ФД, и для больных СРК. К ним относятся: борьба со стрессами, диетические рекомендации и ведение «пищевого дневника», установление правильных взаимоотношений между пациентом и ле-

чащим врачом (patient–physician relationship), включающие в себя детальное объяснение больному природы возникших у него симптомов (education), снятие напряжения (reassurance), борьбу с негативизмом и др.

Сходной будет и третья ступень лечения, на которую переходят при рефрактерном характере симптомов ФД и СРК (назначение трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, психотерапевтические методы). А вот вторая ступень лечения (применение препаратов гастроэнтерологического профиля), которая в большинстве случаев является основной для купирования симптомов, по своему содержанию существенно различается у больных ФД и СРК. Может быть поэтому концепция о «раздраженном желудочно-кишечном тракте» оказалась в определенной мере умозрительной и не нашла среди гастроэнтерологов широкой поддержки.

В ряде работ был проведен анализ особенностей клинической картины и течения в случаях сочетания ФД и СРК.

Было установлено, что обстипационный вариант СРК сочетается с ФД чаще, чем диарейный. Кроме того, в случаях указанного сочетания такой вариант, как постпрандиальный дистресс-синдром, встречается чаще, чем синдром боли в эпигастрии [31, 37]. Во многих работах у пациентов с сочетанием ФД и СРК была отмечена большая выраженность жалоб (особенно нарушений сна) и более частое обращение за медицинской помощью по сравнению с больными с изолированно протекающими ФД и СРК [11, 31, 38—42]. Кроме того, оперативные вмешательства (холецистэктомия, аппендэктомия) у пациентов с сочетанием ФД и СРК проводятся в 2–3 раза чаще, чем у больных, у которых эти заболевания протекают изолированно [31]. С течением времени профиль клинических симптомов у 50% больных меняется, и на передний план попеременно могут выходить то симптомы ФД, то симптомы СРК [43].

Подходы к лечению больных прицельно с сочетанием ФД и СРК не разработаны, и данные о его эффективности отсутствуют. Есть лишь единичные работы, где в процессе лечения оценивалась динамика как симптомов ФД, так и клинических проявлений СРК. Так, было показано, что применение в течение 12 нед. препарата Колофорт, представляющего собой комбинацию антител к человеческому фактору некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), антител к мозгоспецифическому белку S-100 и антител к гистамину, приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов обоих заболеваний у 96,2% больных [44].

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что ФД и СРК сочетаются друг с другом очень часто, поскольку оба заболевания характеризуются общностью этиологических и патогенетических факторов. В случаях их сочетания отмечается большая выраженность клинических симптомов по сравнению с изолированным течением ФД и СРК. Для выработки тактики лечения сочетания ФД и СРК требуется проведение дальнейших исследований.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

- Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut*. 1999;45(suppl. II):37–42.
- Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466–79.
- Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Crean G.P., Holden R.J., Knill-Jones R.P. et al. A database on dyspepsia. *Gut*. 1994;35(2):191–202.
- Agreus L., Svardsudd K., Nyren O. et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3):671–80.
- Le Pluart D., Sabate J.M., Bouchoucha M. et al. Functional gastrointestinal disorders in 35,447 adults and their association with body mass index. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;41(8):758–67. DOI: 10.1111/apt.13143
- Caballero-Plasencia A.M., Sofos-Kontoyannis S., Valenzuela-Barrañco M. et al. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in Southern Europe. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999;11(5):517–22.
- Vargas-Matas I., Ng-Sueng L.F., Flores-Arriaga J. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia based on Rome III criteria in medical students from a private university in Lima, Peru. *Rev. Gastroenterol. Peru.* 2015;35(2):129–225.
- Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systemic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8(5):401–9. DOI: 10.1016/j.cgh.07.020
- Perveen I., Rahman M.M., Saha M. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J. Gastroenterol.* 2014;33(3):265–73. DOI: 10.1007/s12664-014-0447-1
- Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B. et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99(6):1151–59.
- Охлобыстина О.З. *Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
- Yao X., Yang Y.S., Cui L.H. The overlap of upper gastrointestinal disorders with irritable bowel syndrome in Chinese outpatients: A multicenter study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;31(9):1584–93. DOI: 10.1111/jgh.13317
- Kibune Nagasako C., Garcia Montes C., Silva Lorena S.L., Mesquita M.F. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016;108(2):59–64.
- Svedlund J., Sjodin I., Dotevall G. et al. Upper gastrointestinal and mental symptoms in the irritable bowel syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985;20(5):595–601.
- Friesen C.A., Rosen J.M., Schurman J.V. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):75. DOI: 10.1186/s12876-016-0495-3
- Bennet E.J., Kellow J.E. *Relations between chronic stress and bowel symptoms*. In: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:27–36.
- Koloski N.A., Talley N.J., Boyce Ph.M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96(5):1340–9.
- Koloski N.A., Talley N.J. *Role of sexual or physical abuse in IBS*. In: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:37–43
- Locke G.R., Weaver A.L., Melton L.J., Talley N.J. Psychological factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99(2):350–7.
- Creed F. *Relationship between IBS and psychiatric disorders*. In: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:45–54.
- Полуэктова Е.А., Курбатова А.А., Рупчев Г.Е. и др. Роль эмоциональных расстройств, личностных особенностей и нарушения интрацептивных ощущений в формировании соматических симптомов у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(6):20–8.
- Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2010;32(5):499–502. DOI:10.1016/j.genhosppsych.2010.05.002
- Piacentino D., Cantarini R., Alfonsi M. et al. Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:94. DOI:10.1186/1471-230X-11-94
- Spiller R. *Post-infectious IBS. Diagnosis and treatment*. M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:85–94.
- Mearin F., Perez-Oliveras M., Perello A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):98–104.
- Wensaas K.A., Hanevik K., Hausken T. Postinfectious and sporadic functional disorders have different prevalences and rates of overlap: results from a controlled study after acute giardiasis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016;28(10):1561–9. DOI: 10.1111/nmo.12856.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. *Функциональная диспепсия*. М.: МЕДпресс-информ, 2017.
- Drossman D.A. *The functional GI disorders and the Rome II process*. In: The Functional Gastrointestinal Disorders (Eds. D. Drossman et al.). 2<sup>nd</sup> Ed. Lawrence, 2000:1–30.
- Lee Y.J., Park K.S. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(10):2456–69.
- Gwee K.A., Seng Boon Chua A.S. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? *World J. Gastroenterol.* 2006;12(17):2708–12.
- Houghton L.A. *Evidence of abnormal rectal sensitivity in IBS*. In: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:69–76.
- Holtmann G., Goebell H., Talley N.J. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: is there a common pathophysiological basis? *Am. J. Gastroenterol.* 1997;92(6):954–9.
- Trimble K.C., Farouk R., Pryde A. et al. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig. Dis. Sci.* 1995;40(8):1607–13.
- Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Новое в этиологии и патогенезе синдрома раздраженного кишечника. *Клиническая медицина*. 2016;94(2):92–6.
- Talley N.J. A unifying hypothesis for the functional gastrointestinal disorders: really multiple diseases or one irritable gut? *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2006;6(2):72–8.
- Talley N.J., Dennis E.H., Schettler-Duncan V.A. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(11):2454–9.
- Wang A., Liao X., Xiong L. et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:43. DOI: 10.1186/1471-230X-8-43.
- Suzuki H., Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome — are both diseases mutually exclusive? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011;17(4):360–5. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.360
- Vakil N., Stelwagon M., Eheia E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US populations. *United European Gastroenterol. J.* 2016;4(3):413–22. DOI: 10.1177/2050640615600114
- Kim S.Y., Choung R.S., Lee S.K. et al. Self-reported sleep-impairment in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018;24(2):280–8. DOI: 10.5056/jnm17098
- Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J. et al. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting. *Dig. Dis. Sci.* 2019;64(2):480–6. DOI: 10.1007/s10620-018-5343-6.
- Agreus L., Svardsudd K., Nyren O., Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3):671–80.
- Ivashkin V.T., Poluektova T.F., Glazunov A.D. et al. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation ret-

rospective program COMFORT. *BMC. Gastroenterol.* 2019;20(1):2. doi:10.1186/s12876-019-1143-5.

## REFERENCES

1. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut.* 1999;45(suppl. 1):37–42.
2. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1466–79.
3. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
4. Crean G.P., Holden R.J., Knill-Jones R.P. et al. A database on dyspepsia. *Gut.* 1994;35(2):191–202.
5. Agreus L., Svardsudd K., Nyren O. et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology.* 1995;109(3):671–80.
6. Le Pluart D., Sabate J.M., Bouchoucha M. et al. Functional gastrointestinal disorders in 35,447 adults and their association with body mass index. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;41 (8):758–67. DOI: 10.1111/apt.13143
7. Caballero-Plasencia A.M., Sofos-Kontoyannis S., Valenzuela-Baranco M. et al. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in Southern Europe. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999;11(5):517–22.
8. Vargas-Matas I., Ng-Sueng L.F., Flores-Arriaga J. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia based on Rome III criteria in medical students from a private university in Lima, Peru. *Rev. Gastroenterol. Peru.* 2015;35(2):129–225.
9. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systemic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8(5):401–9. DOI: 10.1016/j.cgh.07.020
10. Perveen I., Rahman M.M., Saha M. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J. Gastroenterol.* 2014;33(3):265–73. DOI: 10.1007/s12664-014-0447-1
11. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B. et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99(6):1151–59.
12. Okhlobystina O.Z. *Some features of the clinic, diagnostics and treatment of functional dyspepsia.* Abstract of the Dis. Med. Sci. M., 2007. (in Russian)
13. Yao X., Yang Y.S., Cui L.H. The overlap of upper gastrointestinal disorders with irritable bowel syndrome in Chinese outpatients: A multicenter study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;31(9):1584–93. DOI: 10.1111/jgh.13317
14. Kibune Nagasako C., Garcia Montes C., Silva Lorena S.L., Mesquita M.F. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016;108(2):59–64.
15. Svedlund J., Sjodin I., Dotevall G. et al. Upper gastrointestinal and mental symptoms in the irritable bowel syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985;20(5):595–601.
16. Friesen C.A., Rosen J.M., Schurman J.V. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC. Gastroenterol.* 2016;16(1):75. DOI: 10.1186/s12876-016-0495-3
17. Bennet E.J., Kellow J.E. *Relations between chronic stress and bowel symptoms.* In: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:27–36.
18. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.H. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96(5):1340–9.
19. Koloski N.A., Talley N.J. *Role of sexual or physical abuse in IBS.* In: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:37–43
20. Locke G.R., Weaver A.L., Melton L.J., Talley N.J. Psychological factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99(2):350–7.
21. Creed F. *Relationship between IBS and psychiatric disorders.* In: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:45–54.
22. Poluektova Ye.A., Kurbatova A.A., Rupchev G.Ye. Role of emotional disorders, personality features and disorders of intraceptive sensation in development of somatic symptoms at irritable bowel syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii.* 2013;23(6):20–8. (in Russian).
23. Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2010;32(5):499–502. DOI:10.1016/genhospsych.2010.05.002
24. Piacentino D., Cantarini R., Alfonsi M. et al. Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study. *BMC. Gastroenterol.* 2011;11:94. DOI: 10.1186/1471-230X-11-94
25. Spiller R. *Post-infectious IBS. Diagnosis and treatment.* M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:85–94.
26. Mearin F., Perez-Oliveras M., Perello A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129(1):98–104.
27. Wensaas K.A., Hanevik K., Hausken T. Postinfectious and sporadic functional disorders have different prevalences and rates of overlap: results from a controlled study after acute giardiasis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016;28(10):1561–9. DOI: 10.1111/nmo.12856.
28. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. *Functional Dyspepsia.* M. MEDpress-inform. 2017. (in Russian).
29. Drossman D.A. *The functional GI disorders and the Rome II process.* In: The Functional Gastrointestinal Disorders (Eds. D. Drossman et al.). 2nd Ed. Lawrence, 2000:1–30.
30. Lee Y.J., Park K.S. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(10):2456–69.
31. Gwee K.A., Seng Boon Chua A.S. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? *World J. Gastroenterol.* 2006;12(17):2708–12.
32. Houghton L.A. *Evidence of abnormal rectal sensitivity in IBS.* In: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. M. Camilleri, M.C. Spiller (Eds.). London: W.B. Saunders, 2002:69–76.
33. Holtmann G., Goebell H., Talley N.J. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: is there a common pathophysiological basis? *Am. J. Gastroenterol.* 1997;92(6):954–9.
34. Trimble K.C., Farouk R., Pryde A. et al. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig. Dis. Sci.* 1995;40(8):1607–13.
35. Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. News in etiology and pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Klinicheskaya meditsina.* 2017;94(2):92–6. (in Russian)
36. Talley N.J. A unifying hypothesis for the functional gastrointestinal disorders: really multiple diseases or one irritable gut? *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2006;6(2):72–8.
37. Talley N.J., Dennis E.H., Schettler-Duncan V.A. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(11):2454–9.
38. Wang A., Liao X., Xiong L. et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC. Gastroenterol.* 2008;8:43. DOI: 10.1186/1471-230X-8-43.
39. Suzuki H., Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome — are both diseases mutually exclusive? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011;17(4):360–5. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.360
40. Vakil N., Stelwagon M., Ehea E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US populations. *United European Gastroenterol. J.* 2016;4(3):413–22. DOI: 10.1177/2050640615600114
41. Kim S.Y., Choung R.S., Lee S.K. et al. Self-reported sleep-impairment in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018;24(2):280–8. DOI: 10.5056/jnm17098
42. Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J. et al. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting. *Dig. Dis. Sci.* 2019;64(2):480–6. DOI: 10.1007/s10620-018-5343-6.
43. Agreus L., Svardsudd K., Nyren O., Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology.* 1995;109(3):671–80.
44. Ivashkin V.T., Poluektova T.F., Glazunov A.D. et al. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. *BMC. Gastroenterol.* 2019;20(1):2. doi:10.1186/s12876-019-1143-5.

© ХАВИНСОН В.Х., КУЗНИК Б.И., 2020

Хавинсон В.Х.<sup>1,2</sup>, Кузник Б.И.<sup>3,4</sup>

## ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19. ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОРРЕКЦИИ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, Россия<sup>4</sup> Инновационная клиника «Академия здоровья», 672000, Чита, Россия

*В обзоре представлены данные, свидетельствующие о том, что у тяжелобольных COVID-19 происходит разбалансирование врожденного и адаптивного иммунитета. При этом активизируется система комплемента, нарушается взаимосвязь между отдельными субпопуляциями Т-лимфоцитов и возрастает содержание провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящих к развитию так называемого «цитокинового шторма». Одновременно у этих больных возникает гиперкоагуляция, сопровождаемая повышением экспрессии тканевого фактора и фактора фон Виллебранда на эндотелии кровеносных сосудов, усилением агрегации тромбоцитов, а также увеличением D-димера и продуктов деградации фибриногена/фибрина. Это сопровождается развитием микроангиопатии, иммунотромбоза, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и полиорганной недостаточностью. Под воздействием вируса и развившихся сдвигов в иммунитете и гемостазе возникают осложнения со стороны органов дыхания (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром), сердечно-сосудистой системы (вплоть до острой сердечной недостаточности и инфаркта миокарда), желудочно-кишечного тракта, печени, почек и центральной нервной системы (вплоть до энцефалита и инсульта). Для коррекции указанных нарушений, наряду с общепринятой терапией, рекомендуется у людей, находящихся в группе риска возникновения тяжелого течения заболевания и осложнений, уже с первых дней поступления в стационар использовать пептидный иммунокорректор тималин, антикоагулянт гепарин и антиагреганты. Поиск статей для обзора осуществлялся в базе данных PubMed на английском и русском языках. В обзор вошли статьи, опубликованные в период с 2000 по 2020 гг.*

**Ключевые слова:** обзор; COVID-19; иммунитет; гемостаз; тромбоз; полиорганная недостаточность; пневмония; острый респираторный дистресс-синдром; осложнения; тималин; пептиды; гепарин.

**Для цитирования:** Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):256–265. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265>

**Для корреспонденции:** Кузник Борис Ильич — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры нормальной физиологии; e-mail: [bi\\_kuznik@mail.ru](mailto:bi_kuznik@mail.ru)

Khavinson V.Kh.<sup>1,2</sup>, Kuznik B.I.<sup>3,4</sup>

## COMPLICATIONS IN COVID-19 PATIENTS. SUGGESTED MECHANISMS OF CORRECTION

<sup>1</sup> St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup> Pavlov Institute of Physiology RAS, 199034, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup> Chita State Medical Academy, 672000, Chita, Russia<sup>4</sup> Innovative Clinic of the Health Academy, 672000, Chita, Russia

*The review evidences the imbalance in innate and adaptive immunity in severely ill patients with COVID-19. In this case, the complement system is activated, the relationship between individual subpopulations of T-lymphocytes is disrupted, and the content of pro-inflammatory cytokines and chemokines increases, thus leading to the development of the so-called «cytokine storm». At the same time, there occurs a hypercoagulation, accompanied by an increase in the expression of tissue and von Willebrand factors on the blood vessel endothelium, increased platelet aggregation, and an increase in the D-dimer and fibrinogen/fibrin degradation products. These processes are concomitant with the development of microangiopathy, immunothrombosis, disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure. Under the influence of the virus and the developed immunity and hemostasis shifts, complications in the following systems and organs may occur: respiratory system (pneumonia, acute respiratory distress syndrome), cardiovascular system (up to an acute heart failure and myocardial infarction), the gastro-intestinal tract, liver, kidneys and central nervous system (up to encephalitis and stroke). Therefore, peptide immunity modulator Thymalin, anticoagulant Heparin and anti-platelet agents are recommended to supplement conventional therapy in high-risk patients from the first day of their hospitalization in order to correct above disorders. The search of papers for this review has been made through PubMed in the English and Russian languages. The review includes papers published in the period of 2000–2020.*

**Keywords:** review; COVID-19; immunity; hemostasis; thrombosis; multiple organ failure; pneumonia; acute respiratory distress syndrome; complications; thymalin; peptides; heparin.

**For citation:** Khavinson V.Kh., Kuznik B.I. Complications in COVID-19 patients. Suggested mechanisms of correction. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):256–265. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265>

**For correspondence:** Kuznik Boris Ilyich — MD, PhD, DSc, prof., professor of the Department of Normal Physiology; e-mail: [bi\\_kuznik@mail.ru](mailto:bi_kuznik@mail.ru)

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

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

### Information about authors

Хавинсон В.Х., ORCID: 0000-0001-7547-7725

Кузник Б.И., ORCID: 0000-0002-2502-9411

Первые случаи заболевания людей новой коронавирусной инфекцией, получившей наименование «Corona Virus Disease 2019» (COVID-19), появились в конце 2019 — начале 2020 г. в городе Ухань (Китай). К моменту написания данного обзора во всем мире зарегистрировано более 6 млн заболевших и более 400 тыс. умерших. За это время появилось большое количество статей с описанием диагностики, патогенеза, клиники и терапии этого заболевания. Установлено, что коронавирус SARS-CoV-2 внедряется в организм хозяина через ангиотензин I-превращающий фермент 2 (ACE-2), являющийся для него рецептором, и затем проникает в клетки человека. ACE-2 экспрессируется в альвеолах 2-го типа (AT2) легких, холангиоцитах печени, клетках ободочной кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках подвздошной и прямой кишки, эпителиальных клетках желудка и проксимальных канальцах почек [1, 2]. Кроме того, входными воротами для SARS-CoV-2 является молекула CD147, экспрессируемая на эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках, фибробластах, эритроцитах, тромбоцитах, гиппокампе, миндалинах, сердце, коже, в синовиальной суставной ткани, в моноцитах и Т-лимфоцитах [3].

Установлено, что COVID-19 протекает менее тяжело и реже заканчивается летальным исходом, чем SARS, но он более заразен, поражает чаще людей пожилого возраста, чем молодых, и больше мужчин, чем женщин [4]. В то же время, благодаря довольно широкой экспрессии молекул ACE-2 и CD147, COVID-19 способен поражать практически все органы и системы человека.

#### **Дисбаланс в деятельности иммунитета и системы гемостаза — основная причина развития осложнений при COVID-19**

Обнаружено, что у больных COVID-19 возникает дисбаланс врожденного и приобретенного иммунного ответа, в результате чего происходит медленный клиренс вируса при одновременной гиперстимуляции макрофагов и нейтрофилов. Эти сдвиги приводят к активации пути интерферона (IFN) 1-го типа, играющего основную роль в ослаблении вируса и сбалансировании иммунного ответа [5]. В начале заболевания у больных COVID-19 намечается усиление активации системы комплемента [6]. В то же время у больных с тяжелым течением COVID-19 наблюдается гиперактивация системы комплемента по альтернативному и лектиновому путям. Одновременно у таких больных выявляется интенсивное внутрисосудистое свертывание крови, о чем свидетельствует отложение фибрина в микроциркуляторном русле и высокая концентрация D-димера в крови. Отмечается, что больные, инфицированные SARS-CoV-2 и находящиеся в критическом состоянии, страдают генерализованной тромботической микрососудистой ангиопатией (ТМА), опосредованной интенсивной активацией комплемента [7].

Повреждение ткани, вызванное вирусом SARS-CoV-2, может сопровождаться чрезмерной выработкой

провоспалительных цитокинов и привлечением провоспалительных макрофагов и гранулоцитов в очаг повреждения. Это приводит к «цитокиновому шторму» (CS), что сопровождается дальнейшим повреждением тканей [8]. В конечном итоге CS при COVID-19 может привести к вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу, гипертрофическому процессу, пневмонии, полиорганной недостаточности и высокой летальности [9].

У больных COVID-19 обнаружено в крови повышение концентрации прокальцитонина, CRP, D-димера и ферритина [10]. У пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, что свидетельствует о тяжести состояния, по сравнению со здоровыми людьми отмечен в крови очень высокий уровень интерлейкинов (IL) IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF, VEGF, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , PDGF, MIP-1 $\beta$ , тогда как содержание RANTES, IL-5, IL-12, IL-15 не изменено [11]. Следует отметить, что особенно важным маркером тяжести заболевания COVID-19 среди цитокинов является резкое (пиковое) увеличение концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$ . Однако в развитии CS нельзя недоучитывать интенсивность секреции макрофагами IL-1 $\beta$ , поскольку этот интерлейкин дополнительно индуцирует экспрессию других провоспалительных цитокинов, и в частности TNF- $\alpha$  и IL-6 [6, 12]. Вместе с тем показано, что повреждение легких SARS-CoV-2 тесно связано не только с концентрацией IL-1 $\alpha$  и TNF- $\alpha$ , но и с избыточной секрецией IL-1Ra, IL-2, IL-7, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$ , IP-10, G-CSF [13].

Вирусная инфекция и репликация в эпителиальных клетках дыхательных путей SARS-CoV-2 может привести к развитию интенсивного пироптоза с повреждением сосудов. Пироптоз — высоко воспалительная форма запрограммированной гибели клеток, служащая триггером для последующего воспалительного ответа. В результате пироптоза возникает волна локального воспаления, инициирующая повышенную секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IFN- $\gamma$ , MCP-1, IP-10) в кровь [14]. Секреция таких цитокинов и хемокинов привлекает иммунные клетки, в частности моноциты и Т-лимфоциты, но не нейтрофилы, из крови в инфицированный очаг. Вместе с тем неограниченная инфильтрация воспалительных клеток сама по себе в дополнение к прямому повреждению, вызванному вирусом, может опосредовать дополнительную деструкцию легких через усиленную секрецию протеаз и активных форм кислорода. Это приводит к диффузному повреждению альвеол, включая десквамацию альвеолярных клеток, образование гиалиновой мембраны и отек легких, в результате чего они становятся более уязвимыми для вторичных инфекций [6, 15]. В то же время пневмонии при COVID-19 отличаются своеобразием, так как сопровождаются тяжелейшим фиброзом легочной ткани, но отсутствием внутриальвеолярной экссудации, являющейся обя-

зательным признаком пневмоний любой этиологии. Следует также отметить, что CS сопровождается чрезмерно сильное воспаление, приводящее к критическим состояниям, таким как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), микроангиопатия и полиорганная недостаточность [16]. Возникает предположение, что все эти осложнения в значительной степени обусловлены наличием интенсивного внутрисосудистого свертывания крови, вплоть до развития артериального тромбоза [17].

Показано, что у больных COVID-19 одновременно с дисрегуляцией в системе врожденного и адаптивного иммунитета и развитием воспаления наблюдается значительное усиление процесса свертывания крови. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, главным образом IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , способствует экспрессии на эндотелии, моноцитах и макрофагах тканевого фактора (TF), являющегося триггером процесса коагуляции. Одновременно из эндотелия высвобождается фактор фон Виллебранда (vWF), приводящий к адгезии и агрегации тромбоцитов. Под воздействием провоспалительных цитокинов в крови уменьшается содержание эндогенных антикоагулянтов, таких как ингибитор внешнего пути тканевого фактора (TFPI), антитромбина III (А-III) и активированного протеина С, что и является основной причиной развития гиперкоагуляции и тромбоза [18, 19].

P. Liu и соавт. [5] указывают, что постоянная иммунная активация у предрасположенных к осложнениям пациентов, в частности у людей пожилого возраста, а также у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, может привести к гемофагоцитозному синдрому с неконтролируемым CS, полиорганной недостаточности и смерти. Воспаление в сосудистой системе сопровождается усилением внутрисосудистого свертывания крови и может привести к диффузной ТМА с тромбозом. Воспаление в миокарде приводит к миокардиту, сердечной недостаточности, аритмии, острому коронарному синдрому, быстрому ухудшению состояния и внезапной смерти.

Установлено, что тяжелые случаи COVID-19 часто характеризуются гипертоспалением, дисбалансом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ТМА. По-видимому, повышение концентрации D-димера может отражать вызванное COVID-19 воспаление легких с локальной активацией тромбоцитов и свертыванием крови, сопровождающимся относительным гипофибринолизом, захватывающим впоследствии системное кровообращение. Повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и билирубина, связанное с понижением уровня гемоглобина у пациентов с тяжелым и смертельным исходом COVID-19 в сочетании с клинической картиной, свидетельствует о наличии гипертоспалительного процесса, приводящего к ТМА-феномену. При прогрессирующем гипертоспалении системная микроангиопатия может привести к синдрому полиорганной дисфункции, включающему кардиомио-

патию, острую почечную и печеночную недостаточность, брыжеечную ишемию и инсульты.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что сдвиги в иммунитете и системе гемостаза развиваются параллельно и в конечном итоге приводят к воспалению сосудистой стенки и массивному внутрисосудистому свертыванию крови, что, наряду с непосредственным действием вируса на клетки различных органов, лежит в основе развития ОРДС, коронавирусной пневмонии, ТМА и полиорганной недостаточности.

### Осложнения у больных COVID-19

SARS-CoV-2, являясь высокоинфекционным возбудителем, способен привести к тяжелым сопутствующим заболеваниям, особенно к пневмонии и ОРДС, а также к поражениям сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы (ЦНС) и других органов и систем человека.

**Поражения органов дыхания.** Показано, что в тяжелых случаях у больных COVID-19 в основном поражаются легкие, вызывая интерстициальный пневмонит, ОРДС и полиорганную недостаточность [13, 16, 17]. X. Li и X. Ma [20] отмечают, что основной причиной пневмонии и ОРДС является повреждение альвеолярных эпителиальных клеток, тогда как эндотелиальные клетки мало изменяются, в результате чего практически отсутствовала внутриальвеолярная экссудация, являющаяся обязательным признаком пневмонии любой этиологии. При этом основным симптомом ОРДС при COVID-19 является сухой кашель, тогда как секреция мокроты бывает чрезвычайно скудной.

При COVID-19 отмечался низкий индекс оксигенации, что указывает на тяжелую дыхательную недостаточность. Результаты визуализации грудной клетки выявляли поражение обоих легких. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки обычно выявляются многоочаговые двусторонние пятнистые тени и/или помутнения типа матового стекла. У некоторых пациентов ОРДС наблюдалась смешанная картина помутнения и уплотнения типа матового стекла [21]. Результаты КТ показали диффузное и тяжелое повреждение легких. Состояние таких пациентов может быстро ухудшаться и должно тщательно контролироваться, так как способно закончиться полиорганной недостаточностью и летальным исходом [20].

N. Tang и соавт. [22] изучили состояние системы гемостаза у пациентов с тяжелыми формами коронавирусной пневмонии. У умирающих пациентов обнаружены высокие показатели D-димера и продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), удлинение протромбинового времени (ПВ) и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ). Во время пребывания в стационаре 71,4% умерших и 0,6% выживших соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). У умерших, по сравнению с выздоровевшими, чаще возникали осложнения, такие как ОРДС, острое

повреждение сердца и почек, шок и/или ДВС-синдром [23]. Установлено, что летальность в группах пациентов с высоким уровнем D-димера (в 6 раз выше нормы) была ниже среди больных, получавших терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ). Авторы статьи отмечают, что при развитии пневмонии и ОРДС необходимо применение НМГ [24].

Не подлежит сомнению, что во многом дыхательная недостаточность и резкое снижение оксигенации обусловлены генерализованной ТМА и тромбозом. В настоящее время ясно, что в сложившейся ситуации необходимо применять нефракционированный гепарин или НМГ [22, 24–26].

**Поражения сердечно-сосудистой системы.** Обнаружено, что смертность при COVID-19 во многом зависит от наличия сопутствующих заболеваний, в частности от поражений сердечно-сосудистой системы (ССС). Повышенные показатели летальности в проведенном анализе 44 672 подтвержденных случаев COVID-19 из Уханя (Китай) были отмечены у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (10,5%), диабетом (7,3%) и гипертонией (6,0%). Приведенные данные значительно выше, чем общий показатель летальности, составивший 2,3% [27]. Метаанализ, охватывающий 44 672 пациента, представленный CDC Китая, показал, что сердечно-сосудистые заболевания были зарегистрированы в 4,2% от общей популяции и 22,7% из числа тех, кто умер [28]. Между тем установлено, что SARS-CoV-2 соединяется с ACE-2 не только в пневмоцитах 2-го типа, но и в макрофагах, периваскулярных перицитах и кардиомиоцитах. Это может привести к повреждению миокарда, эндотелиальной и микрососудистой дисфункции, нестабильности бляшек и инфаркту миокарда (ИМ). К наиболее распространенным осложнениям со стороны СССР относятся аритмия (мерцательная аритмия, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) и повреждение сердца (молниеносный миокардит, сердечная недостаточность, эмболия легочной артерии и ДВС-синдром) [29]. При этом SARS-CoV-2 закрепляется на трансмембранном ACE-2 для проникновения в клетки хозяина, включая пневмоциты 2-го типа, макрофаги, эндотелиальные клетки, перициты и миоциты сердца. В частности, инфекция эндотелиальных клеток или перицитов может привести к тяжелой микрососудистой и макрососудистой дисфункции. Кроме того, в сочетании с иммунной избыточной реактивностью SARS-CoV-2 может потенциально дестабилизировать атеросклеротические бляшки и привести к развитию острого коронарного синдрома. В то же время гиперактивация иммунных клеток приводит к CS, способствующему проникновению активированных Т-лимфоцитов и макрофагов в инфицированный миокард, что сопровождается развитием молниеносного миокардита. Этот процесс может быть дополнительно усилен CS. Точно так же вирусная инвазия может вызвать повреждение миоцитов сердца, приводящее к дисфункции миокарда и способствующее раз-

витию аритмии. Ранняя оценка и постоянный мониторинг сердечного повреждения (сердечные тропонины Т и I и мозговой натрийуретический гормон NT-proBNP) и коагуляции (D-димер) после госпитализации могут выявить пациентов с сердечным повреждением и предсказать развитие сердечно-сосудистых осложнений [30].

ССС часто вовлекается в патологический процесс уже на ранних стадиях COVID-19, что отражается в усиленной секреции высокочувствительных тропониновых и натрийуретических пептидов, которые наряду с провоспалительными цитокинами свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Воспаление в сосудистой системе, сопровождаемое усилением внутрисосудистого свертывания крови, может привести к диффузной ТМА и тромбозам. Воспаление в миокарде приводит к миокардиту, сердечной недостаточности, аритмии, острому коронарному синдрому, быстрому ухудшению состояния и внезапной смерти [5].

Одним из наиболее частых осложнений COVID-19 является миокардит. Описаны случаи молниеносного миокардита с обнаружением при вскрытии в тканях миокарда воспалительного мононуклеарного инфильтрата [31]. Являясь основной причиной смерти среди умерших пациентов COVID-19, миокардит и связанная с ним недостаточность кровообращения достигает 7%, тогда как в качестве дополнительной причины смерти миокардит составляет 33% [29, 31].

Среди осложнений COVID-19 аритмия среди серьезных осложнений занимает второе место после ОРДС, достигая 44% от числа пациентов, которые были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии [32]. Следует отметить, что миокардит появляется у пациентов с COVID-19 спустя длительный период (до 10–15 дней) после появления первых симптомов заболевания. Задержка воспаления миокарда согласуется с тем, что CS запускает субклинический аутоиммунный миокардит. В свою очередь повреждение миокарда и/или молекулярная мимикрия инициирует аутоиммунную реакцию *de novo* [30].

В связи с тем, что перициты во время инфицирования SARS-CoV-2 особенно интенсивно экспрессируют ACE-2 в сердце, возможно возникновение локального микрососудистого воспаления, ведущего к тяжелой микрососудистой дисфункции и способствующего ИМ [33].

**Поражения желудочно-кишечного тракта.** Тяжелые осложнения у больных COVID-19 могут возникнуть со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). М. Schmulson и соавт. [34], проанализировав результаты 15 исследований, включающих 2800 пациентов, пришли к выводу, что наличие симптомов поражения ЖКТ варьировало от 3,0 до 39,6% и включало диарею (7,5%), боль в носу (4,5%), анорексию (4,4%), рвоту (1,3%), боли в животе (0,5%) и отрыжку/рефлюкс (0,3%). Эти симптомы могут быть первым проявлением COVID-19 и возникать до появления лихорадки и респираторных нарушений. X. Jin и соавт. [35], обследовав 651 больного COVID-19, у 74 (11,4%) выявили

симптомы поражения ЖКТ: тошноту, рвоту, диарею, боли в эпигастральной области и другие. У больных с патологией ЖКТ по сравнению с теми, у кого нарушения деятельности ЖКТ отсутствуют, часто выявляются более высокие повышение температуры, наличие слабости, миалгия или усталость, кашель, образование мокроты и головные боли. W. Smyk и соавт. [36] указывают, что желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, рвота, тошнота или боли в животе, часто встречающиеся у пациентов с COVID-19, могут предшествовать респираторному проявлению инфекции SARS-CoV-2. Все это может привести к задержке постановки диагноза и некорректному ведению инфицированных пациентов. У больных COVID-19 нуклеиновая кислота SARS-CoV-2 нередко может быть обнаружена в фекалиях инфицированных пациентов. Установлено, что положительная реакция на SARS-CoV-2 в ректальных мазках способна сохраняться в течение более длительного периода времени, чем в мазках из носоглотки.

**Поражения печени.** H. Cheng и соавт. [37] указывают, что COVID-19 часто ассоциируется с различной степенью нарушения функции печени, особенно с повышенной концентрацией трансаминаз, обычно носящей преходящий характер. Повреждение печени может быть вызвано прямым патогенным воздействием вируса, системным воспалением или токсичностью от часто используемых препаратов. В то же время у пациентов с циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой, неалкогольным жировым поражением печени, аутоиммунными заболеваниями, трансплантацией печени существует более высокий риск развития тяжелого течения COVID-19. L. Xu и соавт. [38], обобщив сведения, имеющиеся в литературе, указывают, что при COVID-19 частота нарушений функции печени варьирует от 14,8 до 53%, о чем свидетельствует повышение концентрации АЛТ и АСТ, сопровождаемое незначительным увеличением уровня билирубина. В тяжелых случаях заболевания содержание альбумина снижается. Доля развивающихся нарушений функции печени у пациентов с тяжелой COVID-19 была значительно выше, чем при легком течении заболевания. В случаях смерти от COVID-19 частота поражений печени может достигать 78%. Авторы статьи указывают, что экспрессия ACE-2 в клетках желчных протоков (ЖП) значительно выше, чем в гепатоцитах и эпителиальных клетках. В то же время клетки ЖП играют существенную роль в регенерации печени и иммунном ответе. Предполагается, что нарушение функции печени у пациентов с COVID-19 может быть связано с повреждением вирусной инфекцией клеток ЖП. Следует отметить, что посмертные биопсии у пациентов со смертельным исходом COVID-19 выявили умеренный микрососудистый стеатоз и незначительное нарушение лобулярной и портальной активности.

**Поражения мочеполовой системы.** Установлено, что ACE-2 высоко экспрессируется в клетках почечных канальцев, мезенхимальных клетках, клетках семен-

ников и семявыносящего протока. Содержание мРНК и белка ACE-2 выше в яичках, чем в любом другом органе. Предполагается, что SARS-CoV-2 связывается с ACE-2, воздействуя на почки и яички, и впоследствии вызывает их дисфункцию [39]. Y. Zhang и соавт. [40], основываясь на данных литературы, указывают, что среди пациентов с ОРВИ доля больных с острой почечной недостаточностью была низкой, но уровень смертности был более 90%. В качестве контроля исследователи провели клиническое исследование у 59 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 для оценки функции почек. При этом у 2 пациентов болезнь протекала тяжело и в 3 случаях наступила смерть. Результаты исследований показали, что 19% пациентов имели в сыворотке повышенный уровень креатинина, 27% — высокое содержание азота мочевины, а 63% — белок в моче (+ до ++). КТ почек была аномальной у всех пациентов. Кроме того, в трех отдельных клинических исследованиях у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 выявлено, что, помимо тяжелой дыхательной дисфункции, от 3 до 10% больных имели почечную патологию, а у 7% обнаружена острая почечная недостаточность. При этом у пациентов с SARS-CoV-2 была выделена из образцов мочи вирусная нуклеиновая кислота. Полученные данные свидетельствуют о том, что частота возникновения почечной дисфункции после инфекции SARS-CoV-2 довольно высока. У больных COVID-19 также может быть поражен мочевой пузырь и яички. По мнению авторов исследования, «...клиницисты должны оценить риск поражения яичек у более молодых пациентов во время стационарного лечения и последующего наблюдения и обеспечить оперативную профилактику и терапию потенциальных репродуктивных повреждений, связанных с SARS-CoV-2».

**Поражения ЦНС.** Часто у больных COVID-19 возникают осложнения со стороны ЦНС. Установлено, что SARS-CoV-2 способен проникать через гематоэнцефалический барьер. При этом SARS-CoV-2 попадает в органоиды человеческого мозга в течение нескольких дней после заражения. Обнаружено, что SARS-CoV-2 предпочтительно поражает сому корковых нейронов. Воздействие SARS-CoV-2, распространяющееся от аксонов до сомы, сопровождается гиперфосфорилированием и гибелью нейронов. SARS-CoV-2 специфически локализуется вместе с Тау-протеином, фосфорилированным по Threonine-231 в соме, что указывает на эффекты, подобные нейродегенерации [41]. Установлено, что первичные глиальные клетки после инфицирования SARS-CoV-2 секретируют провоспалительные цитокины IL-6, IL-12, IL-15 и TNF- $\alpha$ . В то же время активация иммунных клеток в мозге вызывает хроническое воспаление, повреждение мозга, сопровождаемое увеличением концентрации провоспалительных цитокинов [42]. Приблизительно у 40% пациентов с COVID-19 возникали головная боль, нарушение сознания и другие симптомы дисфункции головного мозга; у части больных появлялись судороги или цереброваскулярные на-

рушения [43]. С. Werner и соавт. [44] указывают, что патологические проявления со стороны ЦНС варьируют от неопределенных нефокальных жалоб до тяжелых неврологических нарушений, связанных с энцефалитом. Вскрытие умерших пациентов с COVID-19 выявило наличие у них отека мозга, что подтверждает инфекционную токсическую энцефалопатию [45]. Тщательный анализ показал, что у больных COVID-19 в 36,4% случаев были неврологические симптомы. Чрезвычайно важно отметить, что поражение ЦНС чаще всего связано с неблагоприятным прогнозом и ухудшением состояния больных COVID-19. Более того, профилактика и лечение больных с симптомами поражения ЦНС имеют решающее значение для выздоровления пациентов с данной патологией [46].

Описаны случаи тяжелого кератоконъюнктивита, продолжающегося довольно длительное время, но это осложнение встречается относительно редко [47].

### **Возможная роль тималина в лечении и предупреждении осложнений у больных COVID-19**

В связи с тем что тяжелая картина заболевания COVID-19 разворачивается на фоне CS, ряд авторов [48–50] рекомендуют для лечения и предупреждения осложнений, таких как пневмония, ОРДС и другие, применять блокаторы рецептора IL-6R (тоцилизумаб) или синтеза IL-6 (азитромицин и доксициклин) и других провоспалительных цитокинов. Одновременно предлагается использовать препараты, обладающие активирующим или супрессирующим действием на иммунную систему больного. Так, Y. Jamilloux и соавт. [51] указывают, что терапия COVID-19 должна проводиться своевременно в зависимости от состояния иммунной системы; то есть противовирусные препараты и иммуностимуляторы следует применять сразу после появления симптомов заболевания, тогда как иммунодепрессанты необходимо вводить в начале CS. Такая терапия прежде всего рассчитывается на подавление CS, блокаду воздействия IL-6 и TNF.

Следует полагать, что для терапии больных COVID-19 может быть использован лекарственный пептидный иммунокорректирующий препарат тималин, который представляет комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа [52]. Тималин — первый лекарственный препарат из группы пептидных биорегуляторов (Рег. № 82/1108/8; приказ МЗ СССР № 1108 от 10.11.1982 г. о разрешении медицинского применения препарата). Основными свойствами тималина является его способность воздействовать на состояние врожденного и адаптивного иммунитета [53, 54]. У больных с вторичными иммунодефицитами тималин нормализует содержание CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и восстанавливает коэффициент дифференцировки иммунокомпетентных клеток CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> [54, 55]. Кроме того, даже в самых тяжелых случаях заболеваний тималин предотвращал развитие CS, уменьшая концентрацию провоспалительных цитокинов: IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-

8, TNF- $\alpha$  и других. Тималин также при развитии гиперкоагуляционного синдрома в эксперименте и клинике снижал интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и тем самым предупреждал развитие ДВС-синдрома [54–56].

Тималин с успехом был применен в комплексном лечении различных инфекционных заболеваний — гепатита А и В, рожи, менингококцемии, брюшного тифа и других. Хорошие результаты были получены при использовании тималина при кавернозном туберкулезе легких, гриппе, ОРЗ, пневмониях различной этиологии как у взрослых, так и у детей. При этом в значительной степени нормализовались показатели клеточного и гуморального иммунитета, в том числе уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также снижалась интенсивность внутрисосудистого свертывания крови [54, 55]. Следует подчеркнуть, что при тяжелых поражениях органов дыхания, а также практически при всех бактериальных и вирусных инфекциях развиваются вторичные иммунодефициты, что является показанием для применения иммунокорректирующих препаратов [54, 56, 57].

Установлено, что при различных заболеваниях снижение уровня провоспалительных цитокинов наблюдалось на 5–7-й день после применения тималина [54, 56], то есть тогда, когда у больных COVID-19 развивался CS. Именно поэтому рекомендуется больным с явной угрозой возникновения тяжелых осложнений начать применять тималин в день поступления. Общий анализ крови может служить прогностическим фактором развития тяжелых осложнений у больных. Если у пациентов имеется тромбоцитопения, лейкопения, нейтрофилия, лимфопения, увеличение отношения нейтрофилов/лимфоцитов, то это, по нашему мнению, является показанием для применения тималина. Как показывает опыт нашего большого врачебного коллектива, основанный на лечении тималином более 10 тыс. больных с различной патологией, препарат следует вводить по 10 мг внутримышечно однократно в день в течение 5–10 дней. В первый день при поступлении больных в стационар дозу препарата можно удвоить. Необходимо отметить, что у тяжелых больных и тем более находящихся в реанимации тималин следует применять с осторожностью, как и другие препараты. Важно подчеркнуть, что при введении тималина, а также при проведении повторных курсов препарата никаких побочных эффектов не наблюдалось.

Разумеется, для предупреждения развития ТМА или имунотромбоза введения одного только тималина может оказаться недостаточным. Поэтому у пациентов с угрозой возникновения пневмонии, ОРДС и тем более полиорганной недостаточности необходимо дополнительно, с первого дня поступления в стационар, вводить нефракционированный гепарин или НМГ. Наш опыт комплексного применения препаратов показал, что наилучшие результаты при заболеваниях, сопровождаемых иммунодефицитным состоянием и гипер-

коагуляцией, наблюдаются в том случае, если тималин и гепарин сочетаются с малыми дозами (не более 100 мг на прием) дезагрегантов [54]. В связи с этим рекомендуется указанной категории больных COVID-19 с первых дней поступления в стационар дополнительно принимать кардиомагнил, аспирин и другие дезагреганты.

Следует полагать, что профилактическое применение пептидного иммунокорректора тималина, антикоагулянтов (нефракционированный гепарин или НМГ) и дезагрегантов приведет к снижению частоты осложнений и летальных исходов, а также сократит сроки пребывания больных в стационаре.

### Заключение

Возникшая в Китае эпидемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) и охватившая практически все континенты и страны, несет серьезную угрозу не только здоровью населения, но и экономике, а также социуму нашей планеты. Трудно предположить, как отразится в дальнейшем прокатившаяся волна пандемии на здоровье населения и будущем потомстве.

Установлено, что COVID-19 представляет большую проблему для здоровья и жизни людей пожилого и старческого возраста, а также молодых людей, подростков и детей с отягощенным анамнезом: с наличием хронических заболеваний, сахарного диабета, сердечной, печеночной или почечной недостаточности и другими патологиями. У больных COVID-19 обнаружен дисбаланс врожденного и приобретенного иммунного ответа. Повреждение ткани, вызванное вирусом SARS-CoV-2, может сопровождаться чрезмерной выработкой провоспалительных цитокинов. У пациентов с тяжелым течением заболевания, и особенно при наличии осложнений, выявлен очень высокий уровень IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF, VEGF, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , PDGF и MIP-1 $\beta$ , то есть возникает так называемый «цитокиновый шторм», сопровождаемый дальнейшим повреждением тканей. Нередко CS при COVID-19 в конечном итоге приводит к гипертрофическому процессу, пневмонии, полиорганной недостаточности, заканчивающихся летальным исходом. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19 способствует экспрессии на эндотелии, моноцитах и макрофагах TF. Из эндотелия высвобождается vWF, усиливающий адгезию и агрегацию тромбоцитов. В крови уменьшается содержание эндогенных антикоагулянтов, таких как ингибитор внешнего пути тканевого фактора, антитромбин III и активированный протеин C, что и является основной причиной развития гиперкоагуляции и тромбоза, а также полиорганной недостаточности.

Существенные сдвиги во врожденном и адаптивном иммунитете, а также системе гемостаза являются важнейшими причинами возникновения у больных COVID-19 тяжелых осложнений, приводящих нередко к летальному исходу. Наиболее часто у больных с COVID-19 поражаются легкие. При этом развивается

пневмония и возникает ОРДС и в конечном итоге может появиться полиорганная недостаточность. При КТ грудной клетки обычно выявляются многоочаговые двусторонние пятнистые тени и/или помутнения типа матового стекла. У пациентов с тяжелыми формами коронавирусной пневмонии обнаружены высокие показатели D-димера и ПДФ, что свидетельствует о развитии МАП, тромбоза и ДВС. К распространенным осложнениям со стороны ССС относятся аритмия и повреждение сердца. Наличие симптомов поражения ЖКТ варьирует, по разным данным, от 3,0 до 39,6% и включает диарею, анорексию, рвоту, боли в животе и отрыжку/рефлюкс. Эти симптомы могут быть первым проявлением COVID-19 и возникать до появления лихорадки и респираторных нарушений. Нередки у больных COVID-19 проявления печеночной и почечной недостаточности, а также поражения мочевого пузыря. Довольно часто у больных COVID-19 возникают осложнения со стороны ЦНС. Обнаружено, что SARS-CoV-2 предпочтительно поражает соматические нейроны, приводя к их гибели. Нарушения со стороны ЦНС варьируют от неопределенных нефокальных жалоб до тяжелых неврологических нарушений, связанных с энцефалитом. Поражение ЦНС у больных COVID-19 чаще всего предполагает неблагоприятный прогноз заболевания.

Учитывая возможность появления у больных COVID-19 «цитокинового шторма» и выраженной гиперкоагуляции, вплоть до возникновения МАП, тромбозов и ДВС, считаем необходимым для терапии и предупреждения развития тяжелых осложнений у людей пожилого и старческого возраста, а также у молодых пациентов с отягощенным анамнезом, применение иммунокорректора тималина. Многолетними исследованиями нашего коллектива показано, что при заболеваниях органов дыхания, ССС, ЦНС, печени, почек, инфекционной патологии применение курса тималина к 5–7-му дню приводит к резкому снижению уровня провоспалительных цитокинов и значительно уменьшению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови. Одновременно с введением тималина полагаем необходимым у категории больных с отягощенным анамнезом, независимо от их состояния, с первых дней поступления в стационар для предотвращения развития тромбозов, ДВС и полиорганной недостаточности вводить нефракционированный гепарин или НМГ, а также дезагреганты. Считаем целесообразным включить эти препараты в арсенал используемых средств, направленных на лечение больных COVID-19.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;526(1):135–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.

2. Ortega J.T., Serrano M.L., Pujol F.H., Rangel H.R. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis. *EXCLI J.* 2020;19:410–7. DOI: 10.17179/excli2020-1167.
3. Wang K., Chen W., Zhou Y-S., Lian J-Q., Zhang Z., Du P. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Bio. Rxiv.* The preprint server for biology. 2020;03.14.988345. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
4. Yu F., Du L., Ojcius D.M., Pan C., Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes. Infect.* 2020;22(2):74–9. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
5. Liu P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020. PMID: 32293910. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
6. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Yu. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Published online 2020; Mar 12. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
7. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* 2020;S1931–5244(20)30070-0. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
8. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(6):102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
9. Mehta P., McAuley D., Brown M., Sanchez E., Tattersall R., Manson J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
10. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020;e200994. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
11. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Yu. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020.10.1002/jmv.25770. DOI: 10.1002/jmv.25770.
12. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020;214:108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393.
13. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *Med. Rxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>.
14. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
15. Neurath M.F. Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut.* 2020;69:1335–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321269.
16. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., Jammal T. et al. Should We Stimulate or Suppress Immune Responses in COVID-19? Cytokine and Anti-Cytokine Interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(7):102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
17. Gomez-Arbelaiz D., Ibarra-Sanchez G., Garcia-Gutierrez A., Comanges-Yeboles A., Ansuategui-Vicente M., Gonzalez-Fajardo J.A. COVID-19-related aortic thrombosis: a report of four cases. *Ann. Vasc. Surg.* 2020. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.05.031.
18. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., Henderson I.R., Watson S.P., Cunningham A.F. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front. Immunol.* 2019;10:2569. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02569.
19. Henry B.M., Vikse J., Benoit S., Favalaro E.J., Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020;507:167–73. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
20. Li X., Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it «typical» ARDS? Version 2. *Crit. Care.* 2020;24(1):198. DOI: 10.1186/s13054-020-02911-9.
21. Chung M., Bernheim A., Mei X., Zhang N., Huang M., Zeng X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202–7. DOI: 10.1148/radiol.2020200230.
22. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z.J. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Thromb. Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.14817.
23. Deng Y., Liu W., Liu K., Fang Y.Y., Shang J., Zhou L. et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin. Med. J.* 2020;20(Supl.):32209890. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824.
24. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(4):844–7.
25. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1020–22. DOI: 10.1111/jth.14821.
26. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020;9(1):727–32. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
27. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
28. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 2020;41(2):145–51. DOI: 10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003.
29. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(18):2352–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
30. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marello-Berg F.M. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020;106. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
31. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
32. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020;133(9):1025–31. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
33. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(6):1097–100. doi.org/10.1093/cvr/cvaa078.
34. Schmulson M., Dávalos M.F., Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2020;S0375–0906(20)30044-6. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.04.001.
35. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
36. Smyk W., Janik M.K., Portincasa P., Milkiewicz P., Lammert F., Krawczyk M. COVID-19: focus on the lungs but do not forget the gastrointestinal tract. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;e13276. DOI: 10.1111/eci.13276.
37. Cheng H., Wang Y., Wang G.Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25785.
38. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X.L. Liver injury during highly pathogenic/human coronavirus infections. *Liv. Int.* 2020;40:998–1004. DOI: 10.1111/liv.14435.
39. Fan C., Li K., Ding Y., Lu W.L., Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. *Med. Rxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>.
40. Zhang Y., Geng X., Tan Y., Li Q., Xu C., Xu J. et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory

- system. *Biomed. Pharmacother.* 2020;127:110195. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110195.
41. Ramani A., Müller L., Ostermann P., Gabriel E., Abida-Islam P., Aruljothi M. et al. SARS-CoV-2 targets cortical neurons of 3D human brain organoids and shows neurodegeneration-like effects. *Bio.Rxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.106575>.
  42. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain. Behav. Immun.* 2020:S0889–1591(20)30357-3. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
  43. Mao L., Wang M.D., Chen S.H., He Q.W., Chang J., Hong C.D. et al., Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *Med. Rxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>.
  44. Werner C., Scullen T., Mathkour M., Zeoli T., Beighley A., Kilgore M. et al. Impact of Coronavirus Disease of 2019: Practical Considerations for the Neuroscience Community. *World Neurosurg.* 2020;139:344–354. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.04.222.
  45. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:420–22. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
  46. Li H., Xue Q., Xu X. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotox Res.* 2020;38(1):1–7. DOI: 10.1007/s12640-020-00219-8. Epub 2020 May 13.
  47. Siedlecki J., Brantl V., Schworm B., Mayer W.J., Gerhardt M., Michalakakis S. et al. COVID-19: Ophthalmological Aspects of the SARS-CoV-2 Global Pandemic. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2020;237(5):675–80. DOI: 10.1055/a-1164-9381.
  48. Fantini J., Scala C.D., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(5):105960. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
  49. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
  50. Sargiacomo C., Sotgia F., Lisanti M.P. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging (Albany NY).* 2020;12(8):6511. DOI: [doi.org/10.18632/aging.103001](https://doi.org/10.18632/aging.103001).
  51. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
  52. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Экспериментальное и клиническое изучение нового иммунорегулирующего препарата — тималина. *Военно-медицинский журнал.* 1982;5:37–9.
  53. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. *Пептидные тимомиметики*. СПб.: «Наука», 2000.
  54. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. *Пептидные геронпротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма*. СПб.: Из-во РГПУ им. И.А. Герцена, 2014.
  55. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. *Цитомедины*. СПб.: Наука, 1998.
  56. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., Сизоненко В.А. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. Новосибирск: «Наука», 2008.
  57. Bonagura V.R., Rosenthal D.W. Infections that cause secondary immune deficiency. *Stiehm's Immune Deficiencies.* 2020:1035–1058. DOI: 10.1016/B978-0-12-816768-7.00049-1.
- #### REFERENCES
1. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;526(1):135–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
  2. Ortega J.T., Serrano M.L., Pujol F.H., Rangel H.R. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis. *EXCLI J.* 2020;19:410–7. DOI: 10.17179/excli2020-1167.
  3. Wang K., Chen W., Zhou Y-S., Lian J-Q., Zhang Z., Du P. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Bio. Rxiv.* The preprint server for biology. 2020;03.14.988345. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
  4. Yu F., Du L., Ojcius D.M., Pan C., Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes. Infect.* 2020;22(2):74–9. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
  5. Liu P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020. PMID: 32293910. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
  6. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Yu. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; Published online 2020; Mar 12. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
  7. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* 2020:S1931–5244(20)30070-0. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
  8. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(6):102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
  9. Mehta P., McAuley D., Brown M., Sanchez E., Tattersall R., Manson J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
  10. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020:e200994. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
  11. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Yu. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020;10.1002/jmv.25770. DOI: 10.1002/jmv.25770.
  12. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020:108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393.
  13. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *Med. Rxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>.
  14. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
  15. Neurath M.F. Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut.* 2020;69:1335–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321269.
  16. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., Jammal T. et al. Should We Stimulate or Suppress Immune Responses in COVID-19? Cytokine and Anti-Cytokine Interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(7):102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
  17. Gomez-Arbelaez D., Ibarra-Sanchez G., Garcia-Gutierrez A., Comanges-Yeboles A., Ansuategui-Vicente M., Gonzalez-Fajardo J.A. COVID-19-related aortic thrombosis: a report of four cases. *Ann. Vasc. Surg.* 2020. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.05.031.
  18. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., Henderson I.R., Watson S.P., Cunningham A.F. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front. Immunol.* 2019;10:2569. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02569.
  19. Henry B.M., Vikse J., Benoit S., Favalaro E.J., Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020;507:167–73. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
  20. Li X., Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it «typical» ARDS? Version 2. *Crit. Care.* 2020;24(1):198. DOI: 10.1186/s13054-020-02911-9.
  21. Chung M., Bernheim A., Mei X., Zhang N., Huang M., Zeng X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202–7. DOI: 10.1148/radiol.2020200230.
  22. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z.J. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Thromb. Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.14817.
  23. Deng Y., Liu W., Liu K., Fang Y.Y., Shang J., Zhou L. et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26(5):953–60. DOI: 10.1093/emid/ciaa123.

- rus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin. Med. J.* 2020;20(Supl.):32209890. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824.
24. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(4):844–7.
25. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1020–22. DOI: 10.1111/jth.14821.
26. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020;9(1):727–32. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
27. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–42. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
28. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 2020;41(2):145–51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
29. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(18):2352–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
30. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020;106. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
31. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
32. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020;133(9):1025–31. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
33. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(6):1097–100. DOI:10.1093/CVR/CVAA078.
34. Schmulson M., Dávalos M.F., Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2020;S0375–0906(20)30044-6. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.04.001.
35. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
36. Smyk W., Janik M.K., Portincasa P., Milkiewicz P., Lammert F., Krawczyk M. COVID-19: focus on the lungs but do not forget the gastrointestinal tract. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;e13276. DOI: 10.1111/eci.13276.
37. Cheng H., Wang Y., Wang G.Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25785.
38. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X.L. Liver injury during highly pathogenic/human coronavirus infections. *Liv. Int.* 2020;40:998–1004. DOI: 10.1111/liv.14435.
39. Fan C., Li K., Ding Y., Lu W.L., Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. *Med. Rxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>.
40. Zhang Y., Geng X., Tan Y., Li Q., Xu C., Xu J. et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed. Pharmacother.* 2020;127:110195. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110195.
41. Ramani A., Müller L., Ostermann P., Gabriel E., Abida-Islam P., Aruljothi M. et al. SARS-CoV-2 targets cortical neurons of 3D human brain organoids and shows neurodegeneration-like effects. *BioRxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.106575>.
42. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain. Behav. Immun.* 2020;pii:S0889–1591(20)30357-3. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
43. Mao L., Wang M.D., Chen S.H., He Q.W., Chang J., Hong C.D. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *Med. Rxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>.
44. Werner C., Scullen T., Mathkour M., Zeoli T., Beighley A., Kilgore M. et al. Impact of Coronavirus Disease of 2019: Practical Considerations for the Neuroscience Community. *World Neurosurg.* 2020;139:344–54. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.04.222.
45. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:420–22. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
46. Li H., Xue Q., Xu X. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotox Res.* 2020;38(1):1–7. DOI: 10.1007/s12640-020-00219-8. Epub. 2020; May 13.
47. Siedlecki J., Brantl V., Schworm B., Mayer W.J., Gerhardt M., Michalakis S. et al. COVID-19: Ophthalmological Aspects of the SARS-CoV-2 Global Pandemic. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2020;237(5):675–80. DOI: 10.1055/a-1164-9381.
48. Fantini J., Scala C.D., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(5):105960. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
49. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
50. Sargiacomo C., Sotgia F., Lisanti M.P. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging (Albany NY).* 2020;12(8):6511. DOI:10.18632/aging.103001.
51. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(7):102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
52. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Experimental and clinical study of a new immunity modulator — thymalin. *Military. Med. J.* 1982;5:37–9. (in Russian)
53. Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Peptide thymomimetics.* Saint Petersburg «Nauka». 2000. (in Russian)
54. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. *Peptide geroprotectors are epigenetic regulators of the physiological functions of the body.* St. Petersburg: Russian State Pedagogical University I.A. Herzen, 2014. (in Russian)
55. Kuznik B.I., Morozov V.G., Khavinson V.Kh. *Cytomediny.* Saint Petersburg: «Nauka». 1998. (in Russian)
56. Kuznik B.I., Likhonov I.D., Zepelev V.L., Sizonenko V.A. *Theoretical and clinical aspects of bioregulatory therapy in surgery and traumatology.* Novosibirsk «Nauka» 2008. (in Russian)
57. Bonagura V.R., Rosenthal D.W. Infections that cause secondary immune deficiency. *Stiehm's Immune Deficiencies.* 2020:1035–1058. DOI: 10.1016/B978-0-12-816768-7.00049-1

© КУЗЬМИЧКИНА М.А., СЕРЕБРЯКОВА В.Н., 2020

Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н.

**РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ, С ПОЗИЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОСТИ**

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634012, Томск

Выполнен обзор доступных отечественных и зарубежных источников литературы в отношении влияния комплексной кардиологической реабилитации на трудоспособность лиц и уровень инвалидности после операции коронарного шунтирования (КШ). В Российской Федерации (РФ) заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) среди трудоспособного населения в несколько раз выше, чем в других европейских странах. Одной из важных социальных задач хирургического лечения ИБС является возврат больного к труду. По результатам отечественных работ в нашей стране пациенты возобновляют профессиональный труд намного реже, чем в странах Европы и США. Низкая доля восстановления трудовой активности диктует настоятельную необходимость проведения активной программы по реабилитации пациентов после КШ с целью восстановления трудового потенциала. Как отечественными, так и зарубежными авторами показано положительное влияние на трудовой потенциал полноценной комплексной кардиологической реабилитации. Накоплено большое количество работ, демонстрирующих положительное влияние кардиореабилитации на качество жизни, возврат к труду пациентов после хирургического лечения ИБС. Особая значимость придается третьему реабилитационному этапу, который проводится на уровне амбулаторного звена. На настоящий момент только в рамках научных работ отмечается внедрение амбулаторного этапа реабилитации, и, несмотря на малый масштаб данных работ, показан несомненный положительный эффект в вопросах восстановления и возврата к труду. Российскими исследователями не установлено значимого влияния кардиореабилитации на уровень инвалидизации лиц, перенесших хирургическую реваскуляризацию.

**Ключевые слова:** реабилитация; кардиореабилитация; инвалидность; возврат к труду; обзор.

**Для цитирования:** Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Реабилитация пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с позиции восстановления трудоспособности. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):255–263.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3062934651/0023-2149-2020-98-4-255-263>

**Для корреспонденции:** Кузьмичкина Мария Анатольевна — канд. мед. наук, науч. сотр., лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологических вмешательств и телемедицины; e-mail: [kuzmariakuz@gmail.com](mailto:kuzmariakuz@gmail.com)

**Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N.****REHABILITATION OF PATIENTS WHO UNDERWENT CORONARY BYPASS SURGERY FROM THE POINT OF VIEW OF RESTORING LABOR POTENTIAL**

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 634012, Tomsk, Russia

A review of available domestic and foreign literature on the impact of comprehensive cardiological rehabilitation on the ability to work of people and the level of disability after coronary artery bypass grafting (CABG) has been performed. In the Russian Federation (RF), the incidence and mortality from coronary heart disease (CHD) among the working population is several times higher than in other European countries. One of the important social tasks of the surgical treatment of coronary heart disease is to return the patient to work. According to the results of domestic work in our country, patients resume professional work much less often than in Europe and the USA. The low share of labor recovery dictates the urgent need for an active program for the rehabilitation of patients after CABG in order to restore labor potential. Both domestic and foreign authors have shown a positive impact on the labor potential of full-fledged comprehensive cardiological rehabilitation. A large number of works have been accumulated that demonstrate the positive impact of cardiorehabilitation on the quality of life, and the return to work of patients after surgical treatment of coronary artery disease. Particular importance is attached to the third rehabilitation phase, which is carried out at the level of outpatient care. Currently, only in the framework of scientific work is the introduction of the outpatient rehabilitation phase noted, and despite the small scale of these works, an undoubted positive effect is shown in the issues of recovery and return to work. Russian researchers have not established a significant effect of cardiac rehabilitation on the level of disability of people who underwent surgical revascularization.

**Keywords:** rehabilitation; cardiac rehabilitation; disability; return to work; review.

**For citation:** Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Rehabilitation of patients who underwent coronary bypass surgery from the point of view of restoring labor potential. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):255–263.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-255-263>

**For correspondence:** Maria A. Kuzmichkina — MD, PhD, Researcher Scientist, Laboratory of registries of cardiovascular diseases, high-tech interventions and telemedicine; e-mail: [kuzmariakuz@gmail.com](mailto:kuzmariakuz@gmail.com)

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

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

**Information about authors**

Kuzmichkina M.A., <https://orcid.org/0000-0002-5587-3947>

Serebryakova V.N., <http://orcid.org/0000-0002-9265-708X>

Received 01.02.20

Несмотря на проводимые меры, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в нашей

стране по-прежнему продолжает оставаться высокой. В структуре ССЗ лидирующую позицию занимает

ИБС. При этом важно отметить, что в РФ заболеваемость и смертность от ИБС в несколько раз выше, чем в европейских странах, особенно среди трудоспособного населения [1–4].

В связи с этим одним из направлений демографической политики в РФ является увеличение продолжительности жизни населения, сокращение уровня смертности, сохранение и укрепление трудового потенциала нации. И ключевая роль в этом вопросе отводится в первую очередь разработке мероприятий по эффективной профилактике ССЗ. Развитие кардиохирургии можно считать прорывом в лечении пациентов с ИБС. Установлено, что КШ способствует восстановлению коронарного кровотока, направленного на снижение гипоксии миокарда. Снижение проявлений коронарной недостаточности предупреждает развитие инфаркта миокарда (ИМ), оказывая благоприятное влияние на сократительную функцию миокарда, и, как следствие, повышает качество жизни больных после операции [5–9]. Одной из важных социальных задач хирургического лечения ИБС является возврат пациента к труду. Операция КШ, как вид высокотехнологичной медицинской помощи, является дорогостоящим видом лечения. Возрастающее число операций КШ влечет за собой выраженные экономические затраты для государства. За последние годы отмечено увеличение объема проводимого оперативного лечения ИБС. На сегодняшний день в России проводится более 35 тыс. операций КШ в год. Возросшее число пациентов, перенесших операцию КШ, свидетельствует о доступности высокотехнологичных методов помощи, призванных восстановить трудовой потенциал больных после оперативного лечения [10–13]. Но, напротив, в России за последние годы отмечается рост числа инвалидов после КШ, что влечет за собой значительные экономические потери, поскольку таким образом большая доля трудоспособного населения исключается из производственной деятельности. Установлено, что выраженная потеря трудового потенциала влечет за собой экономический ущерб в размере около 500 млн руб. [14]. В настоящее время сложился стереотип не только среди пациентов, но и докторов, что пациентам, которым было выполнено КШ, непременно должна быть присвоена инвалидность. При этом до сих пор отсутствует обоснованная информация, позволяющая определить наиболее важные факторы, влияющие на возвращение пациента с коронарной патологией к труду после перенесенного КШ.

Для понимания важности роли реабилитации обратимся к историческим данным. Основными инициаторами кардиореабилитации в СССР были Е.И. Чазов, Д.М. Аронов. Так, в частности Е.И. Чазов организовал первое в стране отделение реабилитации кардиологических пациентов с последующим формированием научных основ этого направления. В результате в СССР был организован успешный этапный подход к кардиологической реабилитации, который включал: первый этап — стационарный, второй этап — санаторный, тре-

тий этап — «поддерживающий», проходивший в условиях поликлиники. Предложенная трехэтапная схема реабилитационной программы показала высокую эффективность как со стороны клинических показателей, так и «социальных» показателей. Было показано, что такой подход к больным, перенесшим острый ИМ, способствовал неосложненному течению болезни, уменьшению проявлений недостаточности кровообращения. И, пожалуй, самые показательные положительные изменения были отмечены в увеличении числа пациентов, возвращающихся к труду, — 81,8% из них после реабилитации были трудоспособными [15]. Высокая эффективность этапной реабилитации в СССР связана была еще и с тем, что в основе кардиореабилитации лежали физические тренировки, способствовавшие снижению смертности от ССЗ. Государственная система поэтапной кардиореабилитации больных острым ИМ в СССР в дальнейшем легла в основу этапной кардиореабилитации больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда [16].

Низкая доля восстановления трудовой активности диктует настоятельную необходимость проведения активной программы по реабилитации пациентов после КШ с целью восстановления трудового потенциала. Одной из самостоятельных задач реабилитации является возвращение больного к труду после хирургического лечения. С ростом количества выполняемых операций КШ в последние годы обращено пристальное внимание на вопросы реабилитации и восстановления пациентов, подвергшихся оперативному лечению ИБС. Интерес к данному направлению понятен, ведь одной из целей, преследуемой реабилитацией, является восстановление трудовой активности [17, 18]. При этом трудовая деятельность является важным элементом повышения качества жизни. Большая роль отводится реабилитационным мероприятиям в послеоперационном периоде на уровне стационара и реабилитационного центра.

На сегодняшний день в странах с развитой экономикой успешно применяются программы реабилитации и вторичной профилактики ИБС с целью улучшения прогноза заболевания и качества жизни пациентов, перенесших вмешательства на сосудах сердца. Так, израильскими учеными было показано, что участие в комплексной кардиореабилитации способствовало улучшению возвращения пациентов к труду. Было проанализировано две группы пациентов — те, кто принимал участие в кардиореабилитации, и те, кто не принял участие в ней. Пациенты после трехэтапной реабилитации чаще возвращались к труду (53,1%), чем пациенты в контрольной группе (34,8%). Логистическая модель показала, что сама реабилитация способствовала возврату к труду в 2,8 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,0019$ ) [19]. Метаанализ, проведенный немецкими учеными, позволил установить, что после комбинированной кардиореабилитации на каждого пятого пациента один дополнительно мог вернуться к труду [20]. Эти же данные подтверждаются в работе индий-

ских авторов — комбинированная реабилитационная программа способствует более раннему восстановлению трудовой деятельности [21]. Кардиологическая реабилитация пациентов после КШ широко применяется в развитых странах — США, Великобритании, Канаде и Австралии [22]. Результатом этих программ в европейских странах и США стало снижение смертности от ССЗ с 30 до 67% [23].

Австрийская рабочая группа по амбулаторной профилактике и реабилитации сердца предлагает трехэтапную модель реабилитации. Вторая фаза подразумевает шестинедельную программу, третья — от 6 до 12 мес. По мнению авторов, такой подход предоставляет пациентам достаточно времени не только для улучшения своей физической работоспособности, но и для внедрения тех полученных навыков и знаний по изменению образа жизни, которые были получены в процессе образовательной программы. Крупный метаанализ по применению амбулаторного этапа реабилитации показал лучшие результаты в отношении контроля факторов риска ССЗ по сравнению с стационарной реабилитацией [24, 25]. Пролонгация комплексной амбулаторной кардиореабилитации приводила к стабилизации и улучшению полученных результатов. Эти данные убедительно подтверждают необходимость организации III фазы реабилитации достаточной продолжительности, что согласуется с выводом о том, что более продолжительное участие в программе амбулаторной реабилитации приводит к снижению риска дальнейшего инфаркта миокарда или смерти. Оценивался 30 161 случай оперативного лечения ИБС среди пожилых пациентов, которые посещали минимум один сеанс реабилитационной программы. Было установлено, что у посетивших 36 сеансов реабилитации риск смерти снижался на 14%. Также наблюдение пациентов до завершения длительного периода сердечной реабилитации способствовало улучшению выживаемости и уменьшению числа госпитализаций [26]. Отчасти обоснованием для такого длительного этапа амбулаторной реабилитации стали данные, говорящие о том, что пациенты в целом не желают вносить здоровые изменения в образ жизни на протяжении всей жизни.

R.S. Taylor и соавт., по результатам проведенного метаанализа, установили, что применение реабилитационных программ способствовало снижению смертности в большинстве развитых стран Европы от всех причин на 27%, а от сердечно-сосудистых — на 31% [27]. Так, о немалой значимости эффективного и своевременного реабилитационного процесса свидетельствует ряд работ. В исследованиях D. Hansen и L. Anderson было показано, что у пациентов, принимавших участие в программах реабилитации после реваскуляризации миокарда, отмечалось значимое снижение частоты развития кардиальных событий [28, 29]. Американской группой исследователей было показано снижение риска 5-летней смертности на 28%, а в течение 10 лет — на 46% [30, 31]. Предлагаемые комплексные програм-

мы кардиологической реабилитации, кроме улучшения самочувствия и качества жизни пациента, сопровождаются экономической выгодой. В США было зафиксировано снижение затрат на госпитализацию среди пациентов, которые принимали участие в программе реабилитации, в отличие от тех, кто отказался от кардиореабилитации. Были оценены затраты на госпитализацию среди 580 пациентов, из них 58% пациентов было выполнено КШ, а 42% пациентов перенесли инфаркт миокарда. Было показано, что среди тех лиц, которые прошли программу кардиореабилитации, затраты на госпитализацию были ниже на 739 долларов, чем среди пациентов, не воспользовавшихся реабилитационной программой [32]. Кроме того, было установлено, что участие в программах комплексной кардиореабилитации способствует экономии от 2193 до 28 193 долларов США на год жизни 1 пациента. Еще в 1983 г. было показано, что участие в реабилитационных программах способствует возвращению к труду в 73% в течение 6 мес, а среди неработающих после оперативного лечения ИБС и кардиореабилитации возвращаются к труду 18% [33]. Однако было установлено, что пациенты не участвуют в таких программах, обуславливая свой отказ финансовыми причинами и отсутствием временных возможностей. Было показано, что только 31% пациентов после КШ проходят восстановительную кардиореабилитационную программу [34].

Интересны результаты крупного китайского исследования, в котором применялась комплексная реабилитационная и образовательная программа среди больных после хирургической реваскуляризации. Все большее количество больниц в Китае оборудуются реабилитационными центрами и персоналом с целью осуществления комплексной программы реабилитации. Китайские ученые проанализировали 300 случаев КШ, из которых ровно 50% приняли участие в кардиореабилитации. Было отмечено, что комплексная кардиореабилитация способствовала снижению тревожности — она выявлялась в 15,3% против 24,7% среди тех, кто не принял участие в реабилитационной программе, также аналогичные результаты были определены при оценке депрессии (15,3% против 24,7%) [35]. Авторы предполагают, что данные затраты в будущем будут способствовать уменьшению злоупотребления медицинской помощью в долгосрочной перспективе [35].

В нашей стране кардиологические службы испытывают недостаток оптимальных программ реабилитации у пациентов после операции реваскуляризации миокарда.

Чтобы оценить социально-экономическую значимость кардиореабилитации в нашей стране, рассмотрим проведенные исследования. Так, в 2011 г. Е.В. Шиховой были представлены результаты наблюдения за пациентами в течение 24 мес. Среди пациентов с перенесенным инфарктом миокарда были выделены две группы — основная группа, в которой пациенты регулярно тренировались ( $n = 59$ ), и группа сравнения без физических

тренировок ( $n = 56$ ). Было отмечено улучшение течения ИБС по функциональным классам (ФК) стенокардии напряжения в группе пациентов на фоне физических тренировок. Увеличилось количество пациентов без стенокардии и с I ФК к 12 мес. наблюдения, данные положительные изменения сохранялись и через 24 мес. наблюдения. У пациентов без физической активности, наоборот, наблюдалось ухудшение показателей в сторону утяжеления ФК стенокардии. На 63,5% уменьшилось количество пациентов без стенокардии и на 16,7% с I ФК, а число пациентов с III ФК увеличилось почти в 3 раза. Положительные изменения на фоне тренировок были отмечены также в уменьшении количества принимаемых короткодействующих нитратов. Участие в комплексной программе кардиореабилитации позволило увеличить толерантность к физическим нагрузкам с  $82,6 \pm 19,8$  Вт до  $126,8 \pm 16,9$  Вт ( $p < 0,05$ ). Также отмечалось улучшение показателя теста 6-минутной ходьбы на фоне постоянных физических тренировок с  $381,1 \pm 26,3$  м до  $489,3 \pm 31,8$  м через 12 мес., а через 24 мес. данный показатель составил  $512,4 \pm 23,6$  м. В группе без физических тренировок тоже было отмечено увеличение дистанции прохождения, но менее выраженное — с  $392,6 \pm 4,7$  м до  $415,7 \pm 28,2$  м. В группе с физическими тренировками отмечалось меньшее число госпитализаций по поводу прогрессирования ИБС и меньшее количество дней госпитализации. Количество дней нетрудоспособности в пересчете на одного человека в основной группе составило  $1,2 \pm 3,9$ , в группе сравнения —  $4,8 \pm 15,7$ . Было установлено, что физические тренировки в комплексной реабилитации улучшают прогноз болезни, снижают инвалидизацию на 72,8% [36].

Исследователи из Санкт-Петербурга, изучавшие социальные параметры у 200 пациентов, которым была выполнена хирургическая реваскуляризация миокарда в период с января по декабрь 2009 г., показали характерную для России динамику. Авторами было продемонстрировано влияние кардиологической реабилитации на возвращение к труду и вопросы инвалидности. Средний возраст пациентов не отличался от данного показателя по другим российским публикационным данным и составил  $57,7 \pm 7,8$  года. До операции работали 87% пациентов, которым требовалось выполнение реваскуляризации миокарда. Через 2 года доля работающих лиц составила 64%. Причем было показано, что в группе лиц, воспользовавшихся программой кардиореабилитации, 82,6% продолжали работать (до КШ — 93,5%), а в группе без реабилитации данный показатель снизился с 81,5 до 55,6%. Исходно среди общего числа прооперированных больных 54,0% пациентов уже были признаны инвалидами, а после хирургического лечения данный показатель увеличился до 93,0% [37]. Удивляет тот факт, что в 2 раза увеличилось количество пациентов, признанных инвалидами (с 43,5% исходно до 87,0% после КШ), среди тех, кто прошел восстановительную программу, а в группе без

реабилитационных мероприятий данный показатель увеличился с 63,0 до 98,1% [38]. Было установлено, что данная динамика обусловлена признанием инвалидами в 45,7% случаев после полной реваскуляризации лиц, не имевших инвалидность до КШ. Инициаторами оформления инвалидности в данных случаях выступали участковые врачи поликлиник, а также сами пациенты. Тем не менее сами авторы указывают на то, что в группе пациентов, участвовавших в программе реабилитации, в течение 2 лет после оперативного лечения более 90% пациентов вернулись к труду. Была установлена несомненная польза использования реабилитационных программ — меньшая продолжительность временной нетрудоспособности, более редкое пользование больничным листом, более выраженный активный образ жизни. С одной стороны, исследователями показана несомненная клиническая эффективность участия в реабилитационных программах, но с другой — неспособность последней существенно повлиять на вопрос инвалидизации после хирургической коррекции.

В Кемерово нашими коллегами было показано, что трехэтапная кардиологическая реабилитация пациентов, подвергшихся КШ, способствовала улучшению функционального состояния системы кровообращения в виде повышения толерантности к физической нагрузке, оптимизации показателей внутрисердечной гемодинамики. Было сформировано 2 группы пациентов, одна группа — это пациенты, участвовавшие в трехэтапной программе реабилитации, другая группа — прошедшие только первые 2 этапа (стационарный и в центре реабилитации). Было отмечено, что пациенты, посещавшие кабинет реабилитации на амбулаторном этапе в течение 3 мес., через 6 мес. имели лучшие показатели толерантности к физическим нагрузкам на 40%, в сравнении с пациентами без физических тренировок. Причем стоит отметить, что по окончании II этапа реабилитации различий в показателе толерантности к физическим нагрузкам между группами выявлено не было. При оценке социально значимых показателей было установлено, что пациенты, регулярно посещавшие физические тренировки, в меньшем количестве впервые направлялись на медико-социальную экспертизу. Авторы пришли к выводу, что трехэтапная программа реабилитации оказывает положительное влияние на факторы риска — чаще происходит отказ от курения, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, уменьшаются необоснованные направления на медико-социальную экспертизу, а также улучшается восстановление трудоспособности больных. В дополнение к вышесказанному стоит указать, что программа реабилитации с включением контролируемых физических тренировок на амбулаторном этапе способствовала уменьшению тяжести инвалидности, т.е. чаще присваивалась III группа инвалидности. В сравнении с пациентами, которые принимали участие в двухэтапной программе реабилитации, отмечалось увеличение количества пациентов, вернувшихся к труду. Обнаде-

живающие результаты данной программы позволили прийти к заключению, что III этап реабилитации с включением контролируемых физических тренировок оказывает высокую эффективность в вопросах восстановления профессиональной трудоспособности [39].

Уменьшение степени тяжести инвалидности также было отмечено в работе коллег из Санкт-Петербурга. Так, Р.К. Кантемировой было показано, что среди инвалидов в 90,5% случаев преобладала II группа инвалидности. У пациентов после реваскуляризации миокарда в результате проведенных реабилитационных мероприятий увеличивалась доля лиц с III группой инвалидности [40].

На основании системного анализа публикаций по проблеме выявлено, что высокая выживаемость больных после операций на сердце может быть достигнута при выполнении необходимых программ реабилитации и вторичной профилактики на длительном амбулаторном этапе наблюдения.

В качестве обсуждаемых проблем кардиологической реабилитации приводится трудность реализации программ послеоперационной реабилитации. Раньше к причинам, препятствующим возможности широкого применения реабилитационных программ для указанной группы пациентов, можно было отнести отсутствие единой политики и утвержденных стандартов в сфере реабилитации кардиохирургических пациентов в РФ [41, 42]. На настоящий момент разработаны отечественные клинические рекомендации по реабилитации и вторичной профилактике больных после КШ [43]. Безусловно, увеличение в стране количества реабилитационных центров, способных эффективно осуществлять восстановительные программы, будет способствовать восстановлению трудоспособности населения. Разработанные отечественные клинические рекомендации по реабилитации и вторичной профилактике свидетельствуют о глубоком понимании проблемы, а также о важной роли мультидисциплинарного подхода [43].

### Заключение

Как показывает мировой опыт, оперативное лечение ИБС способствует уменьшению функционального класса стенокардии, восстановлению трудового потенциала. Но в нашей стране пациенты возобновляют профессиональный труд намного реже, чем в странах Европы и США [44, 45]. Несмотря на накопленный большой мировой опыт, свидетельствующий о роли реабилитации в восстановлении и возврату к труду пациентов, перенесших КШ, в РФ пока не удастся полностью решить данный вопрос. Необходима серьезная доработка по устранению дефектов этапности стационар → санаторий → поликлиника в оказании медицинской помощи таким пациентам. Организация налаженного механизма взаимодействия вышеупомянутых структур, преемственность этапов, обеспечение эффективной и максимально индивидуализированной и без-

опасной реабилитации будут способствовать эффективному восстановлению данной категории пациентов, так как соблюдение упомянутых этапов улучшает качество помощи больным [46–54]. Если первые 2 этапа (стационарный и реабилитационный центр) на настоящий момент осуществляют свою функцию, то поликлинический этап отсутствует вовсе. А он рассматривается как самый важный, длится всю жизнь и требует мультидисциплинарного подхода. Помимо комплексной медикаментозной терапии, огромная роль должна отводиться программам физических тренировок, психологической коррекции и реадaptации, «школам для пациентов», где проводят обучение пациентов и их родственников современной атеросклеротической диете, модификации факторов риска и повышению приверженности пациентов к терапии, продолжающей оставаться недостаточно высокой на настоящий момент [16, 55–59].

В настоящее время продолжают разрабатываться различные программы комплексной реабилитации пациентов после хирургического лечения ИБС, как раз направленные на улучшение клинических показателей (уменьшение функционального класса стенокардии, повышение качества жизни), уменьшение затрат на лечение этих пациентов. Однако остаются крайне низкими показатели возвращаемости к труду и высокий процент инвалидизации пациентов [40]. Данные факты ставят под сомнение экономическую эффективность как самой комплексной кардиологической реабилитации, так и хирургические методы лечения ИБС [44].

Обнадеживающие результаты коллег из Кемерово убедительно продемонстрировали огромную важность функционирования трехэтапной программы реабилитации. Предлагаемая модель должна быть доступна большинству пациентов после операций на сердце, так как проводимые мероприятия на амбулаторном этапе реабилитации позволяют укрепить результаты проведенной операции на сердце и помогают больному вернуться к активной жизни, в том числе к профессиональной деятельности. Эти результаты значительно отличаются от общероссийских, когда, несмотря на возрастающее количество ежегодно проводимых операций КШ, сохраняется крайне высокая доля инвалидизации пациентов и низкий показатель возвращения к труду. Конечно же, реализация предлагаемой программы требует финансирования, наличия необходимого оборудования и мультидисциплинарной команды. Реабилитационные центры должны быть доступны для пациентов. Обосновано создание поликлинических кардиореабилитационных отделений в структуре лечебно-профилактических учреждений. Такая модель реабилитации позволяет ориентироваться на клинико-социальные параметры. На современном этапе оказания медицинской помощи кардиологическая реабилитация требует повышения количества и качества реабилитационных программ, поскольку в таком случае явно отмечена экономическая эффективность данного вида высокотехнологичного лечения. Клинические эффекты КШ должны находить

отражение в снижении социально-значимых показателей. Именно по этой причине необходимо внедрять качественные трехэтапные реабилитационные программы и исключать необоснованные направления пациентов на освидетельствования по поводу инвалидности. С учетом роста числа прооперированных больных после АКШ в последние годы, необходим анализ эффективности реабилитационных мероприятий в отдаленном периоде после операции. При этом необходимо делать акцент на оценку возобновления трудовой деятельности как фактора социально-экономической эффективности.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Levi F. et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart*. 2002;88:119–24. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.88.2.119>
2. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58(12):18–26. Doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2605>
3. Shah R., Wilkins E., Nichols M., Kelly P., El-Sadi F., Wright L., Townsend N. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur. Heart J.* 2019;40(9):755–64. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy378>
4. Oudin Aström D., Sundquist J., Sundquist K. Differences in declining mortality rates due to coronary heart disease by neighbourhood deprivation. *J. Epidemiol. Community Health*. 2018;72(4):314–8. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2017-210105>
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Достижения и неудачи в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(1):4–7. Doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-1-4-7>
6. Димов А.С. Теоретические аспекты (дефекты) профилактического направления в медицине (кардиологии) и их прикладное значение: критика и предложения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4): 96–102. Doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-96-102>
7. Рамазанова Г.И., Казарцев В.В., Герасимова Ю.Ю. Оценка качества жизни у больных после аортокоронарного шунтирования в отделении реабилитации МБУЗ ГКБ №2. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2017;3/2(17):67–70.
8. Бокерия Л.А., Вищипанов С.А., Коваленко О.А., Ирасханов А.К., Вищипанов А.С., Бенделиани Н.Г., Зейналов Э.К. Отдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца молодого возраста. *Анналы хирургии*. 2012;1:24–8.
9. Абдуллаев Ф.З., Аббасов Ф.Э.О., Багиров И.М.О., Шихиева Л.С.Г. Исходы первичного коронарного шунтирования и последующее качество жизни у оперированных моложе 40 лет. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;61(2):92–9. Doi: <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-2-92-99>
10. Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Головина Е.А., Винницкая И.В., Кавешников А.В. Вопросы создания регистра пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции коронарного шунтирования, на современном этапе развития кардиологической помощи. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(4):55–61. Doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-55-61>
11. Кондрикова Н.В., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Пациент после коронарного шунтирования: фокус на восстановление трудоспособности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;5(107):109–14. Doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-5-109-114>
12. Панов А.В., Алугишвили М.З., Абесадзе И.Т., Лоховинина Н.Л., Корженевская К.В., Титенков И.В., Кулешова Э.В., Дуляков Д.В., Хохлунов С.М., Крюков А.В., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Сафонова Д.В. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2015;55(6):27–33.
13. Bochkareva E.V., Butina E.K., Kim I.V., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Leon D., McKee M. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017. *Archives of Public Health*. 2019;77(1):43. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13690-019-0366-9>
14. Самородская И.В., Фуфаев Е.Н. Временная нетрудоспособность и инвалидность при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2011;2:45–6.
15. Шхвацабая И.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П. *Реабилитация больных ИБС*. М.: Медицина. 1978;320.
16. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4(102):14–22. Doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-14-22>
17. Епифанов В.А. *Медицинская реабилитация: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ. 2005;328.
18. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: фундаментальные основы и клиническая практика. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2016;15(6):284–9. Doi: <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-6-284-289>
19. Simchen E., Naveh I., Zitser-Gurevich Y., Brown D., Galai N. Is participation in cardiac rehabilitation programs associated with better quality of life and return to work after coronary artery bypass operations? The Israeli CABG study. *Israel Med. Associat. J.* 2001;3(6):399–403.
20. Hegewald J., Wegewitz U.E., Euler U., van Dijk J.L., Adams J., Fish-ta A., Heinrich P., Seidler A. Interventions to support return to work for people with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:10748. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010748.pub2>
21. Amaravathi E., Balaram P. Quality of life improvement with rehabilitation according to constitution of the World Health Organization for coronary artery bypass graft surgery patients: A descriptive review. *Ayu*. 2017;38(3–4):102–7. Doi: [https://doi.org/10.4103/ayu.AYU\\_152\\_17](https://doi.org/10.4103/ayu.AYU_152_17)
22. Turk-Adawi K.I., Terzic C., Bjarnason-Wehrens B., Grace S.L. Cardiac rehabilitation in Canada and Arab countries: comparing availability and program characteristics. *BMC Health Serv. Res.* 2015;15:521. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1183-7>
23. Niebauer J. Is there role for cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting? Treatment after coronary artery bypass surgery remains incomplete without rehabilitation. *Circulation*. 2016;133(24):2529–2537. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021348>
24. Mittag O., Schramm S., Böhmen S., Hüppe A., Meyer T., Raspe H. Medium-term effects of cardiac rehabilitation in Germany: systematic review and meta-analysis of results from national and international trials. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011;18:587–93. Doi: <https://doi.org/10.1177/1741826710389530>
25. Mittag O., Welti F. Comparison of medical rehabilitation in various European countries and the impact of European law on rehabilitation practice in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(4):378–85. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2516-y>
26. Hammill B.G., Curtis L.H., Schulman K.A., Whellan D.J. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121:63–70. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876383>
27. Long L., Anderson L., Dewhirst A.M., He J., Bridges C., Gandhi M., Taylor R.S. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2:12786. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012786.pub2>
28. Hansen D., Dendale P., Leenders M., Berger J., Raskin A., Vaes J., Meeusen R. Reduction of cardiovascular event rate: different effects of cardiac rehabilitation in CABG and PCI patients. *Acta. Cardiol.* 2009;64:639–44. Doi: <https://doi.org/10.2143/AC.64.5.2042694>

29. Anderson L., Thompson D.R., Oldridge N., Zwisler A.D., Rees K., Martin N., Taylor R.S. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;1:1–12. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>
30. Quin P.R., Goel K., Lahr B.D., Greason K.L., Squires R.W., Lopez-Jimenez F., Zhang Z., Thomas R.J. Participation in cardiac rehabilitation and survival after coronary artery bypass graft surgery: a community-based study. *Circulation.* 2013;128(6):590–7. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001365>
31. Suaya J.A., Stason W.B., Ades P.A., Normand S.L., Shepard D.S. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:25–33. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.078>
32. Ades P.A., Huang D., Weaver S.O. Cardiac rehabilitation participation predicts lower rehospitalization costs. *Am. Heart J.* 1992;123(4):916–21. Doi: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90696-S](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90696-S)
33. Stanton B.A., Jenkins C.D., Denlinger P., Savageau J.A., Weintraub R.M., Goldstein R.L. Predictors of employment status after cardiac surgery. *JAMA.* 1983;249(7):907–11.
34. Suaya J.A., Shepard D.S., Normand S.L., Ades P.A., Protas J., Stason W.B. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation.* 2007;116:1653–62. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.701466>
35. Ma L., Deng L., Yu H. The effects of a comprehensive rehabilitation and intensive education program on anxiety, depression, quality of life, and major adverse cardiac and cerebrovascular events in unprotected left main coronary artery disease patients who underwent coronary artery bypass grafting. *J. Med. Sci.* 2019;22. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02129-x>
36. Помешкина С.А., Локтионова Е.Б., Каспаров Э.В., Беззубова В.А., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ эффективности контролируемых и домашних физических тренировок амбулаторного этапа реабилитации после коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;6(2):40–9.
37. Лубинская Е.И., Николаева О.Б., Демченко Е.А. Влияние кардиореабилитации больных ИБС после коронарного шунтирования на размер и структуру затрат на лечение в течение 2 лет после операции. *Трансляционная медицина.* 2014;2:52–7.
38. Лубинская Е.И., Николаева О.Б., Демченко Е.А. Сопоставление клинической и социальной эффективности кардиореабилитации больных, перенесших коронарное шунтирование. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2012;1(37):218–23.
39. Кондрикова Н.В., Помешкина С.А., Иноземцева А.А., Панычева Е.П., Барбараш О.Л. Эффективность трехэтапной системы реабилитации в восстановлении профессиональной трудоспособности через 6 месяцев после коронарного шунтирования. *Профилактическая медицина.* 2018;21(3):4–9.
40. Кантемирова Р.К., Чиринко М.М. Роль клинико-функциональных и профессиональных факторов в реабилитации и трудовом прогнозе больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и баллонную коронарную ангиопластику. *Научные ведомости БелГУ. Серия: медицина. Фармация.* 2011;4(99):148–52.
41. Панов А.В., Алугишвили М.З., Абесадзе И.Т., Лоховинина Н.Л., Корженевская К.В., Титенков И.В., Кулешова Э.В., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Крюков А.В., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Сафонова Д.В. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Кардиология.* 2015;55(6):27–33.
42. Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Иноземцева А.А. Возможности физических тренировок как фактора ишемического прекодиционирования перед выполнением коронарного шунтирования (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;6(3):166–74.
43. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика.* 2016;7(3–4):5–71.
44. Балева Е.С., Алешкина О.Ю. Перспективы исследования качества жизни больных ишемической болезнью сердца. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2011;7:43–44.
45. Потылицина Н.М., Петрова М.М. Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда и операции по реваскуляризации миокарда, в санатории «Енисей». *Сибирское медицинское обозрение.* 2008;52(4):37–9.
46. Климко В.В., Щегольков А.М., Чернышов А.В., Горнов С.В., Чернышев А.В. Опыт медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование. *Вестник восстановительной медицины.* 2017;5(81):52–60.
47. Филимонов А.И., Сергеева О.В., Кузнецов С.И., Козлов Ю.С. Оценка особенностей первичной инвалидности у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования для формирования оптимальной модели реабилитации. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2009;1:22–4.
48. Аронов Д.М., Иоселиани Д.Г., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б., Гринштейн Ю.И., Гуляева С.Ф., Ефремушкин Г.Г., Лямина Н.П. Результаты российского рандомизированного контролируемого клинического исследования по оценке клинической эффективности комплексной годичной программы реабилитации с включением физических тренировок у трудоспособных больных, перенесших острый инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии. *Вестник восстановительной медицины.* 2017;5(81):2–11.
49. Дюжиков А.А., Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е. Поиск оптимальной программы кинезиотерапии для реабилитации больных после операции реваскуляризации миокарда. Сообщение 2. *Медицинский журнал.* 2012;1(39):106–115.
50. Филичкин Д.Е., Никитин Д.А. Проблемы физической реабилитации кардиологических больных в Российской Федерации. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2013;12(1):62–7.
51. Dolgova V.I., Baryshnikova E.V., Kapitanets E.G., Popova E.V., Rokitskaya Y. Psychocorrection of health, activity and mood of patients with coronary artery disease at the stage of sanatorium therapy. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2016;7(6):322–8.
52. Сумин А.Н., Шушунова О.В., Архипов О.Г. Влияние реабилитации на показатели диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией. *Медицина в Кузбассе.* 2016;15(1):68–75.
53. Тарасевич А.Ф. Новые возможности увеличения приверженности пациентов к модификации образа жизни. *Вестник восстановительной медицины.* 2017;1(77):63–71.
54. Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Кузьмичкина М.А. Приверженность к лечению больных, перенесших инфаркт миокарда, и ее влияние на течение постинфарктного периода. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(S):40b–41a.
55. Лакомская А.В. Психологическое благополучие у больных, перенесших операцию на сосудах сердца. *Вестник психотерапии.* 2017; 62 (67): 87–98.
56. Зобенко И.А., Мисюра О.Ф., Карпухин А.В., Лубинская Е.И., Демченко Е.А. Оценка реабилитационного потенциала пациента на II этапе кардиореабилитации после коронарного шунтирования. *Трансляционная медицина.* 2019;6(5):6–15.
57. Кароль Е.В., Кантемирова Р.К., Иванов О.В., Тезга В.Ю. Особенности реабилитации инвалидов пожилого возраста в Санкт-Петербурге и ее эффективность. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2016;4(56):175–80.
58. Полонская И.И., Сергеева В.В. Медико-социальные аспекты реабилитации при ишемической болезни сердца после шунтирования коронарных артерий. *Вестник современной клинической медицины.* 2018;11(6):68–73. Doi: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(6\).68-73](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(6).68-73)
59. Сергеева В.В., Полонская И.И. Медико-социальные аспекты влияния коморбидной патологии на реабилитацию больных ишемической болезнью сердца после шунтирования коронарных артерий. *Медицинское образование сегодня.* 2019;1(5):20–33.

## REFERENCES

1. Levi F. et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart.* 2002; 88:119–124. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.88.2.119>
2. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya.* 2018;58(12):18–26. Doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2605> (in Russian)
3. Shah R., Wilkins E., Nichols M., Kelly P., El-Sadi F., Wright L., Townsend N. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur. Heart J.* 2019 Mar 1;40(9):755–64. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy378>

4. Oudin Aström D., Sundquist J., Sundquist K. Differences in declining mortality rates due to coronary heart disease by neighbourhood deprivation. *J. Epidemiol. Community Health.* 2018;72(4):314–8. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2017-210105>
5. Oganov R.G., Maslennikova G.Y. Successes and failures of cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(1):4–7. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-1-4-7> (in Russian)
6. Dimov A.S. Theoretical aspects (defects) of the prevention direction in medicine (cardiology) and their applied significance: critics and suggestions. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(4):96–102. Doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-96-102> (in Russian)
7. Ramazanova G.I., Kazartsev V.V., Gerasimova Y.Y. Assessment of the quality of life in patients after coronary artery bypass grafting in the rehabilitation department of the mbmz gkb №2. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region.* 2017;3/2(17):67–70. (in Russian)
8. Bockeria L.A., Vischpanov S.A., Kovalenko O.A., Iraskhanov A.K., Vischpanov A.S., Bendeliani N.G., Zeynalov E.K. Long-term results of surgical myocardial revascularization in young patients with ischemic heart disease. *Annals of Surgery.* 2012;1:24–8. (in Russian)
9. Abdullayev F.Z., Abbasov F.E., Bagirov I.M., Shikhiyeva L.S. Outcomes of first-time coronary artery bypass grafting and subsequent health-related quality of life in patients under the age of 40 years. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2019;61(2):92–9. Doi: <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-2-92-99> (in Russian)
10. Serebryakova V.N., Kaveshnikov V.S., Golovina E.A., Vinnitskaya I.V., Kaveshnikov A.V. Issues of creating a registry of patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass surgery at the present stage of cardiological care development. *The Siberian Medical Journal* 2019;34(4):55–61. Doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-55-61> (in Russian)
11. Kondrikova N.V., Pomeschkina S.A., Barbarash O.L. Patient after coronary artery bypass grafting. Focus for recovery of labour ability. *Siberian Medical Review.* 2017;(5):109–14. Doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-5-109-114> (in Russian)
12. Panov A.V., Alugishvili M.Z., Abesadze I.T., Lokhovinina N.L., Korzhenevskaya K.V., Titenkov I.V., Kuleshova E.V., Duplyakov D.V., Khokhluinov S.M., Kryukov A.V., Libis R.A., Isaeva E.N., Basyrova I.R., Safonova D.V. Creating a register of patients with coronary heart disease who underwent coronary artery bypass grafting is the most important direction for improving cardiological care. *Kardiologiya.* 2015;55(6):27–33. (in Russian)
13. Bochkareva E.V., Butina E.K., Kim I.V., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Leon D., McKee M. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017. *Archives of Public Health.* 2019;77(1):43. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13690-019-0366-9> (in Russian)
14. Samorodskaya I.V., Fufayev E.N. Temporary disability and invalidity in cardiovascular diseases. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation.* 2011;2:45–6. (in Russian)
15. Shkhvatsabaya I.K., Aronov D.M., Zaitsev V.P. *Rehabilitation of patients with coronary heart disease.* M.: Medicine. 1978;320. (in Russian)
16. Aronov D.M., Bubnova M.G. Problems of implementation of new cardiac rehabilitation system in Russia. *Russian journal of cardiology.* 2013;4(102):14–22. Doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-14-22> (in Russian)
17. Epifanov V.A. *Medical rehabilitation: a guide for doctors.* Moscow. 328. (in Russian)
18. Ponomarenko G.N. Physical and rehabilitative medicine: fundamental principles and clinical practice. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2016;15(6):284–9. Doi: <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-6-284-289> (in Russian)
19. Simchen E., Naveh I., Zitser-Gurevich Y., Brown D., Galai N. Is participation in cardiac rehabilitation programs associated with better quality of life and return to work after coronary artery bypass operations? The Israeli CABG study. *Israel Medical Association Journal.* 2001;3(6):399–403.
20. Hegewald J., Wegewitz U.E., Euler U., van Dijk J.L., Adams J., Fish-ta A., Heinrich P., Seidler A. Interventions to support return to work for people with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3:10748. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010748.pub2>
21. Amaravathi E., Balaram P. Quality of life improvement with rehabilitation according to constitution of the World Health Organization for coronary artery bypass graft surgery patients: A descriptive review. *Ayu.* 2017;38(3-4):102–7. Doi: [https://doi.org/10.4103/ayu.AYU\\_152\\_17](https://doi.org/10.4103/ayu.AYU_152_17)
22. Turk-Adawi K.I., Terzic C., Bjarnason-Wehrens B., Grace S.L. Cardiac rehabilitation in Canada and Arab countries: comparing availability and program characteristics. *BMC Health Serv. Res.* 2015;15:521. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1183-7>
23. Niebauer J. Is There Role for Cardiac Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Grafting? Treatment After Coronary Artery Bypass Surgery Remains Incomplete Without Rehabilitation. *Circulation.* 2016;133(24):2529–2537. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021348>
24. Mittag O., Schramm S., Böhmen S., Hüppe A., Meyer T., Raspe H. Medium-term effects of cardiac rehabilitation in Germany: systematic review and meta-analysis of results from national and international trials. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011;18:587–93. Doi: <https://doi.org/10.1177/1741826710389530>
25. Mittag O., Welti F. Comparison of medical rehabilitation in various European countries and the impact of European law on rehabilitation practice in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz.* 2017;60(4):378–85. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2516-y>. German
26. Hammill B.G., Curtis L.H., Schulman K.A., Whellan D.J. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation.* 2010;121:63–70. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876383>
27. Long L., Anderson L., Dewhirst A.M., He J., Bridges C., Gandhi M., Taylor R.S. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2:12786. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012786.pub2>
28. Hansen D., Dendale P., Leenders M., Berger J., Raskin A., Vaes J., Meeusen R. Reduction of cardiovascular event rate: different effects of cardiac rehabilitation in CABG and PCI patients. *Acta Cardiol.* 2009;64:639–44. Doi: <https://doi.org/10.2143/AC.64.5.2042694>
29. Anderson L., Thompson D.R., Oldridge N., Zwisler A.D., Rees K., Martin N., Taylor R.S. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;1:1–12. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>
30. Quin P.R., Goel K., Lahr B.D., Greason K.L., Squires R.W., Lopez-Jimenez F., Zhang Z., Thomas R.J. Participation in cardiac rehabilitation and survival after coronary artery bypass graft surgery: a community-based study. *Circulation.* 2013;128(6):590–7. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001365>
31. Suaya J.A., Stason W.B., Ades P.A., Normand S.L., Shepard D.S. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:25–33. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.078>
32. Ades P.A., Huang D., Weaver S.O. Cardiac rehabilitation participation predicts lower rehospitalization costs. *Am. Heart J.* 1992;123(4):916–21. Doi: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90696-S](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90696-S)
33. Stanton B.A., Jenkins C.D., Denlinger P., Savageau J.A., Weintraub R.M., Goldstein R.L. Predictors of employment status after cardiac surgery. *JAMA.* 1983;249(7):907–11.
34. Suaya J.A., Shepard D.S., Normand S.L., Ades P.A., Prottas J., Stason W.B. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation.* 2007;116:1653–62. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.701466>
35. Ma L., Deng L., Yu H. The effects of a comprehensive rehabilitation and intensive education program on anxiety, depression, quality of life, and major adverse cardiac and cerebrovascular events in unprotected left main coronary artery disease patients who underwent coronary artery bypass grafting. *J. Med. Sci.* 2019;22. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02129-x>
36. Pomeschkina S.A., Loktionova E.B., Kasparov E.V., Bezzubova V.A., Shibanova I.A., Barbarash O.L. Comparative analysis of efficiency of supervised and home-based physical trainings in the outpatient cardiac rehabilitation program in patients after coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;6(2):40–9. (in Russian)
37. Lubinskaya E.I., Nikolaeva O.B., Demchenko E.A. Impact of patient cardiac rehabilitation participation after coronary artery bypass surgery on treatment cost and input pattern. *Translational medicine.* 2014;2:52–7. (in Russian)
38. Lubinskaya E.I., Nikolaeva O.B., Demchenko E.A. Clinical and social effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation program in

- patient after coronary artery bypass surgery. *Vestnik of russian military medical academy*. 2012;1(37):218–23. (in Russian)
39. Kondrikova N.V., Pomeshkina S.A., Inozemtseva A.A., Panycheva E.P., Barbarash O.L. Effectiveness of a three-stage vocational rehabilitation program six months after coronary artery bypass grafting. *Prof'lakticheskaya meditsina*. 2018;21(3):4–9. Doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20182134> (in Russian)
  40. Kantemirova R.K., Chiritsa M.M. The role of clinical functional and professional factors in the rehabilitation and employment prognosis of patients undergoing of coronary artery bypass grafting and balloon coronary angioplasty. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: medicina. Farmacija*. 2011;4(99):148–152. (in Russian)
  41. Panov A.V., Alugishvili M.Z., Abesadze I.T., Lokhovinina N.L., Korzhenevskaya K.V., Titenkov I.V., Kuleshova E.V., Duplyakov D.V., Khokhulunov S.M., Kryukov A.V., Libis R.A., Isaeva E.N., Basyrova I.R., Safonova D.V. Creating a register of patients with coronary heart disease who underwent coronary artery bypass grafting is the most important direction for improving cardiological care. *Kardiologiya*. 2015;55(6):27–33. (in Russian)
  42. Argunova Y.A., Pomeshkina S.A., Inozemtseva A.A. Potential benefits of exercise training as a factor of ischemic preconditioning prior to coronary artery bypass grafting (review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(3):166–174. (in Russian)
  43. Bokeriya L.A., Aronov D.M. et al. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatiks*. 2016;7(3–4):5–71. (in Russian)
  44. Baleva E.S., Alyoshkina O.Y. Perspectives of life quality research in patients with ischemic heart disease. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2011;7:43–44. (in Russian)
  45. Potylicina N.M., Petrova M.M. Rehabilitation of patients after myocardial infarction and operations for myocardial revascularization, in the sanatorium «Yenisei». *Siberian medical review*. 2008;52(4):37–9. (in Russian)
  46. Klimko V.V., Shchegolkov A.M., Chernyshov A.V., Gornov S.V. Experience of medical rehabilitation of patients with ischemic heart disease transparent coronary shunting. *Journal of restorative medicine and rehabilitation*. 2017;5(81):52–60. (in Russian)
  47. Filimonov A.I., Sergeeva O.V., Kuznetsov S.I., Kozlov Yu.S. Evaluation of characteristics of primary disability in patients with ischemic heart disease after coronary arterial bypass graft and development of effective rehabilitation model. *Mediko-Sotsyal'naya Ekspertiza i Reabilitatsiya*. 2009;1:22–4. (in Russian)
  48. Aronov D.M., Ioseliani D.G., Bubnova M.G., Krasnitsky V.B., Grinshstein Y.I., Gulyaeva S.F., Efremushkin G.G., Lyamina N.P. Results of a russian randomized controlled clinical trial evaluating the clinical effectiveness of a comprehensive annual rehabilitation program with the inclusion of physical training in able-bodied patients who underwent acute myocardial infarction in the presence of arterial hypertension. *Journal of restorative medicine & rehabilitation*. 2017;5(81):2–11. (in Russian)
  49. Dyuzhikov A.A., Malyarenko T.N., Malyarenko Y.E. *Medical Journal*. 2012;1(39):106–15. (in Russian)
  50. Filichkin D.E., Nikitin D.A. The problem of physical rehabilitation patients with diseases of the cardiovascular system in russian federation. *Vestnik of smolensk state medical academy*. 2013;12(1):62–7. (in Russian)
  51. Dolgova V.I., Baryshnikova E.V., Kapitanets E.G., Popova E.V., Rokitskaya Y. Psychocorrection of health, activity and mood of patients with coronary artery disease at the stage of sanatorium therapy. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2016;7(6):322–8. (in Russian)
  52. Sumin A.N., Shushunova O.V., Arkhipov O.G. Effect of rehabilitation on diastolic left ventricular function in hypertensive. *Medicine in Kuzbass*. 2016;15(1):68–75. (in Russian)
  53. Tarasevich A.F. New techniques to improve patients' adherence to lifestyle modification. *Journal of restorative medicine and rehabilitation*. 2017;1(77):63–71. (in Russian)
  54. Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Kuzmichkina M.A. Adherence to the treatment of patients after myocardial infarction, and its effect on the course of the post-infarction period. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(S):40b–41a. (in Russian)
  55. Lakomskaya A.V. Psychological well-being in patients undergoing surgery on the blood vessels of the heart. *Bulletin of psychotherapy*. 2017;62(67):87–98. (in Russian)
  56. Zobenko I.A., Misura O.F., Karpukhin A.V., Lubinskaya E.I., Demchenko E.A. Assessment of patient rehabilitation potential in phase II of cardiorehabilitation following coronary artery bypass grafting. *Translational Medicine*. 2019;6(5):6–15. (in Russian)
  57. Karol E.V., Kantemirova R.K., Ivanov O.V., Tegza V.Yu. Special aspects of rehabilitation of elderly disabled people in St. Petersburg and its effectiveness. *Vestnik of the Russian Military Medical Academy*. 2016;4(56):175–80. (in Russian)
  58. Polonskaya I.I., Sergeeva V.V. Medical and social aspects of rehabilitation for coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(6):68–73. Doi: <https://doi.org/10.20969/VSKM>. 2018.11(6).68-73 (in Russian)
  59. Sergeeva V.V., Polonskaya I.I. Medical and social aspects of the impact of comorbid diseases on rehabilitation of patients with coronary heart disease after bypass surgery. *Medical education today*. 2019;1(5):20–33. (in Russian)

## Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Шаленкова М.А.<sup>1</sup>, Иванов А.В.<sup>1</sup>, Климкин П.Ф.<sup>2</sup>

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

<sup>1</sup> ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38», 603000, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5», 603005, Нижний Новгород, Россия

**Введение.** В различные сроки от постановки диагноза «онкологическое заболевание» (ОЗ) у 1,9–4,2% пациентов развивается острый коронарный синдром (ОКС).

**Материал и методы.** В исследование были включены 2 группы больных, госпитализированных с ОКС: основная ( $n = 88$ ), пациенты, имевшие в анамнезе ОЗ (срок верификации ОЗ < 10 лет) и группа сравнения ( $n = 88$ ), сформированная методом «копи-пара» в соотношении 1:1 по полу, возрасту, структуре ОКС. Средний возраст больных составил  $66,6 \pm 9,5$  года, преобладали мужчины (57,9%), ОКС без подъема ST был у 58% пациентов. Уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Наиболее частая локализация ОЗ: легкие (15,9%), желудочно-кишечный тракт (15,9%) и гематологические заболевания (14,8%). У больных ОКС с ОЗ, в отличие от больных ОКС без ОЗ, достоверно чаще отмечались: атипичный ангинозный приступ (15,9 и 4,5% соответственно,  $p = 0,025$ ), ведущая жалоба — одышка и/или общая слабость (27,3 и 14,8% соответственно,  $p = 0,04$ ), влажные хрипы в нижних отделах легких (20,5 и 9,5% соответственно,  $p = 0,03$ ), острая левожелудочковая недостаточность Killip II–IV (31,8 и 15,9% соответственно,  $p = 0,01$ ). Инвазивная тактика достоверно реже применялась у больных ОКС с ОЗ, чем у больных ОКС без ОЗ (79,7 и 95,5% соответственно,  $p = 0,002$ ). Достоверных различий по степени поражения коронарных артерий не выявлено. У больных ОКС с ОЗ, по сравнению с больными ОКС без ОЗ, чаще развивались urgentные сердечно-сосудистые осложнения (28,2 и 6,8% соответственно,  $p = 0,0004$ ), была более высокая госпитальная летальность (12,5 и 3,4% соответственно,  $p = 0,048$ ), особенно досуточная (7,9 и 1,1% соответственно,  $p = 0,03$ ).

**Заключение.** Изучение особенностей клинического течения ОКС у пациентов с ОЗ необходимо для оптимизации их ведения.

**Ключевые слова:** кардиоонкология; острый коронарный синдром; онкологические заболевания; сердечно-сосудистые заболевания.

**Для цитирования:** Шаленкова М.А., Иванов А.В., Климкин П.Ф. Особенности клинического течения острого коронарного синдрома у пациентов с онкологическим заболеванием. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):275–281.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-275-281>

**Для корреспонденции:** Шаленкова Мария Алексеевна — д-р мед. наук, проф., консультант ГКБ № 38; e-mail: [mshalenkova@yandex.ru](mailto:mshalenkova@yandex.ru)

Shalenkova M.A.<sup>1</sup>, Ivanov A.V.<sup>1</sup>, Klimlin P.F.<sup>2</sup>

### THE CLINICAL PECULIARITIES OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASE

<sup>1</sup> City Clinical Hospital № 38, 603000, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 5, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

The acute coronary syndrome (ACS) develops in 1.9–4.2% of patients with the diagnosis «an oncological disease» (OD) in different time.

**Material and methods.** The research included 2 groups of the patients hospitalized with ACS: the main group ( $n = 88$ ), which had OD in the anamnesis (the period of verification of OD < 10 years) and the group of comparison ( $n = 88$ ) created by the «copy-couple» method on a sex, an age, a structure of ACS. The mean age of patients was  $66.6 \pm 9.5$  years, men prevailed (57.9%), non-ST elevation ACS was at 58% of patients. The level of the statistical significantly is  $p < 0.05$ .

**Results.** The most frequent localization of OD: lungs (15.9%), a digestive system (15.9%) and hematologic diseases (14.8%). The patients with ACS and OD, compared with patients with ACS without OD, were significantly often with: an atypical anginous attack (15.9% compared with 4.5%,  $p = 0.025$ ), the main complaint — an asthma or the general weakness (27.3% compared with 14.8%,  $p = 0.04$ ), the crepitations in lower parts of the lungs (20.5% compared with 9.5%,  $p = 0.03$ ), an acute left ventricular failure of Killip II–IV (31.8% compared with 15.9%,  $p = 0.01$ ). The invasive tactics significantly was less used in patients with ACS and OD compared with patients with ACS without OD (79.7% compared with 95.5%,  $p = 0.002$ ). The significant differences on defeat of coronary arteries were not revealed. The urgent cardiovascular complications developed more often in patients with ACS and OD compared with patients with ACS without OD (28.2% compared with 6.8%,  $p = 0.0004$ ), there was higher hospital mortality (12.5% compared with 3.4%,  $p = 0.048$ ), especially less than 24 hours (7.9% compared with 1.1%,  $p = 0.03$ ).

**Conclusion.** The studying of the clinical peculiarities of patients with ACS and OD is necessary for treatment optimization.

**Key words:** cardiooncology; acute coronary syndrome; cancer; cardiovascular disease.

**For citation:** Shalenkova M.A., Ivanov A.V., Klimlin P.F. The clinical peculiarities of acute coronary syndrome in patients with oncological disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):275–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-275-281>

**For correspondence:** Shalenkova M.A. — MD, PhD, DSc, prof., consultant; e-mail: [mshalenkova@yandex.ru](mailto:mshalenkova@yandex.ru)

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

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

**Information about authors**

Shalenkova M.A., <http://orcid.org/0000-0003-0208-2401>

Ivanov A.V., <http://orcid.org/0000-0002-8640-8183>

Klimlin P.F., <http://orcid.org/0000-0002-0231-5909>

Received 26.06.19

Одним из наиболее частых побочных эффектов противоопухолевой терапии является развитие и/или прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [1]. По имеющимся данным, в различные сроки от постановки диагноза «онкологическое заболевание» (ОЗ) у 1,9–4,2% пациентов развивается острый коронарный синдром (ОКС) [2]. Течение ОКС у пациентов с ОЗ обладает рядом особенностей, обусловленных кардиотоксичностью химиотерапии и лучевой терапии, тяжелыми хирургическими вмешательствами, изменениями в системе гемостаза [3]. Часто ОКС развивается на фоне прогрессирования ОЗ и/или при проведении специфической противоопухолевой терапии [4]. При проведении селективной коронарографии (СКГ) у больных ОЗ часто выявляются интактные коронарные артерии (КА), особенно при химиотерапии 5-фторурацилом, капецитабином, гемцитабином [5, 6]. Показано, что наличие ОЗ является самым сильным независимым предиктором для смерти, повторного инфаркта миокарда (ИМ) (относительный риск — ОР 2,1; 95% доверительный интервал — ДИ 1,8–2,5,  $p < 0,001$ ) и кровотечений (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,1,  $p = 0,015$ ) у больных ОКС [7]. В то же время в действующих рекомендациях не представлено четкой позиции по ведению больных ОКС с ОЗ [8, 9].

## Материал и методы

Ретроспективно были проанализированы данные пациентов с ОКС, которые поступали в один из региональных сосудистых центров Нижнего Новгорода с января 2018 г. по май 2019 г. В исследование включены 88 пациентов с ОКС (основная группа: средний возраст  $66,8 \pm 9,4$  года), имевших в анамнезе ОЗ. Группа сравнения ( $n = 88$ ) была сформирована методом «копи-пара» в соотношении 1:1 по полу, возрасту ( $66,4 \pm 9,6$  года) и структуре ОКС. В исследовании преобладали мужчины (58%); женщины были старше мужчин:  $70,2 \pm 8,4$  года и  $64,05 \pm 9,4$  года соответственно ( $p < 0,001$ ). При поступлении ОКС без подъема ST (ОКСбпST) был у 58%, ОКС с подъемом ST (ОКСпST) — у 42% пациентов.

Включение пациентов в исследование проходило с учетом разработанных критериев включения: наличие клинических (ангинозная боль более 20 мин и давностью менее 24 ч), лабораторных (тропонин  $> 0,1$  нг/мл) и/или инструментальных (ЭКГ критерии ОКСпST, ЭКГ критерии ОКСбпST) признаков ОКС, возраст пациентов  $< 85$  лет и для основной группы наличие ОЗ

(в стадии подготовки к лечению, в период лечения (оперативное вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия) и  $< 10$  лет после его завершения); исключения: возраст  $> 85$  лет, раковая кахексия, ХСН III стадии, ХБП С5, сахарный диабет 2-го типа с наличием тяжелых осложнений (диабетическая нефропатия СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, диабетическая ретинопатия  $> II$  стадии, диабетическая стопа), отсутствие информированного согласия на участие в исследовании [8, 9].

Всем пациентам диагностические и лечебные мероприятия проводились в соответствии с действующими рекомендациями и стандартами ведения пациентов с ОКСпST [8] и ОКСбпST [9]. СКГ проведена у 70 (79,5%) пациентов основной группы и у 84 (95,5%) пациентов группы сравнения. Причина непроведения СКГ — отказ больного. За гемодинамически значимый стеноз (ГЗС) приняли стеноз КА  $> 50\%$  [8].

Клинические и лабораторно-инструментальные данные вносились в специально разработанные карты, включающие демографические, анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные данные, исход заболевания. В период госпитализации определяли частоту развития urgentных сердечно-сосудистых осложнений (ССО): кардиогенный шок (КШ), отек легких, тромбоз стента, острое почечное повреждение, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада III степени.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 17.0. При анализе количественных показателей в случае нормального распределения считались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), при ненормальном распределении — медиана (Me) и процентильный интервал 25–75 (Q1–Q3). Качественные показатели представлены в абсолютных числах и процентах. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, качественных — с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона. Уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Была проанализирована структура локализации ОЗ у пациентов с ОКС (табл. 1).

Как видно из табл. 2, наиболее часто встречались ОЗ легких, ЖКТ и гематологические заболевания, что составило 45% от всей структуры ОЗ.

ОЗ I–II стадии было диагностировано в 75,5% случаев. По классификации TNM: число пациентов с T<sub>1-2</sub>

Таблица 1

**Структура локализации ОЗ у больных ОКС (n = 88)**

Локализация ОЗ	Количество пациентов абс. (%)
Легкие	14 (15,9)
ЖКТ	14 (15,9)
Онкогематология*	13 (14,8)
Предстательная железа	12 (13,6)
Молочная железа	11 (12,5)
Почки	10 (11,4)
Матка	7 (7,8)
Мочевой пузырь	6 (6,8)
Другие	12 (13,6)

Примечание. \* — истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, миелодиспластический синдром, множественная миелома, лимфома Ходжкина, лейкозы.

и T<sub>3-4</sub> составило 72,5 и 27,5% соответственно. Поражение лимфатических узлов отмечалось у 17 (19,3%) пациентов, отдаленные метастазы — у 7 (8%). Диагноз ОЗ был верифицирован до момента госпитализации с ОКС в сроки: < 6 мес. — у 34 (38,6%), от 6 мес. до 5 лет — у 34 (38,6%), > 5 лет — у 20 (22,7%) пациентов.

Противоопухолевое лечение было проведено у 66 (75%) пациентов: оперативное вмешательство — у 58%, химиотерапия — у 44,3%, лучевая терапия — у 12,5% пациентов. Треть пациентов получала комбинированное лечение, наиболее часто применялось оперативное вмешательство с последующими курсами химиотерапии в 22,7% случаев. У половины пациентов с верификацией ОЗ в срок < 6 мес. до настоящей госпитализации с ОКС была начата химиотерапия. На момент госпитализации у 40 (45,5%) пациентов не была достигнута ремиссия ОЗ, подтвержденная онкологом.

Сравниваемые группы не отличались по частоте наличия ИБС в анамнезе (68,2 и 64,7% соответственно,  $p = 0,6$ ). Однако установлено, что в основной группе достоверно чаще встречался более длительный коро-

нарный анамнез (> 5 лет), чем в группе сравнения (55,7 и 39,8% соответственно,  $p = 0,03$ ). Группы были сопоставимы по частоте перенесенного ранее ИМ и сахарного диабета 2-го типа в анамнезе.

У больных ОКС с ОЗ, в отличие от больных ОКС без ОЗ, чаще выявлялся атипичный ангинозный приступ (15,9 и 4,5% соответственно,  $p = 0,025$ ), реже регистрировалась иррадиация болей (27,3 и 43,2% соответственно,  $p = 0,027$ ). Кроме того, больные ОКС с ОЗ достоверно чаще предъявляли в качестве ведущей жалобы не боль за грудиной, а одышку и/или общую слабость, по сравнению с пациентами без ОЗ (27,3 и 14,8% соответственно,  $p = 0,04$ ).

При анализе объективных данных (см. табл. 2) установлено, что в группе больных ОКС с ОЗ, по сравнению с больными ОКС без ОЗ, достоверно выше была частота дыхательных движений, чаще выслушивались влажные хрипы в нижних отделах легких. Таким образом, у больных ОКС с ОЗ достоверно чаще регистрировалась острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) Killip II–IV при поступлении, чем у больных ОКС без ОЗ (31,8 и 15,9% соответственно,  $p = 0,01$ ).

При анализе лабораторных данных (табл. 3) установлено, что у больных ОКС с ОЗ наблюдался достоверно более высокий уровень Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> по сравнению с больными ОКС без ОЗ.

В липидном профиле (табл. 3) у больных ОКС с ОЗ, по сравнению с больными ОКС без ОЗ, был достоверно ниже уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ). Уровни общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, индекс атерогенности, билирубина, АЛТ, АСТ, глюкозы в сравниваемых группах достоверно не отличались.

Установлено, что у больных ОКС с ОЗ, по сравнению с больными ОКС без ОЗ, был достоверно более высокий уровень международного нормализованного отношения (МНО) и низкий протромбиновый индекс

Таблица 2

**Объективные данные больных ОКС с ОЗ и без ОЗ при поступлении**

Показатель		с ОЗ (n=88)	без ОЗ (n=88)	p
ЧДД, в минуту		18,5 ± 2,2	17,6 ± 0,9	0,003*
Влажные хрипы, абс. (%)		18 (20,5)	8 (9,5)	0,034*
Цианоз, абс. (%)	акро	10 (11,4)	7 (7,9)	0,6
	диффузный	5 (5,7)	0	0,07
	всего	15 (17,1)	7 (7,9)	0,1
ЧСС, уд./мин		79,8 ± 14,6	79,9 ± 11,6	0,6
САД, мм рт. ст.		144,2 ± 28,85	142,3 ± 23,9	0,2
ДАД, мм рт. ст.		83,1 ± 15,9	82,0 ± 13,6	0,15
Killip	I, абс. (%)		74 (84,1)	0,01*
	II–IV, абс. (%)		14 (15,9)	

Примечание. САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений. \* — статистически достоверно.

Таблица 3

Лабораторные данные больных ОКС с ОЗ и без ОЗ при поступлении ( $M \pm SD$ )

Показатель	с ОЗ ( $n = 88$ )	без ОЗ ( $n = 88$ )	$p$
Тропонин, нг/мл <sup>1</sup>	0,096 [0,0085; 1,865]	0,22 [0,0015; 2,015]	0,6
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,26 ± 0,75	4,14 ± 0,4	0,16
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	140,88 ± 4,49	139,49 ± 3,92	0,049*
Ca <sup>+</sup> , ммоль/л	1,18 ± 0,16	1,13 ± 0,13	0,004*
ОХ, ммоль/л	4,77 ± 1,24	4,88 ± 1,26	0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,21 ± 0,7	1,12 ± 0,3	0,7
ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 1,09	2,91 ± 1,02	0,6
ЛПОНП, ммоль/л	0,76 ± 0,47	0,83 ± 0,34	0,049*
ТГ, ммоль/л	1,58 ± 0,67	1,81 ± 0,74	0,039*
Индекс атерогенности	3,39 ± 1,16	3,4 ± 1,03	0,88
Билирубин, мкмоль/л	18,5 ± 7,92	17,89 ± 5,16	0,69
АЛТ, ЕД/л <sup>1</sup>	25 [14,5; 40,5]	26,5 [18,5; 42]	0,44
АСТ, ЕД/л <sup>1</sup>	32 [20,5; 72]	29,5 [20,5; 52,5]	0,58
Мочевина, ммоль/л	7,76 ± 3,53	7,03 ± 3,11	0,12
Креатинин, мкмоль/л <sup>1</sup>	101,1 [86,3; 124,5]	99,85 [81,3; 115,7]	0,25
Глюкоза, ммоль/л	6,53 ± 2,1	6,6 ± 2,46	0,7
Фибриноген, г/л	4,56 ± 1,75	4,72 ± 3,81	0,7
МНО, %	1,21 ± 0,41	1,16 ± 0,41	0,01*
АЧТВ, с <sup>1</sup>	35,5 [29,6; 54,3]	32,4 [28,6; 40,1]	0,089
ПТИ, %	76,97 ± 20,71	84,84 ± 18	0,002*
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л <sup>1</sup>	9,1 [6,8; 11,9]	8,8 [7; 10,8]	0,49
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,21 ± 0,88	4,62 ± 0,56	0,001*
Гемоглобин, г/л	120,94 ± 28,44	138,8 ± 15,57	0,000004
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л <sup>1</sup>	244,5 [197; 298]	228 [196; 277]	0,28
Альбуминурия, г/л <sup>1</sup>	0,3 [0,11; 0,55]	0,3 [0,1; 0,5]	0,7

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ОХ — общий холестерин, ИА — индекс атерогенности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, <sup>1</sup> — Me[Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>], \* — статистически достоверно.

(ПТИ), что может свидетельствовать о более высоком риске кровотечений [10, 11].

У больных ОКС с ОЗ, по сравнению с больными ОКС без ОЗ, был достоверно ниже средний уровень гемоглобина (Hb) и эритроцитов, а средний уровень лейкоцитов и тромбоцитов не различался (см. табл. 3).

Для оценки показателей, выходящих за пределы референсных значений, у пациентов сравниваемых групп отдельно была проанализирована частота выявления: уровня Hb < 110 г/л (данный уровень Hb выступал в качестве предиктора летального исхода у больных ОКС, включенных в регистр РЕКОРД), тромбоцитов (< 150 × 10<sup>9</sup>/л, так и > 400 × 10<sup>9</sup>/л). Оказалось, что частота встречаемости пациентов с уровнем Hb < 110 г/л была достоверно больше в основной группе по сравнению с группой сравнения (28,4 и 6,8% соответственно,  $p < 0,001$ ) [12].

Число больных с уровнем тромбоцитов > 400 × 10<sup>9</sup>/л было в 3 раза выше в группе ОКС с ОЗ, чем в группе ОКС без ОЗ, однако различия не были достоверны.

Инвазивная тактика (СКГ ± чрескожное коронарное вмешательство — ЧКВ) достоверно реже применялась

у больных ОКС с ОЗ, чем у больных ОКС без ОЗ (79,7 и 95,5% соответственно,  $p = 0,002$ ), что соответствует данным литературы [13, 14]. Наиболее частая причина непроведения СКГ ± ЧКВ — отказ больного.

Стентирование было проведено у 57 (64,8%) пациентов в группе ОКС с ОЗ и у 63 (71,6%) — ОКС без ОЗ. Достоверных различий по виду установленных стентов в исследуемых группах не было. Однако в нашем исследовании пациентам ОКС с ОЗ несколько реже устанавливали стенты с лекарственным покрытием, чем пациентами без ОЗ (24,6 и 34,9% соответственно,  $p = 0,14$ ).

Проведен анализ используемых видов реперфузионной терапии у больных ОКС с ОЗ и без ОЗ в зависимости от формы ОКС (табл. 4).

Больным ОКСпST TЛТ была проведена на догоспитальном этапе. Частота применения различных видов реперфузионной терапии у больных ОКС с ОЗ и без ОЗ в зависимости от формы ОКС не имела достоверных различий в исследуемых подгруппах.

При анализе данных СКГ у больных ОКС с ОЗ и без ОЗ (табл. 5) достоверных различий по частоте

Таблица 4

**Частота использования различных видов реперфузионной терапии у больных ОКС с ОЗ и без ОЗ в зависимости от формы ОКС**

Форма ОКС	Вид терапии	Больные ОКС (n = 176)		p
		с ОЗ (n = 88)	без ОЗ (n = 88)	
пST (n = 37), абс. (%)	ТЛТ	8 (21,6)	8 (21,6)	1
	Первичное ЧКВ	22 (59,5)	27 (73)	0,3
	Спасительное ЧКВ	6 (16,2)	5 (13,5)	1
	Отсроченное ЧКВ	2 (5,4)	3 (8,1)	1
	Стентировано	27 (73)	33 (89,2)	0,14
	Отказ от ЧКВ	7 (18,9)	2 (5,4)	0,15
бпST (n = 51), абс. (%)	ЧКВ	40 (78,4)	49 (96,1)	0,015
	Стентировано	30 (58,8)	31 (60,8)	1
	Отказ от ЧКВ	11 (21,6)	2 (3,9)	0,015

Примечание. ТЛТ — тромболитическая терапия.

Таблица 5

**Данные СКГ у больных ОКС с ОЗ и без ОЗ**

Вид окклюзии	С ОЗ (n = 70), абс. (%)	Без ОЗ (n = 84), абс. (%)	p
Острая окклюзия	26 (37,1)	24 (28,6)	0,26
Хроническая окклюзия	36 (51,4)	42 (50)	0,86
ГЗС	62 (88,6)	66 (78,6)	0,09

выявления ГЗС, острой и хронической окклюзии КА не выявлено.

Обращало на себя внимание, что у больных ОКС с ОЗ давностью < 6 мес., по сравнению с больными ОКС с ОЗ давностью от 6 мес. до 5 лет, чаще выявлялась острая окклюзия КА (48 и 25% соответственно,  $p = 0,15$ ), а частота выявления хронической окклюзии КА, напротив, была выше у пациентов с ОЗ давностью от 6 мес. до 5 лет (60,7 и 36% соответственно,  $p = 0,1$ ), но различия не были достоверны.

Однако у больных ОКС с ОЗ была тенденция к большей частоте выявления ГЗС, по сравнению с больными ОКС без ОЗ (88,6 и 78,6% соответственно,  $p = 0,09$ ), что, возможно, связано с большей длительностью ИБС у больных ОКС с ОЗ и их разнородностью по локализации ОЗ, стадии, времени верификации диагноза и проводимого лечения.

У больных ОЗ в стадии прогрессирования ОКС чаще развивался при отсутствии ГЗС (19,2 и 7,5% соответственно,  $p = 0,15$ ), однако различия не достигали статистической значимости. В то же время у больных ОКС с ОЗ давностью < 6 мес. в стадии прогрессирования ( $n = 20$ ) частота острой окклюзии КА составила 90%.

Проанализированы результаты некоторых показателей ЭХО КГ у больных ОКС с ОЗ и без ОЗ (табл. 6).

Установлено, что у больных ОКС с ОЗ, по сравнению с больными ОКС без ОЗ, была достоверно больше величина медианы КДО и КСО ЛЖ, а средняя величина ФВ ЛЖ — ниже. По имеющимся данным, одним из наиболее частых проявлений кардиотоксичности является развитие сердечной недостаточности [11]. В связи с этим ФВ ЛЖ используется в качестве раннего критерия кардиотоксичности противоопухолевой терапии [15]. Установлено, что частота выявления

Таблица 6

**Некоторые показатели ЭХО КГ у больных ОКС с ОЗ и без ОЗ ( $M \pm SD$ )**

Показатель	С ОЗ (n = 88)	Без ОЗ (n = 88)	p
КДО, мл <sup>1</sup>	112 [90; 130]	94 [79,5; 119,5]	0,009*
КСО, мл <sup>1</sup>	55,5 [43; 73]	44 [36; 57]	0,0008*
УО, мл	54 ± 14,4	51,1 ± 14,5	0,13
ФВ, %	47,3 ± 8,3	51 ± 7,4	0,0014*
СДЛА, мм рт. ст.	36,2 ± 10,6	33,9 ± 8,8	0,13

Примечание. КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; <sup>1</sup> — Me [Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>]; \* — статистически достоверно.

Таблица 7

**Частота и структура ургентных сердечно-сосудистых осложнений у больных ОКС с ОЗ и без ОЗ**

Ургентные осложнения	с ОЗ (n = 88), абс. (%)	без ОЗ (n = 88), абс. (%)
КШ	9 (10,2)	1 (1,1)
Отек легких	9 (10,2)	6 (6,8)
Тромбоз стента	4 (4,5)	1 (1,1)
ОПП	4/4,5	0
АВ-блокада III степени	2/2,3	0
ФЖ	2/2,3	0

Примечание. КШ — кардиогенный шок, ОПП — острое почечное повреждение, ФЖ — фибрилляция желудочков.

систолической дисфункции была достоверно выше у пациентов ОКС с ОЗ, по сравнению с группой без ОЗ (60,2 и 34,1% соответственно,  $p = 0,0005$ ), что соответствует данным литературы [16].

У больных ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, достоверно чаще развивались ургентные ССО (28,2 и 6,8% соответственно,  $p = 0,0004$ ). Частота и структура ургентных ССО в госпитальном периоде у больных ОКС с ОЗ и без ОЗ представлена в табл. 7.

В период госпитализации из 176 пациентов с ОКС умерло 14 (7,9%). В группе больных ОКС с ОЗ, по сравнению с больными ОКС без ОЗ, была достоверно выше госпитальная летальность (12,5 и 3,4% соответственно,  $p = 0,048$ ), в том числе досуточная (7,9 и 1,1% соответственно,  $p = 0,03$ ).

**Обсуждение**

В нашем исследовании преобладали пациенты с ОЗ легких, ЖКТ и онкогематологией, при которых имеется наиболее высокий риск развития ИМ [17].

У больных ОЗ манифестация ОКС достоверно чаще была с атипичной клиникой и с развитием ОЛЖН (31,8 и 15,9% соответственно,  $p = 0,01$ ).

У больных ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, достоверно были выше уровни электролитов:  $\text{Ca}^{2+}$  ( $1,18 \pm 0,16$  и  $1,13 \pm 0,13$  ммоль/л соответственно,  $p = 0,004$ ),  $\text{Na}^+$  ( $140,88 \pm 4,49$  и  $139,49 \pm 3,92$  ммоль/л соответственно,  $p = 0,049$ ). По данным литературы уровень  $\text{Ca}^{2+}$  повышается при ОЗ ЖКТ, множественной миеломе и костных метастазах [19]. В нашем исследовании пациентов с такими ОЗ было 23 (26,1%) [18].

У больных ОКС с ОЗ был достоверно более высокий уровень МНО ( $1,21 \pm 0,41\%$  и  $1,16 \pm 0,41\%$  соответственно,  $p = 0,01$ ) и низкий ПТИ ( $76,97 \pm 20,71\%$  и  $84,84 \pm 18\%$  соответственно,  $p = 0,002$ ), по сравнению с больными ОКС без ОЗ. По имеющимся данным повышенный риск развития кровотечений у пациентов с ОЗ часто связан с изменениями в системе гемостаза и тромбоцитопенией [7, 10].

По данным литературы у пациентов с ОЗ часто диагностируются анемия и тромбоцитопения [10, 11]. В нашем исследовании у больных ОКС с ОЗ были достоверно

ниже средний уровень Hb ( $120,94 \pm 28,44$  и  $138,8 \pm 15,57$  г/л,  $p = 0,000004$ ) и эритроцитов ( $4,21 \pm 0,88$  против  $4,62 \pm 0,56$ ,  $10^{12}/л$ ,  $p = 0,001$ ). По имеющимся данным, значение уровня Hb  $< 110$  г/л являлось независимым предиктором летального исхода во время госпитализации у больных с ОКС, включенных в регистр РЕКОРД [12]. Частота встречаемости пациентов с уровнем Hb  $< 110$  г/л также была достоверно выше в основной группе, чем в группе сравнения (28,4 и 6,8% соответственно,  $p < 0,001$ ).

Инвазивная тактика достоверно реже применялась у больных ОКС с ОЗ, чем у больных ОКС без ОЗ (79,7 и 95,5% соответственно,  $p = 0,002$ ), что соответствует данным литературы [13, 14].

По имеющимся данным, ОКС у больных ОЗ может развиваться на интактных КА [5, 6]. Однако по данным СКГ в исследуемых группах мы не выявили достоверных различий по частоте выявления ГЗС, что, возможно, связано с неоднородностью пациентов основной группы по виду ОЗ, стадии и времени верификации.

Развитие сердечной недостаточности — наиболее частое проявление кардиотоксичности, поэтому ФВ ЛЖ используется в качестве критерия последней [15]. Средняя величина ФВ ЛЖ в нашем исследовании у больных ОКС с ОЗ была достоверно ниже, чем у больных ОКС без ОЗ ( $47,3 \pm 8,3$  и  $51 \pm 7,4\%$  соответственно,  $p = 0,0014$ ), а частота встречаемости систолической дисфункции в основной группе составила 60,2%.

В исследовании не было достоверных различий в частоте развития госпитальных ССО у больных ОКС с ОЗ [20]. В то же время было показано, что больные ОКС с ОЗ имеют более высокий риск развития госпитальных ССО [7]. В нашем исследовании ургентные ССО достоверно чаще развивались у больных ОКС с ОЗ (28,2 и 6,8% соответственно,  $p = 0,0004$ ).

В группе больных ОКС с ОЗ летальность была достоверно выше, чем в группе ОКС без ОЗ (12,5 и 3,4% соответственно,  $p = 0,048$ ), в том числе и досуточная (7,9 и 1,1% соответственно,  $p = 0,03$ ), что соответствует данным литературы [10, 11].

**Заключение**

Для оптимизации лечения больных ОКС с ОЗ необходимы совместные усилия специалистов, участвующих в лечении онкологических больных, которые позволяют предупреждать отдаленные ССО противоопухолевой терапии без ущерба эффективности лечения ОЗ.

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

**Источники финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Leslie L.R., Gregory T.A., John D.B. et al. The childhood cancer survivor study: a national cancer institute-supported resource for outcome and intervention research. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(14):2308–18.

2. Лубоятникова Е.С., Дупляков Д.В. Острый коронарный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3(143):140–4.
3. Баллузек М.Ф., Ионова А.К. Кардиоонкология в программах лечения и реабилитации онкологических больных. *Российский кардиологический журнал*. 2014;5(109):75–80.
4. Velders M.A., Boden H., Hofma S.H. et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2013;112:1867–72.
5. Svilaas T., Lefrandt J.D., Gietema J.A. et al. Long-term arterial complications of chemotherapy in patients with cancer. *Thromb. Res.* 2016;140:109–18. <sup>SEP16</sup> Canale M.L., Camerini A., Stroppa S. et al. A case of acute myocardial infarction during 5-fluorouracil infusion. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2006;7:835–7.
7. Iannaccone M., D'Ascenzo F., Vadalà P. et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2018;7(7):631–8.
8. Рекомендации по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 / Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):103–58.
9. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 / Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2016;3(131):9–63.
10. Kuter D.J. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29(4):282–94.
11. ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016;37:2768–801.
12. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией: результаты регистра РЕКОРД. *Российский кардиологический журнал*. 2012;17(5):12–6.
13. Guddati A.K., Joy P.S., Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2016;142:471–9.
14. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the joint task force on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014;35(35):2383–431.
15. Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л. и др. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. *Кардиология*. 2017;57(54):31–7.
16. Фейсханова Л.И., Малов А.А., Харисова Э.Х. Поражение сердца, обусловленное химиотерапией при онкологических заболеваниях. *Сердечная недостаточность*. 2015;16(5):296–302.
17. Zoller B., Ji J., Sundquist J. et al. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: A nationwide follow-up study from Sweden. *Eur. J. Canc.* 2012;48:121–8.
18. Ижанов Е.Б., Лашкул С.В., Туманова А.К. и др. Злокачественные новообразования органов пищеварения. *Онкология и радиология Казахстана*. 2014;1(31):34–66.
19. Ручкин В.Н., Ганцев К.Ш. Лечение костных метастазов у онкологических больных. *Креативная хирургия и онкология*. 2010;2:78–83.
20. Лубоятникова Е.С., Дупляков Д.В., Киселев А.Р. и др. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Кардиология*. 2018;58(12):5–12.
1. Leslie L.R., Gregory T.A., John D.B. et al. The childhood cancer survivor study: a national cancer institute-supported resource for outcome and intervention research. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(14):2308–18.
2. Luboyatnikova E.S., Duplyakov D.V. Acute coronary syndrome in malignancy patients. *Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal*. 2017;3(143):140–4. (in Russian)
3. Balluzek M.F., Ionova A.K. Cardio-oncology in treatment and rehabilitation programs of oncological patients. *Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal*. 2014;5(109):75–80. (in Russian)
4. Velders M.A., Boden H., Hofma S.H. et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2013;112:1867–72.
5. Svilaas T., Lefrandt J.D., Gietema J.A. et al. Long-term arterial complications of chemotherapy in patients with cancer. *Thromb. Res.* 2016;140:109–18.
6. Canale M.L., Camerini A., Stroppa S. et al. A case of acute myocardial infarction during 5-fluorouracil infusion. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2006;7:835–7.
7. Iannaccone M., D'Ascenzo F., Vadalà P. et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2018;7(7):631–8.
8. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal*. 2018;23(5):103–58. (in Russian)
9. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal*. 2016;3(131):9–63. (in Russian)
10. Kuter D.J. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29(4):282–94.
11. ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016;37:2768–801.
12. Erlich A.D., Gratsianskiy N.A. Treatment specifics and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome and anaemia: RECORD Registry results. *Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal*. 2012;17(5):12–6. (in Russian)
13. Guddati A.K., Joy P.S., Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2016;142:471–9.
14. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the joint task force on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014;35(35):2383–431.
15. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L. et al. Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients. *Kardiologiya*. 2017;57(54):31–7. (in Russian)
16. Feyskhanova L.I., Malov A.A., Harisova E.H. The damage of heart caused by chemotherapy at oncological diseases. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2015;16(5):296–302. (in Russian)
17. Zoller B., Ji J., Sundquist J. et al. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: A nationwide follow-up study from Sweden. *Eur. J. Canc.* 2012;48:121–8.
18. Izhanov E.B., Lashkul S.V., Tumanov A.K. et al. Cancer of digestive organs. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana*. 2014;1(31):34–66. (in Russian)
19. Ruchkin V.N., Gantsev K.Sh. Osseal metastasis treatment. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2010;2:78–83. (in Russian)
20. Luboyatnikova E.S., Duplyakov D.V., Kiselev A.R. et al. ST-Elevation myocardial infarction in patients with malignancies. *Kardiologiya*. 2018;58(12):5–12. (in Russian)

REFERENCES

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Агарков Н.М.<sup>1</sup>, Маркелов М.Ю.<sup>2</sup>, Маркелова Е.А.<sup>2</sup>, Волков П.С.<sup>3</sup>**ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ ПО ИНФОРМАТИВНЫМ КАРДИОМАРКЕРАМ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», 305040, Курск, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу средств медицинского применения» Росздравнадзора, 109074, Москва, Россия<sup>3</sup>НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД»», 125367, Москва, Россия*Инфаркт миокарда в пожилом возрасте является ведущей патологией и причиной смертельных случаев.***Цель исследования** — оценить прогностическую значимость и информативность кардиомаркеров крови у пожилых больных с инфарктом миокарда.**Материал и методы.** Исследование кардиомаркеров у 107 больных инфарктом миокарда в возрасте 65–75 лет и у 83 больных инфарктом миокарда 50–60 лет проведено иммунохроматографическим, биолюминесцентным методами и с помощью электрофореза на ацетате целлюлозы с последующим расчетом информативности и прогностических коэффициентов. Контролем служили 95 лиц в возрасте 65–75 лет без инфаркта миокарда.**Результаты.** Наибольшей информативностью и прогностической значимостью у пожилых пациентов с инфарктом миокарда обладают тропонин Т, мозговой натрийуретический пептид, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и лактат-дегидрогеназа-1.**Заключение.** Применение данных кардиомаркеров улучшит диагностику и выделение пациентов с инфарктом миокарда в группу высокого риска.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; кардиомаркеры; диагностика инфаркта миокарда; прогнозирование инфаркта миокарда.

**Для цитирования:** Агарков Н.М., Маркелов М.Ю., Маркелова Е.А., Волков П.С. Диагностика и прогнозирование инфаркта миокарда в пожилом возрасте по информативным кардиомаркерам. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):282–286.DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-282-286>**Для корреспонденции:** Агарков Николай Михайлович — д-р мед. наук, проф. кафедры биомедицинской инженерии; e-mail: vitalaxen@mail.ruAgarkov N.M.<sup>1</sup>, Markelov M.Yu.<sup>2</sup>, Markelova E.A.<sup>2</sup>, Volkov P.S.<sup>3</sup>**DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION IN THE ELDERLY BY INFORMATIVE CARDIOMARKERS**<sup>1</sup>Southwestern State University, 305040, Kursk, Russia<sup>2</sup>Information and Methodological Center for Examination Accounting and Analysis of Medical Devices, 109074, Moscow, Russia<sup>3</sup>JSC «Russian Railways» Scientific Clinical Center, 125367, Moscow, Russia*Myocardial infarction in old age is the leading pathology and cause of deaths.***The aim of the study** was to evaluate the prognostic significance and informative value of cardiac markers of blood in elderly patients with myocardial infarction.**Material and methods.** The study of cardiac markers in 107 patients with myocardial infarction at the age of 65–75 years and in 83 patients with myocardial infarction at the age of 50–60 years was carried out by immunochromatographic, bioluminescent methods and by electrophoresis on cellulose acetate, followed by the calculation of informativeness and prognostic coefficients. 95 persons aged 65–75 years without myocardial infarction served as control.**Results.** Troponin T, brain natriuretic peptide, glucose-6-phosphate dehydrogenase and lactate dehydrogenase-1 have the most informative and prognostic significance in elderly patients with myocardial infarction.**Conclusion.** The use of these cardiac markers will improve the diagnosis and isolation of patients with myocardial infarction at high risk.

Key words: myocardial infarction; cardiomarkers; diagnosis of myocardial infarction; prognosis of myocardial infarction.

**For citation:** Agarkov N.M., Markelov M.Yu., Markelova E.A., Volkov P.S. Diagnosis and prognosis of myocardial infarction in the elderly by informative cardiomarkers. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):282–286.DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-282-286>**For correspondence:** Nikolay M. Agarkov — MD, PhD, DSc, prof. of biomedical engineering Department, Southwestern state University; e-mail: vitalaxen@mail.ru**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.**Information about authors**Agarkov N.M., <http://orcid.org/0000-0002-4821-3692>Markelov M.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-5607-5747>Markelova T.A., <http://orcid.org/0000-0001-8720-6519>Volkov P.S., <http://orcid.org/0000-0002-6793-7362>

Многочисленные исследования свидетельствуют об актуальности заболеваемости населения инфарктом миокарда (ИМ), в том числе лиц пожилого возраста, в различных странах [1–4]. ИМ продолжает оставаться ведущей причиной не только заболеваемости, но и инвалидизации и смертности в Российской Федерации. В России ежегодно регистрируется более 120 000 подтвержденных случаев ИМ и 500 000 новых случаев острого коронарного синдрома [5]. Показатели смертности в России, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, значительно превышают средние показатели стран Европы, Австралии, Японии и США [6]. В России ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирают 2 102 000 человек.

ИМ ассоциируется с существенным социально-экономическим ущербом. Результаты анализа экономических последствий высокой заболеваемости ИМ в Российской Федерации позволили определить ежегодный экономический ущерб в 74 млрд рублей. Его величина существенно возрастает вследствие увеличения в нашей стране доли пожилых, по которым ИМ наносит основной удар [7]. Около 80% умерших от различных сердечно-сосудистых заболеваний составляют лица старше 65 лет. На сегодняшний день приблизительно 60% всех верифицируемых случаев ИМ происходит у данной категории пациентов. Регистровые исследования показывают, что пациенты пожилого возраста относятся к группе высокого риска развития ИМ [2]. Кроме того, пожилой возраст ассоциируется с другими потенциальными факторами риска ИМ (гипертония, гиперлипидемия, атеросклероз, почечная недостаточность и т.д.), что усложняет диагностику ИМ в данном возрасте. Трудности диагностики возникают и в тех случаях, когда ЭКГ нормальная или практически нормальная, или на ЭКГ имеются изменения, связанные с нарушением внутрижелудочковой проводимости или гипертрофией левого желудочка [8]. Дополнить и улучшить диагностику ИМ в пожилом возрасте позволяют лабораторные методы по определению биомаркеров. Изучение содержания биомаркеров в крови дает важную дополнительную информацию о прогнозе заболевания, развитии осложнений и способствует улучшению диагностики ИМ [4].

**Цель исследования** — оценить прогностическую значимость и информативность кардиомаркеров крови у пожилых больных с ИМ.

#### Материал и методы

В клинических условиях обследовано 107 больных ИМ в возрасте 65–75 лет и 83 пациента с ИМ в возрасте 50–60 лет. Контролем служили 95 человек в возрасте 65–75 лет без ИМ. Диагноз ИМ устанавливался на основе клинических данных острой ишемии миокарда и с обнаружением подъема и/или падения значений сердечных тропонинов, где как минимум одно значение было выше 99-й перцентили верхней границы нормы и имелся как минимум один из следующих симптомов:

- симптомы ишемии миокарда;
- нововыявленные ишемические изменения на ЭКГ;
- развитие патологических зубцов Q;
- наличие на методах визуализации данных за нововыявленную потерю жизнеспособного миокарда либо нововыявленное нарушение региональной подвижности стенок по типу, характерному для ишемической этиологии;
- выявление коронарного тромба на ангиографии.

Определение мозгового натрийуретического пептида выполнялось иммуноферментным методом в сыворотке крови с помощью реагентов NT-proBNP-ИФА-БЕСТ («Вектор-Бест», Россия). Содержание тропонина Т изучено иммунохроматографическим методом и набором тестов АСОН Biotech. При определении активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы в тромбоцитах использован биolumинесцентный метод. Содержание изоферментов ЛДГ-1 и ЛДГ-2 определяли посредством электрофореза на ацетате целлюлозы.

При определении прогностической значимости и информативности исследованных кардиомаркеров применялись соответствующие формулы. Прогностические коэффициенты (ПК) рассчитывались по формуле:

$$\text{ПК} = 10 \times \lg(P_1/P_2),$$

где ПК — прогностический коэффициент,  $P_1$  — частота встречаемости отклонений кардиомаркера у больных ИМ пожилого возраста,  $P_2$  — частота встречаемости отклонений этого же кардиомаркера у больных ИМ 50–60 лет. Для оценки информативности кардиомаркеров использовалась формула:

$$J = 10 \times \lg(P_1/P_2) \times 0,5 \times (P_1 - P_2),$$

где  $J$  — информативность кардиомаркера крови,  $P_1$  — частота отклонений кардиомаркера от границ нормы у больных ИМ пожилого возраста,  $P_2$  — частота отклонений данного кардиомаркера у больных ИМ 50–60 лет. При обработке полученных результатов применялся статистический пакет Statistica 6.0, а при анализе достоверности различий — непараметрический критерий Т-Уайта.

#### Результаты и обсуждение

Направленность изменений большинства изученных кардиомаркеров крови у больных ИМ по отношению к контрольной группе практически одинакова (табл. 1). Развитие ИМ в обеих группах приводит преимущественно к репрезентативному повышению в сравнении с контролем лабораторных кардиомаркеров периферической крови, за исключением глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, уровень которой статистически значимо понизился, и в большей степени — среди пациентов с ИМ в возрасте 65–75 лет. Однако в группе больных ИМ пожилого возраста увеличение содержания в сыворотке крови мозгового натрийуретическо-

Таблица 1

**Содержание кардиомаркеров у больных с инфарктом миокарда (ИМ) и в контрольной группе ( $M \pm m$ )**

Кардиомаркер	Больные 65–75 лет с ИМ (1)	Больные 50–60 лет с ИМ (2)	Контрольная группа	Достоверность различий
Мозговой натрийуретический пептид, пг/мл	498,7 ± 7,2	94,2 ± 10,5	120,3 ± 5,1	$p_{1,2} < 0,001$
Тропонин Т, мкг/л	52,5 ± 5,8	131,5 ± 4,9	0,28 ± 0,2	$p_{1,2} < 0,001$
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ФЕ	6,2 ± 0,9	13,2 ± 1,3	54,7 ± 4,3	$p_{1,2} < 0,001$
Глутатионредуктаза, ФЕ	16,7 ± 2,5	40,8 ± 3,1	3,6 ± 0,7	$p_{1,2} < 0,001$
ЛДГ-1, МЕ/л	457,2 ± 6,4	1005,9 ± 9,4	104,5 ± 5,6	$p_{1,2} < 0,001$
ЛДГ-2, МЕ/л	212,6 ± 4,2	297,6 ± 5,4	92,4 ± 3,5	$p_{1,2} < 0,001$

го пептида, тропонина Т, глутатионредуктазы, ЛДГ-1 и ЛДГ-2 менее выраженное, чем у больных ИМ 50–60 лет, с достоверной разницей во всех случаях. Так, среди названных кардиомаркеров крови у пациентов с ИМ пожилого возраста в сравнении с группой больных ИМ 50–60 лет уровень тропонина Т в 2,5 раза ниже, а глутатионредуктазы — в 2,4 раза ниже, но многократно превосходит их содержание в контроле в обоих случаях. Несколько в меньшей степени сравниваемые пациенты с ИМ различаются по содержанию в сыворотке крови ЛДГ-1 и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Сопоставляемые группы больных минимально отличаются по уровню ЛДГ-2, несмотря на статистически значимое различие, установленное при их обследовании.

Таким образом, развитие ИМ в пожилом возрасте в сравнении с лицами 50–60 лет сопровождается менее значительными изменениями показателей кардиомаркеров в сыворотке крови, что имеет важное научное и практическое значение для диагностики рассматриваемой патологии.

Оценивая указанные изменения в содержании кардиомаркеров в крови больных ИМ пожилого возраста в сравнении с пациентами с ИМ 50–60 лет и представителями контрольной группы, можно заявлять о приоритетности параметров тропонина Т, мозгового натрийуретического пептида, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы для выявления данного заболевания.

Информативность кардиомаркеров для диагностики ИМ у лиц пожилого возраста в целом высокая, но максимальные величины данного критерия свойственны тропонину и мозговому натрийуретическому пептиду (см. табл. 2). Информативность названных лабораторных кардиомаркеров для верификации рассматриваемого заболевания составляет 40,6% от общей суммы информативности всех показателей, что, безусловно, указывает на их приоритетность. Значительную меру информативности имеет также содержание в сыворотке крови глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Существенно ниже оказалась информативность изоферментов ЛДГ, причем с меньшей величиной — ЛДГ-2. Минимальной информативностью у больных ИМ пожилого возраста обладает глутатионредуктаза.

При анализе прогностической значимости изученных лабораторных кардиомаркеров у больных пожи-

лого возраста с ИМ установлено наивысшее значение данного показателя для тропонина Т. Незначительно ниже величина прогностического коэффициента мозгового натрийуретического пептида. Высокий уровень прогностической значимости характерен также для глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, который близок по своему значению к показателю мозгового натрийуретического пептида. Обращает внимание высокая прогностическая значимость одного из кардиоспецифических ферментов — ЛДГ-1 — для установления вероятности риска развития ИМ.

Прогностическая значимость активности изофермента ЛДГ-2 у пожилых с ИМ существенно ниже ЛДГ-1, а минимальной прогностичностью, как видно из табл. 2, обладает глутатионредуктаза.

В предшествующих исследованиях показано, что «у пациентов с ИМ быстро повышается уровень сердечного тропонина, как правило, в течение 1 часа после появления первых симптомов и какое-то время остается повышенным, обычно несколько дней [9, 10]. Однако активность кардиоспецифических ферментов (креатинфосфокиназы, ее МВ-изофермента, тропонина) в сыворотке крови у пациентов старше 65 лет с ИМ достоверно ниже, чем у более молодых больных, что объясняется сниженным содержанием этих ферментов

Таблица 2

**Информативность и прогностическая значимость лабораторных кардиомаркеров при инфаркте миокарда у пожилых пациентов**

Кардиомаркер	Информативность	Прогностический коэффициент при выявлении отклонений
Мозговой натрийуретический пептид	208,7	–25,2
Тропонин Т	224,3	–28,4
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	196,5	–21,9
Глутатионредуктаза	131,7	–10,6
ЛДГ-1	163,8	–18,5
ЛДГ-2	140,4	–13,4
Итого	1 065,4	–118

в кардиомиоцитах пожилых [7]. ИМ у пожилых протекает с рядом и других существенных особенностей — «стертость течения, нетипичность ЭКГ-картины». Однако информативность и прогностическая значимость указанных кардиоспецифических маркеров у больных ИМ пожилого возраста оставалась неизвестной и установлена нами впервые.

Сказанное в полной мере относится и к мозговому натрийуретическому пептиду — единственному нейрого르몬у, который продуцируется кардиомиоцитами желудочков сердца и может служить диагностическим маркером ИМ и распространенности ишемии, приводящей к нарушению подвижности миокарда и повышению напряжения стенки миокарда, что в свою очередь вызывает быструю, в течение нескольких часов, активацию гена мозгового натрийуретического пептида [11].

Повышение уровня натрийуретического пептида наблюдается у больных ИМ без клинических проявлений на момент госпитализации [12]. Пациенты с нормальным уровнем мозгового натрийуретического пептида при госпитализации, по сравнению с пациентами с повышенным уровнем данного гормона, были моложе. Частота развития повторного ИМ в течение года в исследуемых группах существенно не различалась. Больные ИМ с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида должны относиться к группе высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений [12]. Наибольшее повышение натрийуретического пептида у больных с острым ИМ отмечается на 3-и сутки [4].

В нашей работе впервые выявлены высокая информативность и прогностическая значимость глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у пациентов с ИМ. У больных острым коронарным синдромом (ОКС) активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в сравнении с контрольными значениями снижена в тромбоцитах как у аспиричувствительных пациентов, так и аспирирезистентных [13]. Однако у последних активность данного фермента понижена более выражено, чем у аспиричувствительных больных ОКС. Обратная зависимость наблюдается при определении активности НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы, которая у больных снижена, но у аспиричувствительных пациентов понижение активности существеннее, чем у аспирирезистентных. Независимо от чувствительности к аспирину, у больных ОКС активность глутатионредуктазы снижена.

У пациентов с подозрением на острый ИМ диагностическая информативность такого клинического симптома, как боль в груди, ограничена [14]. G.M. Rubini и соавт. [14] без определения прогностичности указывают, что пожилой возраст, мужской пол, семейная отягощенность ИБС, гиперлипидемия, гипертензия, предшествующая симптоматика ИБС, а также атеросклеротическое поражение периферических или брахиоцефальных артерий увеличивают вероятность развития ИМ. У пожилых пациентов чаще наблюдается атипичное развитие ИМ.

При сравнении прогностической значимости тропонина и мозгового натрийуретического пептида у больных ИМ с элевацией и без элевации сегмента *ST* выявлено, что натрийуретический пептид является ранним чувствительным маркером ишемии миокарда, который возрастает в ближайшее время после ИМ [15]. Прогностическое значение повышения мозгового натрийуретического пептида при ИМ и ОКС обусловлено тем, что его уровень отражает коморбидные состояния, такие как пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, которые сами по себе ассоциируются с худшим прогнозом данных заболеваний, а развитие выраженной дисфункции левого желудочка является важным предиктором неблагоприятного исхода [12].

Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида определяется тем, что он может использоваться в качестве дополнительного маркера распространенности ишемии у больных острым ИМ, и связано с ближайшим и отдаленным прогнозом в отношении выживаемости, развития повторных коронарных событий и сердечной недостаточности [16, 17].

Наряду с тропонином Т высокой прогностической значимостью в развитии острого ИМ обладают кардиоспецифические ферменты — креатинкиназа-МВ, ЛДГ-2, ЛДГ-1 [1]. Показано, что прогностический коэффициент креатинкиназы-МВ у больных острым ИМ составляет –32,9 против –31,3 для тропонина Т. Высокое прогностическое значение установлено также для изоферментов ЛДГ-1 (–30,5) и ЛДГ-2 (–29,4) при выявлении острого ИМ.

## Заключение

Среди изученных кардиомаркеров при ИМ у пожилых лиц высокой информативностью и прогностической значимостью обладают тропонин Т, мозговой натрийуретический пептид, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и ЛДГ-1. Это позволяет считать данные лабораторные кардиомаркеры ключевыми в диагностике и прогнозировании ИМ в пожилом возрасте.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кашгалап В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы антитромботической терапии при остром коронарном синдроме. (По материалам Европейского конгресса кардиологов 2017 г.). *Медицинский совет*. 2017;12:82–88.
2. Каюмова Г.Х., Разин В.А. Факторы роста и повреждения: их прогностическое значение при остром коронарном синдроме. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016;2:36–44.
3. Макоева М.Х., Федорова М.М., Автандилов А.Г. и др. Динамика и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка при остром инфаркте миокарда в зависимости от тактики лечения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;59(2):23–26.
4. *Здравоохранение в России*. 2015: Статистический сборник. М.: Росстат. 2017;174.
5. *Информационный бюллетень № 317. Всемирная организация здравоохранения*. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru> (дата обращения: 01.03.2018)

6. Семитко С.П., Климов В.П., Шогенов З.С. и др. Эндovasкулярное лечение острого трансмурального инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: первый опыт. *Клиническая геронтология*. 2009;15(4–5):34–38.
7. Ардашев А.В., Стаферов А.В., Конев А.В. и др. Современные подходы к диагностике, стратификации риска и интервенционному лечению больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Клиническая практика*. 2015;3–4 (23):59–84.
8. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012;33:2551–2567.
9. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012;33:2252–2257.
10. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н. Место мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения острого коронарного синдрома. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010;4:74–78.
11. Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф., Долотовская П.В. и др. Прогностическое значение уровня мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом без симптомов сердечной недостаточности. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(1):41–46.
12. Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Гринштейн И.Ю. и др. Зависимость метаболизма тромбоцитов от хемилуминесцентной активности нейтрофилов при остром коронарном синдроме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;5(107):59–66.
13. Rubini Gimenez M., Reiter M., Twerenbold R. et al. Sex specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern. Med.* 2014;174:241–249.
14. Ogawa A., Seino Y., Yamashita T. et al. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circ. J.* 2006;70:1372–1378.
15. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A. et al. N-terminal probrain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO) — IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275–281.
16. Tapanainen J.M., Lindgren K.S., Mäkikallio T.H. et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the b-blocking era. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:757–763.
3. Makoeva M.H., Fedorova M.M., Avtandilov A.G. et al. Dynamics and prognostic value of brain natriuretic peptide and c-reactive protein under acute cardiac infarction depending on tactic of treatment. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2014;59(2):23–26. (in Russian)
4. *Zdravoohranenie v Rossii. 2015: statisticheskij sbornik*. M.: Rosstat, 2015;174. (in Russian)
5. Informacionnyj bjulleten' № 317. Vsemirnaja Organizacija Zdravoohranjenja. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru> (data obrashhenija: 01.03.2018) (in Russian)
6. Semitko S.P., Klimov V.P., Shogenov Z.S. et al. Endovascular treatment of acute transmural myocardial infarction in patients of elderly and senile age: the first experience. *Klinicheskaja gerontologija*. 2009;15(4–5):34–38. (in Russian)
7. Ardashev A.V., Staferov A.V., Konev A.V. et al. Modern approaches to diagnostics, risk stratification and interventional treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Klinicheskaja praktika*. 2015;3–4(23):59–84. (in Russian)
8. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012;33:2551–2567.
9. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012;33:2252–2257.
10. Barbarash O.L., Usol'ceva E.N. The place of brain natriuretic peptide in prognostication of acute coronary syndrome. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija*. 2010;4:74–78. (in Russian)
11. Furman N.V., Puchin'jan N.F., Dolotovskaja P.V. et al. Prognostic value of levels of brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome without symptoms of heart failure. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2017;13(1):41–46. (in Russian)
12. Savchenko A.A., Grinshtejn Ju.I., Grinshtejn I.Ju. et al. The dependence of the metabolism of platelets from the chemiluminescence activity of neutrophils in acute coronary syndrome. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2017;5(107):59–66. (in Russian)
13. Rubini Gimenez M., Reiter M., Twerenbold R. et al. Sex specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern. Med.* 2014;174:241–249.
14. Ogawa A., Seino Y., Yamashita T. et al. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circ. J.* 2006;70:1372–1378.
15. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A. et al. N-terminal probrain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO) — IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275–281.
16. Tapanainen J.M., Lindgren K.S., Mäkikallio T.H. et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the b-blocking era. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:757–763.

## REFERENCES

1. Goloshhapov-Aksenov R.S., Aksjonov V.V., Lucenko V.D. Prediction of acute myocardial infarction by biochemical cardiac markers blood. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2018;63(2):85–89. (in Russian)
2. Kajumova G.H., Razin V.A. Growth factors and damage: their prognostic value in acute coronary syndrome. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2016;2:36–44. (in Russian)

**Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А.**

## ЧАСТОТА И ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, Россия

*Целью настоящего исследования явилась оценка частоты и особенностей железодефицитных состояний среди женщин репродуктивного возраста.*

**Материал и методы.** В исследование включена 2401 пациентка женского пола, обратившаяся в Клинику ФГБОУ ВО КубГМУ в 2019 г. Средний возраст пациенток составил  $36,71 \pm 6,32$  года. Пациентки получали терапевтическое и гинекологическое лечение (в том числе оперативное). Приверженность к лечению определяли по опроснику Мориски Грина.

**Результаты.** Частота анемии в обследуемой когорте составила 46,1%. У всех обследованных анемия определена как железодефицитная. Впервые выявленная анемия зарегистрирована у 32,5% от всей обследованной когорты женщин репродуктивного возраста; у 29,7% обследованных этот диагноз был установлен ранее ( $\chi^2 = 15,32$ ;  $p = 0,001$ ). Наиболее часто выявлялись латентный дефицит железа и анемия легкой степени (46,7 и 34,5% соответственно), тяжелая анемия регистрировалась статистически значимо реже — у 0,5% пациенток ( $\chi^2 = 6,5$ ;  $p = 0,05$ ). Структура гинекологических заболеваний была представлена миомой матки — 34,9% пациенток; патологией эндометрия — 23,7%, заболеваниями яичников — 16,8%, аденомиозом — 9,6%, патологией шейки матки — 7,4% и бесплодием — 7,6% пациенток. К окончанию исследования количество приверженных увеличилось на 24,7% (41,9 против 17,2%;  $\chi^2 = 75,13$ ;  $p = 0,002$ ), недостаточно приверженных — на 12,8% (44,9 против 32,1%;  $\chi^2 = 15,325$ ;  $p = 0,001$ ), а доля неприверженных снизилась на 33,9% (50,6 против 13,1%;  $\chi^2 = 95,09$ ;  $p = 0,001$ ). У 100% пациенток был получен эффект от терапии, однако он различался по срокам субъективного улучшения и зависел от сопутствующей гинекологической патологии.

**Выводы.** Выявлена высокая частота железодефицита у женщин репродуктивного возраста. Сочетание индивидуализированного терапевтического лечения и специализированной гинекологической помощи повышает приверженность к лечению и позволяет добиться компенсации железодефицита у 100% пациентов.

**Ключевые слова:** анемия; репродуктивный возраст; железодефицитные состояния; латентный дефицит железа.

**Для цитирования:** Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):287–293.

DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-287-293>

**Для корреспонденции:** Дудникова Анна Валерьевна — канд. мед. наук, врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения; e-mail: [avdudnikova@yandex.ru](mailto:avdudnikova@yandex.ru)

**Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Krutova V.A.**

## FREQUENCY AND FEATURES OF IRON-DEFICIENT CONDITIONS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Kuban State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russia

*The purpose of this study was to evaluate the frequency and features of iron-deficient conditions among women of reproductive age.*

**Material and methods.** The study included 2401 female patients who applied to the Clinic SBEI HPE KSMU in 2019. The average age of the patients was  $36.71 \pm 6.32$  years. The patients received therapeutic and gynecological treatment (including surgery). Adherence to treatment was determined by the Moriski Green questionnaire.

**Results.** The incidence of anemia in the cohort was 46.1%. All the examined patients had anemia defined as iron deficiency. The first detected anemia was registered in 70.3% or 32.5% of the entire cohort of women of reproductive age; in 29.7% of the surveyed, this diagnosis was established earlier ( $\chi^2 = 15.32$ ;  $p = 0.001$ ). Latent iron deficiency and mild anemia were most frequently detected (46.7% vs 34.5%, respectively), and severe anemia was registered significantly less frequently — in 0.5% of patients ( $\chi^2 = 6.5$ ;  $p = 0.05$ ). The structure of gynecological diseases was represented by: uterine myoma — 34.9% of patients; endometrial pathology — 23.7%, ovarian disease — 16.8%, adenomyosis — 9.6%, cervical pathology — 7.4% and infertility — 7.6% of patients. By the end of the study, the number of adherents increased by 24.7% (41.9 vs 17.2%;  $\chi^2 = 75.13$ ;  $p = 0.002$ ), insufficiently committed — by 12.8% (44.9 vs 32.1%;  $\chi^2 = 15.325$ ;  $p = 0.001$ ), and the percentage of non-adherents decreased by 33.9% (50.6 vs 13.1%;  $\chi^2 = 95.09$ ;  $p = 0.001$ ). In 100% of patients, the effect of therapy was obtained, but it differed in terms of subjective improvement and depended on concomitant gynecological pathology.

**Conclusions.** A high incidence of iron deficiency was found in women of reproductive age. The combination of individualized therapeutic treatment and specialized gynecological care increases adherence to treatment and makes it possible to achieve iron deficiency compensation in 100% of patients.

**Key words:** anemia frequency; reproductive age; iron deficiency States; latent iron deficiency.

**For citation:** Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Krutova V.A. Frequency and features of iron-deficient conditions in women of reproductive age. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):287–293. DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-287-293>

**For correspondence:** Dudnikova Anna Valer'evna — PhD of medical science, therapist of the highest qualification category of consultative-diagnostic department; e-mail: [avdudnikova@yandex.ru](mailto:avdudnikova@yandex.ru)

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

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

### Information about authors

Bolotova E.V., <http://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Dudnikova A.V., <http://orcid.org/0000-0003-2601-7831>

Krutova V.A., <http://orcid.org/0000-0002-9907-7491>

Одной из глобальных задач ООН, составляющих цели развития тысячелетия, является сокращение распространенности анемии на 50% у женщин репродуктивного возраста к 2025 г. [1]. Данная проблема имеет важное медико-социальное значение, прежде всего в аспекте возможного влияния на наступление и исходы беременности, а также здоровье новорожденных [2]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, опубликованному в 2015 г., выраженный дефицит железа имеется у каждой третьей женщины фертильного возраста и каждой второй беременной [3]. Это связано с тем, что именно у женщин репродуктивного возраста в наибольшей степени реализованы основные факторы риска развития железодефицитной анемии (ЖДА) — регулярные потери крови во время менструаций и значительное повышение потребности в железе во время беременности и лактации [4]. Немаловажное значение имеет низкоэнергетическое диетическое питание с целью снижения веса и вегетарианство. В многочисленных работах подчеркивается зависимость эффективности лечения гинекологической патологии от уровня гемоглобина, а также наличие высокой частоты осложнений в послеоперационном периоде при анемии тяжелой и средней степени [5]. Вместе с тем степень снижения гемоглобина определяет не только тактику лечения, но и течение периода беременности, трудоспособность и качество жизни женщин [5]. Поэтому целью нашего исследования явилась оценка частоты и особенностей железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста.

## Материал и методы

Проведено обследование 2401 пациентки репродуктивного возраста (18–45 лет), обратившихся в консультативно-диагностическое отделение Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ в 2019 г. [5]. Средний возраст пациенток составил  $36,71 \pm 6,32$  года. Проводилось общеклиническое обследование, включавшее изучение анамнеза, клинической симптоматики, стандартных лабораторных и инструментальных исследований. В условиях клиники все пациентки получали специализированное гинекологическое лечение, в том числе оперативное.

Диагноз ЖДА устанавливался при наличии концентрации гемоглобина (HGB)  $< 120$  г/л. Микроцитоз определяли по снижению среднего объема эритроцита (mean corpuscular volume (MCV)  $< 80$  фл), среднего содержания HGB в эритроците (mean corpuscular hemoglobin (MCH)  $< 26$  пг), гипохромии — по снижению средней концентрации HGB в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)  $< 32$  г/л, анизцитоз — по повышению степени анизцитоза эритроцитов — (red blood cell distribution width — RDW  $> 14\%$ ) [6]. Латентный дефицит железа диагностировали при снижении концентрации сывороточного ферритина (СФ)  $< 30$  нг/мл (или мкг/л). Оценка тяжести анемии проводилась согласно Национальным клиническим рекомендациям по ЖДА [6]. С целью исключения влияния

имеющегося воспаления на уровень СФ проводилось определение уровня С-реактивного белка (СРБ) [6].

Критериями исключения явилось наличие острых заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, хронических гепатитов, перенесенного туберкулеза различной локализации, злокачественных новообразований и патологии желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

Приверженность к медикаментозному лечению оценивали с помощью специализированного опросника Мориски Грина, где приверженными считаются пациенты, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными — 3 балла, не приверженными к лечению —  $\leq 2$  баллов [7].

Предпочтение отдавалось пероральным препаратам железа (железа (III) гидроксид полимальтозат, либо железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота), однако при наличии противопоказаний либо их стойкой непереносимости по анамнезу назначалось парентеральное введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса, либо железа карбоксимальтозата. Оценку ответа на терапию проводили на 14-й день приема. Адекватным считали повышение уровня Hb на 10 г/л и выше [6].

Лабораторные исследования проводились на гематологическом анализаторе «МЕК 8222» (Nihon Kohden, Япония) и автоматическом анализаторе для клинической биохимии «SAPPHIRE 400» (Hirose Electronic System, Япония).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013 совместно с надстройкой AtteStat 12.0.5. С целью выбора метода анализа проводилось определение нормальности распределения. При сравнении параметров, имевших нормальное распределение, использовали *t*-критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона (*r*). Показатели представлены в виде  $M \pm SD$ , где *M* — среднее значение, *SD* — стандартное отклонение. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Частота анемии в обследуемой когорте женщин репродуктивного возраста составила 46,1%. У всех обследованных анемия определена как железодефицитная: гипохромная, гипорегенераторная с низким содержанием сывороточного ферритина. Средний MCH составил  $25 \pm 3,2$  пг, средний уровень ферритина соста-

Оригинальные исследования

вил  $7,8 \pm 1,9$  нг/мл, обнаружена статистически значимая корреляция между МСН и НГВ ( $r = 0,39, p = 0,04$ ). Основные лабораторные показатели представлены в табл. 1. Согласно полученным нами данным, дефицит железа различной степени выраженности выявлен почти у половины обследованных — у 1109 (46,1%) пациенток, в том числе анемия — у 591 (53,3%), латентный дефицит железа — у 518 (46,7%).

Среди пациенток с дефицитом железа наиболее часто выявлялись латентный дефицит железа и анемия легкой степени тяжести, их частота оказалась сопоставима (46,7 и 34,5%), тяжелая анемия регистрировалась статистически значимо реже — у 6 (0,5%) пациенток ( $\chi^2 = 6,5; p = 0,05$ ).

Жалобы на слабость, утомляемость, головокружение, сухость и шелушение кожи, ломкость ногтей, тахикардию и ощущения перебоев в сердце предъявляли 197 (17,7%) пациенток, большинство которых имело анемию тяжелой и средней степени тяжести — 109 (60,4%) обследованных. Выявлена прямая корреляция средней силы между уровнем НГВ и наличием вышеперечисленных жалоб ( $r = 0,415, p = 0,002$ ).

По результатам электрокардиографического исследования установлено, что наличие таких неспецифических изменений, как нарушение процессов реполяризации миокарда, синусовая тахикардия, диффузные изменения миокарда значимо чаще регистрировались среди пациенток с железодефицитным состоянием по сравнению с сопоставимыми по возрасту женщинами, не имеющими дефицита железа, — 721 (65,0%) и 198 (15,3%) ( $\chi^2 = 6,635, p = 0,001$ ).

Среди обследованных с железодефицитом впервые выявленная анемия зарегистрирована у 780 (70,3%), что составило 32,5% от всей обследованной когорты женщин репродуктивного возраста; у 329 (29,7%) обследованных этот диагноз был установлен ранее ( $\chi^2 = 15,32, p = 0,001$ ). При сборе анамнеза установлено, что 169 (51,4%) пациенток, знавших о наличии анемии и получавших ранее лечение препаратами железа, са-

мостоятельно его отменили по причине плохой переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Остальные 160 (48,6%) имели хорошую переносимость, однако прекратили лечение без контроля уровня НГВ, не достигнув целевых значений. По результатам анкетирования пациенток с выявленным железодефицитом преобладала низкая приверженность к лечению ( $\leq 2$  баллов) — 50,6% (562), недостаточная приверженность (3 балла) была у 356 (32,1%) пациенток, приверженными к лечению (4 балла) оказались 191 (17,2%) обследованных.

В структуре гинекологических заболеваний первое ранговое место занимала миома матки — 387 (34,9%) случая; второе место — патология эндометрия и заболевания яичников — 263 (23,7%) и 187 (16,8%) соответственно. Остальные 25,7% представлены аденомиозом — 106 (9,6%), патологией шейки матки — 82 (7,4%) и бесплодием — 84 (7,6%).

Сочетание двух и более гинекологических заболеваний выявлено у 817 (73,7%) пациенток, вагинит сопутствовал основному гинекологическому заболеванию у 415 (37,4%), клинически выраженные менометроррагии выявлялись у 598 (53,9%) женщин. Уровни НГВ обратно коррелировали с продолжительностью ( $r = -0,252, p = 0,002$ ) и интенсивностью менструального кровотечения у женщин ( $r = -0,273, p = 0,001$ ), а также частотой родов в анамнезе ( $r = -0,280, p = 0,003$ ). Выявлена обратная корреляция средней силы между частотой анемии и возрастом пациенток ( $r = -0,280, p = 0,004$ ).

Непереносимость пероральных препаратов железа по анамнезу была у 10,2% (113) пациенток с анемией, в связи с чем они изначально получали лечение парентеральными препаратами железа. Средняя длительность применения составила  $2,1 \pm 0,4$  недели.

89,9% (996 пациенток) с анемией получали пероральное железо (железа (III) гидроксид полимальтозат в суточной дозе  $169,2 \pm 32,1$  мг, либо железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота в суточной дозе  $467,6 \pm$

Таблица 1

Лабораторная характеристика обследованных пациенток, *M (SD)*

Показатели	Латентный дефицит железа ( $n = 518$ )	Уровень гемоглобина, г/л ( $n = 591$ )		
		119–90	89–70	< 69
НГВ, г/л	129,3 (5,2)	10,6 (2,2)	85,3 (4,9)	77,2 (1,9)
RBC, $10^{12}/л$	4,5 (1,02)	3,2 (1,2)	3,1 (0,9)	2,9 (0,22)
HCT, %	30,8 (1,16)	26,0 (1,53)	25,1 (0,96)	24,3 (0,95)
MCV, фл	74,2 (3,3)	68,3 (1,3)	66,1 (1,5)	65,3 (1,7)
MCH, пг	27,5(2,7)	24,7 (1,8)	23,2 (1,8)	22,7 (2,1)
MCHC, г/л	34,8(1,5)	32,1 (1,6)	30,1 (1,9)	28,2 (1,7)
RDW-CV, %	13,2 (1,1)	11,1 (0,8)	10,9 (1,1)	10,1 (1,8)
Ферритин, нг/мл	9,4 (3,8)	7,7 (2,3)	7,2 (1,9)	6,4 (1,1)
Итого, % (абс.)	46,7% (518)	34,5% (383)	18,2% (202)	0,5% (6)
100% (1109 пациенток)				

76,2 мг/80,3 ± 19,2 мг). Контроль на 2-й неделе терапии показал отсутствие ответа у 11,8% (118) из общего числа получавших пероральные препараты пациенток (прирост HGB составил 4,3 ± 0,9 г/л), в связи с чем они были переведены на парентеральные формы. Через 14 дней приема парентеральных препаратов (железа (III) гидроксид сахарозного комплекса либо железа карбоксимальтозата) был получен ответ на терапию у 100% (118) пациенток, прирост Hb составил 14,3 ± 2,8 г/л, что статистически значимо выше, чем при приеме пероральных препаратов,  $p = 0,001$ .

У всех пациенток получен эффект от терапии, однако он различался по срокам субъективного улучшения (исчезновению жалоб), а также длительности достижения целевых значений показателей красной крови и ферритина (в среднем сроки составили 2,9 ± 0,9 мес.). Сроки были статистически значимо ниже для пациенток, у которых была выявлена легкая степень анемии по сравнению с женщинами, имевшими тяжелую и средней степени тяжести анемию, (1,8 ± 0,4 и 3,8 ± 0,3 мес.;  $t$ -критерий = 5,55,  $p = 0,001$ ), а также у женщин имеющих менометроррагии по сравнению с женщинами, не имеющими данных нарушений (3,9 ± 0,2 и 2,1 ± 0,3 мес.;  $t$ -критерий = 4,53,  $p = 0,001$ ).

Со всеми пациентками проводилось профилактическое консультирование, были даны рекомендации по приему препаратов. Доля пациенток приверженных к лечению до лечения составила 41,9% (465), недостаточно приверженных — 44,9% (498), неприверженных — 13,1% (146).

К окончанию исследования приверженность пациенток к медикаментозной терапии повысилась: количество приверженных увеличилось на 24,7% (41,9% против 17,2%;  $\chi^2 = 75,13$ ;  $p = 0,002$ ), недостаточно приверженных — на 12,8% (44,9% против 32,1%;  $\chi^2 = 15,325$ ;  $p = 0,001$ ), а доля неприверженных снизилась на 33,9% (50,6% против 13,1%;  $\chi^2 = 95,09$ ;  $p = 0,001$ ).

Основной успешной причиной лечения ЖДА является устранение причины ее развития. Поэтому в условиях Клиники 715 пациенткам с анемией различной степени тяжести было проведено специализированное оперативное лечение, в том числе: гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, миомэктомия, экстирпация матки, цистэктомия, аднексэктомия. Кроме того, проводилось лечение патологии шейки матки, коррекция нарушений овариально-менструального цикла (назначение комбинированных пероральных контрацептивов).

Учитывая большое влияние своевременной коррекции анемии на течение периоперационного и послеоперационного периодов, нами была проанализирована сравнительная эффективность парентерального пути введения препаратов железа и пероральных форм. Согласно полученным данным, срок подготовки к операции (достижение целевого уровня гемоглобина) при применении парентеральных форм был статистически значимо ниже как при коррекции анемии средней степени тяжести (8,5 ± 1,4 дней против 19,4 ± 2,9 дней,

$p = 0,02$ ), так и при тяжелой анемии (15,2 ± 2,4 дня против 36,5 ± 5,4 дня,  $p = 0,01$ ). Стоит отметить, что при достижении сопоставимых уровней сыровоточного гемоглобина у женщин получавших парентеральные формы уровень ферритина был достоверно выше  $p = 0,01$ .

## Обсуждение

Полученные нами данные о частоте ЖДА у пациенток репродуктивного возраста, составившей 24,6%, в целом сопоставимы с общемировыми показателями — 29% среди аналогичной популяции обследованных [8, 9]. Европейские данные также демонстрируют частоту анемии и железодефицита, сопоставимую с результатами нашего исследования, — 40–55% железодефицита и 10–32% анемии [10]. Статистически значимо более высокая частота анемии легкой степени по сравнению с тяжелой и среднетяжелой анемией, полученная в нашей работе, по-видимому, объясняется ее асимптомным течением. Это подтверждается полученными нами данными о наличии жалоб на ухудшение самочувствия, преимущественно у женщин с более выраженным снижением уровня HGB.

Выявленные корреляции между уровнем HGB, продолжительностью и интенсивностью менструального кровотечения, а также гипохромный, гипорегенераторный характер анемии объяснимы с позиций физиологического обмена железа. В среднем во время менструации женщина теряет около 40 мг железа, и при сбалансированном питании организм компенсирует данную потерю, поэтому анемия не развивается [11]. При обильных или длительных менструациях теряется до 250 мг железа, такое количество не может восполниться алиментарным путем, и развивается анемия. Именно поэтому наиболее частыми причинами анемии в нашем исследовании были миома матки, заболевания яичников и патология эндометрия, сопровождающиеся менометроррагиями и дисфункциональными маточными кровотечениями. В работах зарубежных коллег показано, что при менструальной кровопотере, составляющей от 61 до 80 мл за цикл, частота анемии равняется 10,3% и увеличивается до 50% при менструальной кровопотере от 151 до 240 мл [11].

Выявленная нами высокая частота миомы матки и заболеваний яичников среди обследованных согласуется с общемировыми данными о роли этих заболеваний в формировании анемии посредством высокой патологической кровопотери [12]. За период беременности, родов и лактации потери железа по разным данным составляют около 1 г железа, что сопоставимо с выявленной нами обратной корреляцией между количеством родов и уровнем HGB [12].

Более чем у трети обследованных нами женщин (37,4%), имеющих железодефицит, выявлен вагинит, сопутствующий основному гинекологическому заболеванию. Некоторые исследования показывают, что анемия приводит к дефициту гликогена во влагалищном эпителии, следствием чего является развитие бак-

териального вагиноза [13]. Согласно другим работам, в которых обнаружена взаимосвязь между уровнем ферритина и состоянием биоценоза влагалища, дефицит железа может негативно влиять как на гуморальную, так и на клеточную иммунную реакцию на уровне слизистой влагалища, что в свою очередь провоцирует развитие бактериального вагиноза [14].

Обнаруженные в нашей работе отрицательные корреляции между возрастом и частотой анемии можно объяснить тем, что железодефицит чаще встречается у женщин раннего репродуктивного возраста, имеющих такие значимые факторы риска развития ЖДА, как беременность и лактация. Согласно статистическим данным, большинство женщин в возрасте 20–30 лет способны без проблем зачать ребенка, к 40 годам фертильны только 50% из них, а после 43 лет почти все теряют способность к зачатию в связи со снижением овариального резерва [15].

По результатам электрокардиографии неспецифические изменения в виде нарушений реполяризации, тахикардий и диффузных изменений миокарда статистически значимо чаще выявлялись среди пациенток с анемией по сравнению с сопоставимыми по возрасту женщинами, не имеющими дефицита железа. Эти результаты объяснимы негативными эффектами дефицита железа. Железо является незаменимым микроэлементом, участвующим в функционировании всех систем организма, поскольку входит как в состав гемопroteинов (гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталаза, пероксидаз), так и негемовых ферментов (сукцинатдегидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа, ксантиноксидаза) [16]. Вследствие этого дефицит железа способствует гипоксии и снижению митохондриальной активности в клетках организма [16]. Вместе с тем важно отметить, что определенные симптомы, такие как усталость, могут только предполагать, но не доказывать дефицит железа. Люди без дефицита железа могут иметь ту же степень усталости, что и люди с дефицитом железа. В зарубежных плацебо-контролируемых исследованиях показано положительное влияние приема железа на неспецифические симптомы, часто сопровождающие анемию [17]. Однако, по данным зарубежных авторов, специфичность симптома «хроническая усталость» при дефиците железа (ферритин < 15 мкг/л) составляет всего 20%, поэтому не всегда может указывать на железодефицит [17].

Пероральные препараты железа остаются предпочтительной терапией железодефицитных состояний. Вместе с тем около 70% получающих эти препараты, сообщают о выраженных побочных эффектах со стороны ЖКТ [18]. Возникновение запора является особенно трудной проблемой, а дополнительные побочные эффекты, такие как металлический привкус и боль в эпигастрии, еще больше снижают приверженность к лечению. В этой связи стоит отметить следующие преимущества парентеральных форм: введение препарата 2 раза в неделю для железа (III) гидроксид сахарозного комплекса

и 1 раз в неделю для железа карбоксимальтозата, а также их лучшую субъективную переносимость. Полученные нами более короткие сроки достижения целевого уровня гемоглобина при применении парентеральных форм сопоставимы с данными зарубежных рандомизированных исследований [20]. Статистически значимо более высокие уровни сывороточного ферритина у пациенток, получавших парентеральные формы обусловлены более полноценным заполнением депо железа, что обеспечивает быстрый гематологический ответ по сравнению с принимаемыми внутрь аналогами [20, 21]. Данный аспект несомненно важен при предоперационной подготовке. Следует помнить, что женщины имеют более низкие объемы циркулирующей крови, чем мужчины, поэтому при одном и том же уровне кровопотери риск необходимости переливания и периоперационных осложнений у них выше [21].

Безусловно, полученный результат обусловлен гинекологической направленностью работы Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ, где, помимо восполнения дефицита железа, проводилось лечение гинекологических заболеваний (в том числе оперативное), что позволило устранить основную причину развития железодефицита. Вместе с тем важно помнить о концепции менеджмента крови (МКП), активно пропагандируемой и успешно реализуемой ВОЗ на государственном уровне в ряде стран, в том числе в России, где была создана Национальная ассоциация специалистов менеджмента крови пациента (НАС МКП). МКП представляет собой системный подход к применению хирургических, трансфузиологических и анестезиологических методов, способствующих наиболее полному сохранению собственной крови больного и рациональному применению компонентов донорской крови, сопровождающемуся улучшением клинических исходов и уменьшением расходов на оказание медицинской помощи [3,21].

Таким образом, частота анемии среди женщин репродуктивного возраста остается высокой. Вместе с тем лечение основного (в нашем исследовании гинекологического) заболевания, индивидуальный подход к подбору терапии препаратами железа, информирование пациента о возможных последствиях железодефицита позволяют повысить приверженность к лечению и добиться высокого терапевтического эффекта.

## Выводы

Частота железодефицита среди женщин репродуктивного возраста составила 46,1%, в том числе впервые выявленная анемия диагностирована у 32,5% обследованных.

Среди железодефицитных состояний наиболее часто встречался латентный дефицит железа — 46,7% обращений, анемия легкой степени тяжести — 34,5%; анемия средней степени тяжести — 18,2%, тяжелая анемия — 0,5%.

Структура гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста с анемией представлена

миомой матки — 34,9%, патологией эндометрия — 23,7%, новообразованиями яичников — 16,8%, аденомиозом — 9,6%, патологией шейки матки — 7,4%, бесплодием — 7,6%.

Сочетание индивидуализированного терапевтического лечения и специализированной гинекологической помощи повышает приверженность к лечению и позволяет добиться компенсации железодефицита у 100% пациентов.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

- Resolution WHA65.6. *Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition. Sixty-fifth World Health Assembly (Geneva, 21–26 May 2012). Resolutions and decisions, annexes.* Geneva: WHO. 2012;12–13.
- Радзинский В.Е., Галина Т.В., Добрецова Т.А. Железный щит репродуктивного здоровья. Терапевтические стратегии при железодефицитной анемии. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2015;32.
- WHO. *The global prevalence of anaemia in 2011 Geneva: WHO. 2015;43.* Available at: [https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global\\_prevalence\\_anaemia\\_2011/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/) (05.02.2020).
- Tandu-Umba B., Mbangama A.M. Association of maternal anemia with other risk factors in occurrence of Great obstetrical syndromes at university clinics, Kinshasa, DR Congo. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:183.
- Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 сентября 2015 г. № 15-4/10/2-5079. *Кровесберегающие технологии у гинекологических больных. Клинические рекомендации (протокол лечения).* Available at <http://www.transfusion.ru/2015/11-24-1.pdf>. (10.03.2020).
- Румянцев А.Г., Мосчан А.А. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. Available at <http://nodgo.org/sites/default/files/%.pdf>. (11.03.2020).
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care.* 1986;24(1):67–74.
- Branca F., Mahy L., Mustafa T.S. The lack of progress in reducing anaemia among women: the inconvenient truth. *Bull. World Health Organ.* 2014;92(4):231. Doi: 10.2471/BLT.14.137810.
- Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob. Health.* 2013;1(1):16–25. Doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
- Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J. Clin. Nutr.* 2017;106(6):1655–1662. Doi: 10.3945/ajcn.117.156000
- Breyman C., Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program.* 2017;1:152–159. Doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152.
- Bernardi L.A., Ghant M.S., Andrade C., Recht H., Marsh E.E. The association between subjective assessment of menstrual bleeding and measures of iron deficiency anemia in premenopausal African-American women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2016;16(1):50. Doi: 10.1186/s12905-016-0329-z
- Verstraelen H., Delanghe J., Roelens K., Blot S., Claeys G., Temmerman M. Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy. *BMC Infect. Dis.* 2005;5:55. Doi:10.1186/1471-2334-5-55
- Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015;6:81. Doi:10.3389/fphys.2015.0008
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М.: МЕДпресс-информ. 2014;216.
- Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch. Biochem Biophys.* 2018;15:47–52. doi: 10.1016/j.abb.2018.01.004
- Daru J., Colman K., Stanworth S.J., De La Salle B., Wood E.M., Pasricha S.R. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J. Clin. Nutr.* 2017;106(6):1634–1639. Doi: 10.3945/ajcn.117.155960
- Daniilidis A., Panteleris N., Vlachaki E., Breyman C., Assimakopoulos E. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review. *Obstet. Gynaecol.* 2018;38(4):443–7. Doi: 10.1080/01443615.2017.1363170
- Грибкова И.В., Степанова В.Н., Дубовцева В.А., Холонья-Волоскова М.Э., Давыдовская М.В., Ермолаева Т.Н. О лечении и профилактике железодефицитной анемии. *Акушерство и гинекология.* 2018;11:16–22. Doi: 10.18565/aig.2018.11.16-22
- Shannon Pytel, Pierre-François Ceccaldi, Salim Idri, Jordan Ohayon, Diana Badoiu. Management of patients with rare blood groups in maternity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2017;40(4):468–472. Doi: 10.1080/01443615.2017.1363170.
- Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M., Besser M., Habler O., Kehlet H., Liumbruno G.M., Lasocki S., Meybohm P., Rao Baikady R., Richards T., Shander A., So-Osman C., Spahn D.R., Klein A.A. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72:233–247. Doi:10.1111/anae.13773

#### REFERENCES

- Resolution WHA65.6. *Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition. Sixty-fifth World Health Assembly (Geneva, 21–26 May 2012). Resolutions and decisions, annexes.* Geneva: WHO. 2012;12–13.
- Radzinskij V.E., Galina T.V., Dobrecova T.A. Iron shield of reproductive health. Therapeutic strategies for iron-deficiency anemia. Newsletter. M.: Redakciya zhurnala StatusPraesens. 2015;32. (in Russian)
- WHO. *The global prevalence of anaemia in 2011 Geneva: WHO. 2015;43.* Available at: [https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global\\_prevalence\\_anaemia\\_2011/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/) (05.02.2020).
- Tandu-Umba B., Mbangama A.M. Association of maternal anemia with other risk factors in occurrence of Great obstetrical syndromes at university clinics, Kinshasa, DR Congo. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:183.
- Letter from the Ministry of health of the Russian Federation dated September 4, 2015 N 15-4/10/2-5079. *Blood-saving technologies in gynecological patients. Clinical recommendations (treatment Protocol).* <http://www.transfusion.ru/2015/11-24-1.pdf>. (10.03.2020). (in Russian)
- Rumyanцев А.Г., Мосчан А.А. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia. Available at: <http://nodgo.org/sites/default/files/%.pdf>. (11.03.2020). (in Russian)
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care.* 1986;24(1):67–74.
- Branca F., Mahy L., Mustafa T.S. The lack of progress in reducing anaemia among women: the inconvenient truth. *Bull. World Health Organ.* 2014;92(4):231. Doi: 10.2471/BLT.14.137810.
- Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob. Health.* 2013;1(1):16–25. Doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9
- Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J. Clin. Nutr.* 2017;106(6):1655–1662. Doi: 10.3945/ajcn.117.156000
- Breyman C., Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program.* 2017;1:152–159. Doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152.
- Bernardi L.A., Ghant M.S., Andrade C., Recht H., Marsh E.E. The association between subjective assessment of menstrual bleeding and measures of iron deficiency anemia in premenopausal African-American women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2016;16(1):50. Doi: 10.1186/s12905-016-0329-z
- Verstraelen H., Delanghe J., Roelens K., Blot S., Claeys G., Temmerman M. Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy. *BMC Infect. Dis.* 2005;5:55. Doi:10.1186/1471-2334-5-55
- Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015;6:81. Doi:10.3389/fphys.2015.0008
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М.: МЕДпресс-информ. 2014;216.
- Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch. Biochem Biophys.* 2018;15:47–52. doi: 10.1016/j.abb.2018.01.004
- Daru J., Colman K., Stanworth S.J., De La Salle B., Wood E.M., Pasricha S.R. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J. Clin. Nutr.* 2017;106(6):1634–1639. Doi: 10.3945/ajcn.117.155960
- Daniilidis A., Panteleris N., Vlachaki E., Breyman C., Assimakopoulos E. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review. *Obstet. Gynaecol.* 2018;38(4):443–7. Doi: 10.1080/01443615.2017.1363170
- Грибкова И.В., Степанова В.Н., Дубовцева В.А., Холонья-Волоскова М.Э., Давыдовская М.В., Ермолаева Т.Н. О лечении и профилактике железодефицитной анемии. *Акушерство и гинекология.* 2018;11:16–22. Doi: 10.18565/aig.2018.11.16-22
- Shannon Pytel, Pierre-François Ceccaldi, Salim Idri, Jordan Ohayon, Diana Badoiu. Management of patients with rare blood groups in maternity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2017;40(4):468–472. Doi: 10.1080/01443615.2017.1363170.
- Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M., Besser M., Habler O., Kehlet H., Liumbruno G.M., Lasocki S., Meybohm P., Rao Baikady R., Richards T., Shander A., So-Osman C., Spahn D.R., Klein A.A. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72:233–247. Doi:10.1111/anae.13773

Оригинальные исследования

14. Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol.* 2015;6:81. Doi:10.3389/fphys.2015.0008
15. Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Infertility and age. *Ways to solve the problem.* M.: MEDpress-inform. 2014;216. (in Russian)
16. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch. Biochem Biophys.* 2018;15:47–52. doi: 10.1016/j.abb.2018.01.004
17. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., De La Salle B., Wood E.M., Pasricha S.R. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J. Clin. Nutr.* 2017;106(6):1634–1639. Doi: 10.3945/ajcn.117.155960
18. Daniilidis A., Panteleris N., Vlachaki E., Breymann C., Assimakopoulos E. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review. *Obstet. Gynaecol.* 2018;38(4):443–447. Doi: 10.1080/01443615.2017.1363170
19. Gribkova I.V., Stepanova V.N., Dubovceva V.A., Holovnya-Voloskova M.Eh., Davydovskaya M.V., Ermolaeva T.N. About the treatment and prevention of iron-deficiency anemia. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;11:16–22. Doi: 10.18565/aig.2018.11.16-22. (in Russian)
20. Shannon Pytel, Pierre-François Ceccaldi, Salim Idri, Jordan Ohayon, Diana Badoiu. Management of patients with rare blood groups in maternity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2017; 40(4): 468–472. Doi:10.1080/01443615.2017.1363170
21. Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M., Besser M., Habler O., Kehllet H., Liembruno G.M., Lasocki S., Meybohm P., Rao Baikady R., Richards T., Shander A., So-Osman C., Spahn D.R., Klein A.A. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72: 233–247. Doi:10.1111/anae.13773

Поступила 11.03.20

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Стеклов В.И.<sup>1</sup>, Грицанчук А.М.<sup>2,3</sup>, Гриднев О.В.<sup>2,3</sup>, Песенникова Е.В.<sup>3</sup>, Фомин В.В.<sup>3</sup>**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В РЕГИОНАЛЬНОМ СОСУДИСТОМ ЦЕНТРЕ**<sup>1</sup> ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны РФ, 107042, Москва, Россия<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского Департамента здравоохранения Москвы», 124489, Москва, Зеленоград, Россия<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

*В статье проведен ретроспективный анализ деятельности Регионального сосудистого центра (РСЦ) Московской ГКБ им. М.П. Кончаловского, работающего в рамках Региональной программы специализированной медицинской помощи при остром коронарном синдроме (ОКС). В больнице создана мультидисциплинарная бригада врачей на базе РСЦ. Проведенные организационные мероприятия позволили уменьшить временной интервал от момента поступления больного с ОКС в приемное отделение больницы до начала механической реканализации и стентирования инфаркт-связанной артерии, повысить оперативную активность и уменьшить средний койко-день пребывания больного в стационаре.*

**Ключевые слова:** мультидисциплинарная бригада; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; пожилой и старческий возраст; средний койко-день; оперативная активность.

**Для цитирования:** Стеклов В.И., Грицанчук А.М., Гриднев О.В., Песенникова Е.В., Фомин В.В. Эффективность организации оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом в Региональном сосудистом центре. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):294–299. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-294-299>

**Для корреспонденции:** Стеклов Владимир Иванович — д-р мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения (интервенционного лечения аритмий и электрокардиостимуляции); e-mail: [vsteklov@yandex.ru](mailto:vsteklov@yandex.ru)

Steklov V.I.<sup>1</sup>, Gritsanichuk A.M.<sup>2,3</sup>, Gridnev O.V.<sup>2,3</sup>, Pesennikova E.V.<sup>3</sup>, Fomin V.V.<sup>3</sup>**THE EFFECTIVENESS OF THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE FOR ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE REGIONAL VASCULAR CENTER**<sup>1</sup>P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 107042, Moscow, Russia<sup>2</sup>M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital, 124489, Moscow, Zelenograd, Russia<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

*The article provides a retrospective analysis of the activities of the regional vascular center (RCC) of the Moscow City Clinical Hospital named after M.P. Konchalovsky, working in the framework of the Regional program of specialized medical care for acute coronary syndrome (ACS). A multidisciplinary team of doctors based on the RIC has been created at the hospital. Organizational measures allowed to reduce the time interval from the moment a patient with ACS arrives at the hospital admission department until the mechanical recanalization and stenting of the infarct-related artery begins, increase operative activity and reduce the average hospital bed-day of the patient's hospital stay.*

**Key words:** multidisciplinary team; acute coronary syndrome; myocardial infarction; elderly and senile age; average bed-day; operational activity.

**For citation:** Steklov V.I., Gritsanichuk A.M., Gridnev O.V., Pesennikova E.V., Fomin V.V. The effectiveness of the organization of medical care for elderly patients with acute coronary syndrome in the regional vascular center. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):294–299. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-294-299>

**For correspondence:** Vladimir I. Steklov — MD, PhD, DSc, head of the Department of roentgenosurgical methods of diagnosis and treatment (interventional treatment of arrhythmias and pacing); e-mail: [vsteklov@yandex.ru](mailto:vsteklov@yandex.ru)

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

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

Received 10.03.20

При увеличении продолжительности жизни закономерно происходит рост количества людей пожилого и старческого возраста, у которых нередко диагностируются сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) в разных ее клинических формах. Более 60% больных, умерших от острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда (ИМ), составляют пациенты старше 75 лет [1–3]. Наличие у большинства больных пожилого

и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и ее острыми формами коморбидной патологии, когнитивных нарушений, снижения приверженности терапии может стать причиной повышенного риска осложнений и неблагоприятных исходов [4, 5]. Поэтому для пациентов старших возрастных групп необходимы осторожность и взвешенные решения при выборе метода диагностики и лечения с привлечением смежных специалистов, т.е. требуется мультидисциплинарный

подход к лечению таких больных с ОКС и ИМ. При принятии решения о методах лечения в экстренных случаях на первый план может выйти концепция «лечения болезни» (disease management), а не принцип «лечить больного, а не болезнь».

Принцип «лечить больного, а не болезнь», более 100 лет назад заложенный в основу классической российской клинической школы С.П. Боткиным, до недавнего времени считался единственно верным в клинической медицине. Однако в последние годы, не отрицая индивидуального подхода в лечении конкретного пациента, в системе здравоохранения в организационном плане все большую популярность стала приобретать концепция «лечения болезни» (disease management). Эта доктрина «лечения болезни» подразумевает мультидисциплинарный подход к терапии больных с определенным синдромом или конкретным заболеванием. Преимущество данной доктрины, в отличие от принципа «лечить больного, а не болезнь», заключается в том, что при этом используются практические рекомендации по диагностике и лечению данного синдрома или заболевания, основанные на принципах доказательной медицины [6].

Наряду с этим современные клинические рекомендации по лечению больных с ОКС опираются на данные рандомизированных контролируемых исследований, при проведении которых долгое время пожилой и старческий возраст был одним из критериев исключения. У пациентов, участвующих в клинических исследованиях, как правило, меньше других хронических заболеваний, а ОКС в пожилом и старческом возрасте протекает на фоне сочетания нескольких хронических заболеваний, отягощающих течение друг друга, т.е. на фоне коморбидной патологии. Поэтому особенно пристальное внимание заслуживают пациенты пожилого и старческого возраста с острыми формами ИБС со стороны медицинского персонала ввиду коморбидности заболевания [2, 4, 5].

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящей работы явилось изучение результатов лечения пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста, обоснование необходимости создания и внедрения в практическую деятельность мультидисциплинарных бригад (МДБ) на базе региональных сосудистых центров.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 1243 пациента с ОКС, которые госпитализированы по экстренным показаниям в ГКБ им. М. П. Кончаловского с 2016 г. по 2019 г. Нами проведен анализ результатов лечения 908 пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста (старше 60 лет), что составило 73% от общего числа поступивших больных. Пациенты в зависимости от года поступления в больницу были разделены на четыре группы (табл. 1). В 1-ю группу вошли 210 больных с ОКС, которые были госпитализированы в больницу в 2016 г., во 2-ю группу — 233 пациента, которые были госпитализированы в больницу в 2017 г., в 3-ю группу — 247 пациентов, которые были госпитализированы в больницу в 2018 г., а в 4-ю группу — 218 пациентов, которые были госпитализированы в больницу в 2019 г. Существенных различий пациентов в группах по полу и возрасту не выявлено.

Как видно из табл. 2, у большинства обследованных пациентов старше 60 лет с ОКС имелись фоновые и сопутствующие заболевания, т.е. они были коморбидными. Так, гипертоническая болезнь диагностирована в 82,5% случаев, сахарный диабет 2-го типа — в 60,5%, различные нарушения сердечного ритма — в 40,0%, хроническая ишемия головного мозга и инфаркт мозга в анамнезе — в 43,6 и 17,5% случаев соответственно. Кроме этого у значительного количества обследованных пациентов (61,0%) имелись признаки инвалидности.

В клинику, в основном по экстренным показаниям, госпитализировались пациенты пенсионного возраста, проживающие в Зеленоградском округе Москвы. У 72% пациентов имелись вредные привычки в виде табакокурения и употребления алкогольных напитков.

Анализируются все случаи реваскуляризации миокарда методом ЧКВ пациентов пожилого и старческого возраста, поступивших по экстренным показаниям в больницу с ОКС в период с 2016 г. по 2019 г. Также был проведен анализ всех случаев, когда экстренная реваскуляризация миокарда не проводилась. Причины невыполнения ЧКВ были структурированы по годам соответственно с отражением динамики.

В 2017 г. с целью совершенствования медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда пожилого

Таблица 1

Средний возраст пациентов с ОКС (n = 908)

Годы поступления	Всего	Средний возраст	Женщины		Средний возраст	Мужчины		Средний возраст
			абс. число	%		абс. число	%	
2016	210	73,50	98	46,7	75,8	112	53,3	71,38
2017	233	73,77	120	51,5	76,4	113	48,5	71,01
2018	247	73,06	132	53,4	76,09	115	46,6	69,59
2019	218	73,7	106	48,6	76,93	112	51,4	70,70
Итого	908	73,5	456	50,2	76,30	452	49,8	70,65

Таблица 2

**Хронические заболевания у пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста (n = 908)**

Фоновые и сопутствующие заболевания у больных ОКС	Абсолютное число	%
Всего пациентов с ИМ	908	100
Гипертоническая болезнь	749	82,5
Сахарный диабет 2-го типа	548	60,5
Хроническая ишемия головного мозга в анамнезе	395	43,6
Инфаркт головного мозга в анамнезе	159	17,5
Аритмия в анамнезе	445	49,0
Инвалидность	553	61,0

и старческого возраста и с целью увеличения оперативной активности, снижения смертности у пациентов с ОКС, уменьшения времени «дверь–проводник» (время, затрачиваемое на подготовку пациента с ОКС к оперативному лечению), повышения качества лечения пациента и, как следствие, снижения времени пребывания пациента в стационаре было принято решение о создании МДБ из числа сотрудников дежурных служб РСЦ. В состав бригады были включены следующие специалисты РСЦ: врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных кардиологического профиля, врач-невролог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных ОНМК, врач отделения функциональной диагностики (дежурный врач смены), врач рентгенэндоваскулярный хирург отделения, врач-кардиолог отделения кардиологии для больных ИМ, сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии.

Создание и регламент работы МДБ РСЦ были утверждены в январе 2017 г. приказом главного врача больницы. Всем специалистам МДБ РСЦ был утвержден регламент работы по сменному графику. Старшим смены МДБ РСЦ приказом назначается дежурный кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных кардиологического профиля. Функция старшего смены помимо своих обязанностей заключается в координации работы членов бригады, организации взаимодействия со смежными специалистами, а также в предоставлении информации пациенту и его семье. Информация от бригады скорой помощи о том, что в стационар транспортируется больной с ОКС, передается через специальную электронную систему, в которой описывается тяжесть состояния пациента, характер ОКС и наличие осложнений. Осмотр пациента с ОКС, госпитализированного по каналу СМП «инфарктная сеть», осуществлялся незамедлительно всеми специалистами МДБ РСЦ (еще на каталке скорой медицинской помощи). Параллельно с осмотром специалистами, медицинская сестра МДБ РСЦ осуществляла регистрацию ЭКГ и забор крови, заполняла «чек-лист» пациента с ОКС. Также во время осмотра пациенту выполнялись ЭхоКГ и УЗДС брахиоцефальных артерий

(не влияющие на время «дверь–проводник») врачом функциональной диагностики МДБ РСЦ.

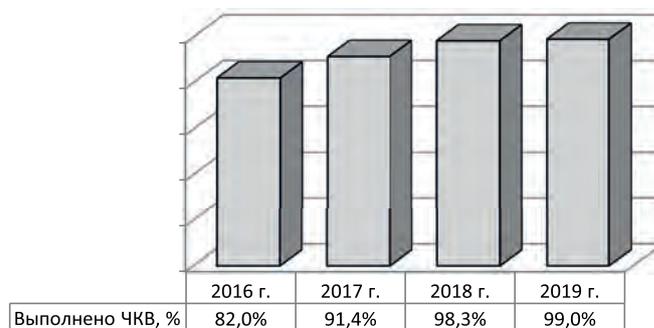
По результатам физикального осмотра, клиническим данным и результатам лабораторной и инструментальной диагностики принималось решение о дальнейшей маршрутизации пациента. В случае подтверждения ОКС, пациент незамедлительно направлялся в рентгенэндоваскулярную лабораторию в сопровождении врача и медицинской сестры МДБ РСЦ, минуя отделение кардиореанимации. Также пациенты осматривались врачом эндоваскулярным хирургом, оценивались зоны гипокинеза и акинеза по ЭхоКГ (с целью определения инфаркт-связанной артерии), изменения на ЭКГ, определялся метод доступа. Ежедневно перед началом дежурства все сотрудники МДБ РСЦ проходили обязательный инструктаж, обсуждение всех пациентов, находящихся в отделении кардиореанимации или под наблюдением в отделении кардиологии после выполненного ЧКВ накануне.

Нами выполнен сравнительный анализ групп пациентов по продолжительности времени начала коронарографии с момента поступления больного в приемное отделение больницы (время «дверь–проводник») до и после создания МДБ РСЦ. Учитывая, что время «дверь–проводник» влияет на объем зоны пораженного миокарда, была оценена средняя фракция выброса левого желудочка перед выпиской пациента из стационара. Также нами оценивалось количество проведенных койко-дней в стационаре пациентами с ОКС.

**Результаты собственных исследований**

С 2016 г. по 2019 г. в ГКБ им. М.П. Кончаловского поступило по экстренным показаниям 908 пациентов старше 60 лет с ОКС, что составило 73% от общего числа поступивших с ОКС (1243 чел.). Из этих 908 больных 856 (94,3%) выполнено экстренное чрескожное коронарное вмешательство. Среди них мужчин было 452 (49,8%) человека. Средний возраст больных мужского и женского пола составил 70,65 и 76,3 года соответственно (рис. 1).

Далее нами проводился сравнительный анализ оперативной активности до и после создания МДБ РСЦ ГКБ им. М.П. Кончаловского. Тщательному разбору



**Рис. 1.** Динамика оперативной активности в острейшем периоде инфаркта миокарда пациентам старше 60 лет (n = 908) с 2016 г. по 2019 г.

Оригинальные исследования

подверглись все случаи невыполнения ЧКВ пациентам с ОКС пожилого и старческого возраста. Оказалось, что в больнице оперативная активность динамически росла с 2016 г. по 2019 г. Так, в 2016 г. экстренная реваскуляризация не была выполнена 36 пациентам, что составило 18%. А в 2019 г. экстренное ЧКВ выполнено уже 99% больным. Реваскуляризация миокарда не выполнялась всего лишь 2 пациентам (см. рис. 1).

Проводился анализ причин невыполнения экстренного ЧКВ (табл. 3). За период наблюдения из 908 обследованных больных 62 (6,8%) по разным причинам не выполнялась реваскуляризация миокарда. В 2016–2017 гг. основной причиной невыполнения экстренной ЧКВ оказался отказ пациента, а в 2018 г. все пациенты дали письменное согласие на операцию. В 2019 г. всего лишь 1 пациент не подписал письменное согласие на эту процедуру.

Также, благодаря слаженной работе врачебного и сестринского персонала МДБ РСЦ, удалось улучшить взаимодействие различных служб и скорость выполнения манипуляций, что существенно повлияло на снижение времени на подготовку пациента к оперативному вмешательству: снижение показателя время «дверь–проводник» (рис. 2, табл. 4).

**Обсуждение**

В настоящее время ИБС сохраняет свое лидирующее положение в структуре смертности населения России и большинства развитых стран мира. При этом у больных ИБС основной причиной смерти остается ИМ [1, 5, 7, 8]. В целях снижения смертности больных от острых форм ИБС на территории страны созданы первичные сосудистые отделения и РСЦ. Одной из основных задач перечисленных медицинских подразделений является обеспечение в возможно короткие сроки качественной специализированной и высокотехнологичной медицинской помощью больных с ОКС и ИМ

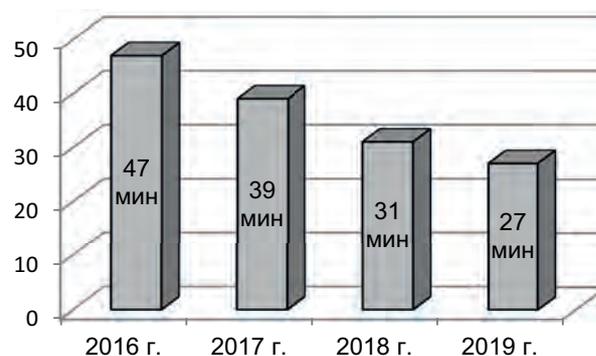


Рис. 2. Среднее время «дверь–проводник» у пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста с 2016 г. по 2019 г.

с использованием системного тромболитика и ЧКВ [4, 8–10].

В 2016 г. в ГКБ им. М.П. Кончаловского, в рамках реализации национального проекта «Здоровье» и Государственной программы модернизации здравоохранения, внедрены эндоваскулярные технологии для лечения больных с ОКС. В настоящее время ЧКВ, в отличие от системной тромболитической терапии, является оптимальным методом реперфузии у пациентов с ОКС любого возраста, включая пациентов пожилого и старческого возраста. Выявлено, что в случае своевременного проведения ЧКВ при ОКС у этих больных значительно уменьшается количество случаев смерти в стационаре [3–5].

Нами проведен ретроспективный анализ результатов реваскуляризации миокарда методом ЧКВ 908 больных старческого и пожилого возраста, которые поступили в ГКБ им. М.П. Кончаловского по экстренным показаниям с диагнозом ОКС, что составило 73% от общего числа поступивших больных (1243 чел.). Пациенты в зависимости от года поступления были разделены на четыре группы. В основном пациенты были коморбидными, имели сочетание более двух хронических

Таблица 3

**Анализ причин невыполнения реваскуляризации миокарда пациентам с ОКС с 2016 по 2019 гг. (n = 62)**

Причины	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Отказ пациента	30	8	0	1
Поздние сроки госпитализации	2	6	4	1
Технические трудности	1	6	0	0
Всего	36	20	4	2

Таблица 4

**Динамика оперативной активности, времени «дверь–проводник», фракции выброса, среднего койко-дня пребывания в стационаре у обследованных пациентов с ОКС (n = 908)**

Год поступления больных	Абс. число пациентов	Оперативная активность, %	Время «дверь–проводник», мин	Средняя ФВ ЛЖ, %	Средний койко-день пребывания в стационаре
2016	210	82,0	47	45,7	7,1
2017	233	91,4	39	51,7	5,3
2018	247	98,3	31	55,5	5,3
2019	218	99,0	27	56,8	5,6

заболеваний. Данные состояния требуют значительно более пристального внимания к пациентам, проведения дополнительных исследований и консультации смежных специалистов. Если не учитывать коморбидный фон у пожилых лиц, диагностика может быть неточной, а лечение — небезопасным [2]. У каждого пятого человека в возрасте 60 лет и старше возникают психические или неврологические расстройства [11]. Поэтому симптомы заболевания нередко не получают должного внимания и лечения, поскольку они могут совпадать с другими проблемами пожилого возраста. Повышается риск развития побочных эффектов [2]. В нашем исследовании клиническую симптоматику, связанную с хронической ишемией головного мозга, диагностировали в 43,6% случаев. Помимо этого 17,5% больных переносили ранее инфаркты головного мозга.

Для решения проблемы снижения осложнений и смертности от ОКС в 2017 г. в ГКБ им. М.П. Кончаловского приказом главного врача больницы создана МДБ на базе РСЦ. В этом приказе четко сформулированы функциональные обязанности каждого специалиста, входящего в МДБ. В последующем, благодаря грамотной организации работы этой бригады, удалось существенно повысить оперативную активность. Так, доля больных, которым была выполнена реваскуляризация миокарда после создания МДБ, составила 98,7%, а до создания бригады в 2016–2017 гг. — 87,4% ( $p < 0,001$ ). В первую очередь мы добились исключения такой причины невыполнения ЧКВ у больных пожилого и старческого возраста с ОКС, как категорический отказ от операции. Количество отказов пациентов от оперативного лечения у пациентов пожилого и старческого возраста снизилось с 30 случаев в 2016 г. до 1 случая в 2019 г. Другими причинами невыполнения ЧКВ были поздняя госпитализация и технические трудности выполнения процедуры. У наших коллег также основными причинами «непроведения» ЧКВ у пациентов пожилого возраста были поздняя госпитализация пациента, категорический отказ пациента от вмешательства и предсказуемая невозможность приема необходимых антитромботических препаратов в ближайшие месяцы [4].

Одним из основных факторов, определяющих прогноз пациентов с ОКС, является ранняя реваскуляризация миокарда. В результате проведенных организационных мероприятий в больнице среднее время «дверь–проводник» у больных с ОКС сократилось с 47 и 39 мин в 1-й и 2-й группе до 31 и 27 мин в 3-й и 4-й группе. Таким образом, временной интервал от момента поступления больного в стационар до начала ЧКВ на инфаркт-связанной артерии уменьшился на 35%. Другие исследователи также выявили сокращение этого важного временного показателя после проведенных организационных мероприятий [10]. Следовательно, чем раньше будет проведена реваскуляризация миокарда, тем выше шансы на благоприятный исход заболевания. В нашем исследовании выявлена четкая зависимость от времени начала ЧКВ у больных ОКС пожилого

и старческого возраста сократительной способности миокарда и среднего числа койко-дней пребывания больного в стационаре.

Таким образом, организационные мероприятия, проведенные в больнице с созданием специализированных МДБ, позволили улучшить результаты лечения больных с ОКС без увеличения финансовых затрат. Интеграция различных специалистов в МДБ подразумевает тесное их взаимодействие и преемственность при диагностике и лечении больных с ОКС. Безусловно, необходимо предпринимать еще довольно много усилий для совершенствования системы оказания экстренной медицинской помощи больным с ОКС.

## Выводы

Среди поступивших больных с ОКС в ГКБ им. М.П. Кончаловского г. Москвы преобладает число пожилых людей с коморбидными заболеваниями. Создание и внедрение в клиническую практику мультидисциплинарной бригады на базе регионального сосудистого центра существенно улучшило эффективность лечения больных с ОКС пожилого и старческого возраста.

Осмотр пациента в первые минуты пребывания в стационаре различными специалистами мультидисциплинарной бригады РСЦ позволил своевременно поставить правильный клинический диагноз с одновременным принятием решения о необходимости проведения экстренного ЧКВ.

Слаженная и высокопрофессиональная работа специалистов мультидисциплинарной бригады РСЦ доказала свое преимущество: значительно повышена оперативная активность вследствие снижения количества отказов от выполнения ЧКВ, значительно сокращено время «дверь–проводник» (с 47 до 27 мин).

Значительное сокращение времени «дверь–проводник» позволило уменьшить объем пораженного миокарда и уменьшить средний койко-день пребывания пациента в стационаре.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019;4(1):56–63.
2. Рыжкова Ю.Д., Канарейкина Е.В., Атабашвили М.Р. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: особенности ведения пациентов. *Клиницист*. 2019;13:19–26.
3. Engberding N., Wenger N.K. Acute coronary syndromes in the elderly. *F1000Research*. 2017;6:1791–98.
4. Гиляров М.Ю., Желтоухова М.О., Константинова Е.В. и др. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):164–70.
5. Sauderson C.E., Brogan R.A., Simms A.D. et al. Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. *Age and Ageing*. 2014;43(4):450–5. DOI: 10.1093/ageing/afu034
6. Симерзин В.В., Гарькина С.В., Гаглоева И.В. Мультидисциплинарный подход при лечении больных с хроническими социаль-

Оригинальные исследования

- но значимыми заболеваниями. *Вестник Самарского государственного университета*. 2007;9:307–316.
7. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. и др. Рекомендации ESC/ EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;8:151–226.
  8. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации. *Кардиологический вестник*. 2008;3(2):5–11.
  9. Киреев К.А., Фокин А.А. Роль сосудистого центра в реализации региональной программы специализированной медицинской помощи при остром коронарном синдроме. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016;60(3):116–20.
  10. Митичкин А.Е., Висков Р.В., Семенов Д.П., Стрюк Р.И. Опыт организации работы регионального сосудистого центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 36» Департамента здравоохранения г. Москвы по лечению больных с острым инфарктом миокарда. *Лечебное дело*. 2014;2:58–61.
  11. World Health Organization. *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*.
- REFERENCES
1. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important public health problems. *Medicine and Health Organization*. 2019;4(1):56–63. (in Russian)
  2. Ryzhkova Yu.D., Kanareykina E.V., Atabegashvili M.R. et al. Acute coronary syndrome in the elderly: features of patient management. *Clinicist*. 2019;13:19–26. (in Russian)
  3. Engberding N., Wenger N.K. Acute coronary syndromes in the elderly. *F1000Research*. 2017;6:1791–98.
  4. Gilyarov M.Yu., Zheltoukhova M.O., Konstantinova E.V. et al. Features of the treatment of acute coronary syndrome in elderly patients: experience of the City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov. *Ratsional' naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017;13(2):164–70. (in Russian)
  5. Sauderson C.E., Brogan R.A., Simms A.D. et al. Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. *Age and Ageing*. 2014;43(4):450–5. DOI: 10.1093/ageing/afu034
  6. Simerzin V.V., Garkina S.V., Gagloeva I.V. A multidisciplinary approach in the treatment of patients with chronic socially significant diseases. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2007; 9: 307–316. (in Russian)
  7. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. ESC / EACTS recommendations for myocardial revascularization 2018. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2019;8:151–226. (in Russian)
  8. Chazov E.I., Boytsov S.A. Providing medical care to patients with acute coronary syndrome as part of the program for creating regional and primary vascular centers in the Russian Federation. *Cardiologicheskii Vestnik*. 2008;3(2):5–11. (in Russian)
  9. Kireev K.A., Fokin A.A. The role of the vascular center in the implementation of the regional program of specialized medical care for acute coronary syndrome. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2016;60(3):116–20. (in Russian)
  10. Mitichkin A.E., Viskov R.V., Sementsov D.P., Stryuk R.I. Experience in organizing the work of the regional vascular center GBUZ «City Clinical Hospital No. 36» of the Moscow Department of Health for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Medical business*. 2014;(2):58–61. (in Russian)
  11. World Health Organization. *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*.

# Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Ершов В.И., Гадаев И.Ю., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Буданова Д.А.

## СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА ТЕМПИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

*В настоящее время появляется много данных о клональных плазмоклеточных процессах, определяемых как плазмоклеточные дискразии. Нами приводится случай впервые выявленного в России ТЕМПИ-синдрома, относящегося к редкой форме плазмоклеточных дискразий, с описанием клинической симптоматики, трудностей дифференциального диагноза у больного и выявленной при этом синдроме генетической форме тромбофилии. Основными проявлениями ТЕМПИ-синдрома являются телеангиэктазии, эритроцитоз, моноклоновая гаммапатия, перинефральное скопление жидкости и интрапульмональные шунты. В настоящее время четко не установлены механизмы системного влияния моноклональной секреции при этой форме плазмоклеточной дискразии и не разработаны терапевтические подходы к его лечению. Применение бортезомиба в дебюте болезни и далее в составе ротирующих курсов с дексаметазоном и циклофосфаном дало клинико-гематологический эффект.*

**Ключевые слова:** моноклоновая гаммапатия; ТЕМПИ-синдром; тромбофилия; бортезомиб.

**Для цитирования:** Ершов В.И., Гадаев И.Ю., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Буданова Д.А. Сочетание синдрома ТЕМПИ с наследственной тромбофилией. *Клиническая медицина*. 2020; 98(4): 300–303.

DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-300-303>

**Для корреспонденции:** Гадаев Игорь Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им Н.В. Склифосовского; e-mail: doctor-gai@yandex.ru

**Ershov V.I., Gadaev I.Yu., Antyufeyeva O.N., Bochkarnikova O.V., Sokolova I.Ya., Budanova D.A.**

## COMBINING TEMPI SYNDROME WITH HEREDITARY THROMBOPHILIA

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

*At the present time, there is a lot of information about clonal plasma cell processes, defined as the plasma cell dyscrasias. We present a case of TEMPI syndrome, which was first detected in Russia and belongs to a rare form of plasma cell dyscrasia, with a description of the clinical symptoms, difficulties in differential diagnosis in the patient, and the genetic form of thrombophilia detected in this syndrome. The main manifestations of TEMPI syndrome are telangiectasias, erythrocytosis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collections, and intrapulmonary shunting. Currently, the mechanisms of the systemic effect of monoclonal secretion in this form of plasma cell dyscrasia have not yet been clearly established, and moreover, therapeutic approaches to its treatment have not been developed. The use of bortezomib in the onset of the disease and, further, as part of rotating courses with dexamethasone and cyclophosphane, gave a clinical and hematological effect.*

**Keywords:** monoclonal gammopathy; TEMPI-syndrome; thrombophilia; bortezomib.

**For citation:** Ershov V.I., Gadaev I.Yu., Antyufeyeva O.N., Bochkarnikova O.V., Sokolova I.Ya., Budanova D.A. Combining TEMPI syndrome with hereditary thrombophilia. *Klinicheskaya. meditsina*. 2020; 98(4): 300–303.

DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-300-303>

**For correspondence:** Igor Y. Gadaev — MD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy No. 1 Clinical Medicine Institute N.V. Sklifosovsky; e-mail: doctor-gai@yandex.ru

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

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

### Information about authors:

Ershov V.I., <http://orcid.org/0000-0002-8641-1489>

Gadaev I.Y., <http://orcid.org/0000-0002-2782-4179>

Received 21.02.20

В 2010 г. был описан необычный случай заболевания мужчины 49 лет, основными проявлениями которого были абсолютный эритроцитоз, наличие околопочечной жидкости и почечная недостаточность [1]. В описании этого случая кроме приведенных симптомов было отмечено и наличие моноклоновой гаммапатии (MG) — IgGκ. К 2011 г. D.B. Sykes, W. Schroyens, C. O'Connell, проанализировав сообщения еще 5 сход-

ных случаев, высказали предположение о выявлении нового заболевания [2]. Оно было названо ими ТЕМПИ-синдромом по 5 основным клиническим проявлениям описываемой патологии (Т — телеангиэктазии, Е — эритроцитоз, М — моноклоновая гаммапатия, Р — перинефральное скопление жидкости, I — интрапульмональные шунты). В 2012 г. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) an NCATS Program включил

ТЕМРІ-синдром в группу орфанных заболеваний с описанием основных симптомов, встречающихся при данной патологии. К настоящему времени в доступной нам литературе имеются сообщения о 15 случаях ТЕМРІ-синдрома. Редкость этой патологии пока не дает возможности понять ее патогенез. Наиболее обоснованным является предположение о ведущей роли в ее развитии МG. Также из-за редкости ТЕМРІ-синдрома пока нет единого подхода к его лечению. Наиболее часто лечение проводится бортезомибом. Мы приводим еще один случай заболевания мужчины 48 лет с ТЕМРІ-синдромом, сочетающегося с наследственной тромбофилией.

### Клиническое наблюдение

В ноябре 2017 г. в клинику был госпитализирован некурящий русский мужчина 48 лет, родившийся на Камчатке, с распространенными телеангиэктазиями на коже туловища и верхних конечностей (рис. 1, 2, см. 2-ю с. цветной вклейки). В анализах крови выявлено наличие моноклональной секреции IgGκ 10,9 г/л, повышение уровня эритропоэтина до 6240 МЕД/мл, эритроцитоз до 7,35 млн/мкл. КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием выявляли тромбозы дуги и нисходящей части аорты (рис. 3, см. 2-ю с. цветной вклейки), правой подвздошной и брыжеечной артерии, воротной и селезеночных вен, инфаркты селезенки (рис. 4, см. 2-ю с. цветной вклейки), печени, левой почки, двусторонний гидроторакс, асцит, паранефральный отек (рис. 5, см. 2-ю с. цветной вклейки). Сочетание вышеуказанных симптомов позволило установить данному пациенту диагноз «ТЕМРІ-синдром». Важно отметить, что сатурация кислородом оставалась всегда в пределах нормальных значений (93–95%). На основании этого, а также результатов КТ с контрастированием можно было определенно высказать об отсутствии пульмональных артериовенозных шунтов. Ранее до госпитализации пациенту было проведено полное обследование. По данным трепанобиопсии (без признаков МПЗ и какого-либо другого гематологического заболевания) исключалось наличие хронического миелопролиферативного заболевания (МПЗ), молекулярные маркеры МПЗ (мутация Як-2киназа 12 и 14 экзоны, MPL, CALR) были отрицательны, при стандартном цитогенетическом обследовании выявлен нормальный кариотип (46XY), исключалось наличие системного заболевания и васкулита (антитела к ДНК, комплемент, ANCA, антитела к базальной мембране клубочков в пределах нормальных значений), ультразвуковая доплерография артерий и вен верхних и нижних конечностей без патологии. Проведение эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, УЗИ яичек, УЗИ щитовидной железы, МРТ головного мозга, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с интравенозным контрастированием, ПЭТ не выявило патологии. При иммунохимическом исследовании определена моноклональная

секреция Gκ 10,9 г/л, белка Бенс–Джонса не обнаружено, выявлен повышенный уровень IgG — 2180 мг/дл. При FLC-исследовании определено повышенное содержание κ-свободных легких цепей — 32,7 мг/л, с умеренным дисбалансом соотношений κ/λ-FLC, повышенное содержание β<sub>2</sub>-микроглобулина — 3,87 мг/л, С-реактивного белка — до 2,89 мг/л. При генетическом исследовании выявлена мультигенная наследственная тромбофилия (гетерозиготные мутации — *MTHFR*, PAI-1, фибриноген-β; гомозиготная — интегрин-2), уровень гомоцистеина находился в пределах нормальных значений, антифосфолипидный синдром был исключен (АТ к кардиолипинам, к протромбину и аннексину находились в пределах нормальных значений, волчаночный антикоагулянт не выявлялся). С учетом объемного двустороннего гидроторакса проводилось обследование для исключения туберкулезного процесса (диаскинтест показал отрицательный результат, трехкратные посеы плевральной жидкости, в том числе и на микобактерии туберкулеза, роста, микроорганизмы не дали), при бронхоскопии патологии обнаружено не было. ЭКГ, ЭхоКГ не выявили кардиальную патологию. Проточная цитофлуориметрия ПНГ-клона не выявила. Проводилась биопсия почки: по данным гистологического исследования определялось очаговое утолщение базальной мембраны канальцев, очаговое расширение мезангия, особенно в области рукоятки, очаговая пролиферация мезангиоцитов, склероз отдельных сосудистых петель, в просвете расширенных капилляров большое количество эритроцитов, эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии, очаговый склероз стромы, небольшой склероз стенок артериол, амилоида не найдено. При иммуногистохимическом исследовании IgG, легкие цепи κ, фибриноген найдены на гломерулярной базальной мембране и мезангии очагово-гранулярного характера. IgM, IgA, легкие цепи λ, C1q, C3 не найдены, что соответствовало морфологии минимальных изменений клубочков в рамках проявлений при МG.

Пациенту выполнялись повторные сеансы эритроцитозфереза (в дебюте заболевания уровень гемоглобина составлял 240 г/л), приведшие в итоге к железодефицитному состоянию. Проводилась антикоагулянтная терапия (последовательно варфарином, фрагмином, гепарином через инфузomat, эликвисом), антибактериальная терапия (цефтриаксон) и глюкокортикостероиды (метипред). В связи с массивным двусторонним гидротораксом изначально выполнялись повторные плевральные пункции, а впоследствии были установлены плевральные дренажи с двух сторон и осуществлялось активное дренирование аппаратом Лавриновича. Согласно данным мировой литературы по лечению ТЕМРІ-синдрома, пациенту была начата терапия бортезомибом 1,3 м<sup>2</sup> п/к в 1, 4, 8, 11-й дни цикла. Было проведено 7 циклов (5 циклов монотерапии бортезомибом, 1-й курс — бортезомиб + дексаметазон (VD), 1-й курс — бортезомиб + дексаметазон

зон + циклофосфан (VCD) в стандартных дозировках) с определенной клинико-лабораторной положительной динамикой в виде уменьшения общей слабости, нормализации температуры тела, значительного уменьшения объема гидроторакса, что позволило удалить плевральные дренажи и ограничиться выполнением плевральных пункций (в последнее время только слева, 1 раз в 3–4 нед., справа уровень жидкости не нарастал), уменьшения уровня эритропоэтина до 950 МЕД/л, полной реканализации тромбозов дуги и нисходящей части аорты, правой подвздошной артерии, уменьшения объема тромбозов воротной и селезеночной вены, брыжеечной артерии, сокращения зон ишемии печени, селезенки, левой почки. Однако следует отметить, что уровень моноклональной секреции снизился незначительно — с 11 до 6,6 г/л (только после курса VCD), также сохранились телеангиэктазии на коже.

### Обсуждение

В последние годы сформировалось представление о плазмоклеточных дискразиях — группе заболеваний, имеющих единое патогенетическое происхождение [3]. Объединяет их пролиферация плазматических клеток, секретирующих патологические парапротеины (иммуноглобулины) или их отдельные цепи. Одним из наиболее распространенных заболеваний в этом ряду является моноклоновая гаммапатия (MG) неопределенного значения (MGUS, МГУС). MGUS была описана Kyle и Greipp в 1978 г. [4]. Первоначально заболевание рассматривалось как предстadium множественной миеломы, однако дальнейшее изучение показало, что собственное патогенное значение могут иметь как сами свободные цепи иммуноглобулинов, так и отдельные их фрагменты. Было показано, что они могут быть причиной патологии почек (MGRS) и кожи [5, 6]. Несомненна роль легких цепей Ig в развитии первичного амилоидоза. С MG связывают развитие POEMS-синдрома и синдрома Шницлер [7, 8]. Особую роль в этом ряду следует отдавать ТЕМПИ-синдрому. Патогенез этого синдрома и развивающаяся при нем разнообразная симптоматика пока трудно складывается в единую концепцию, поэтому описание каждого нового случая способствует формированию понимания этого заболевания. В представленном нами случае заболевания следует отметить отсутствие легочных сосудистых шунтов. Причиной тому может служить диагностика заболевания на этапе, когда они еще, по видимому, не сформировались. С другой стороны, при малом количестве описаний этого заболевания нельзя быть уверенным в охвате всех вариантов его течения. Другой особенностью нашего случая является наличие сопутствующей наследственной тромбофилии (гетерозиготная мутация — *MTHFR*, PAI-1, фибриноген- $\beta$ ; гомозиготная — интегрин-2). Данное сочетание, вероятно, послужило существенному увеличению свойственной ТЕМПИ-синдрому склонности к тромбообразованию. Распространенность выявленных у больного

венозных и артериальных тромбов значительно отличается от описанных в литературе при этой патологии. Следует отметить и успех лечения антикоагулянтами — реканализация венозных тромбов, исчезновение тромба аорты и уменьшение объема поражения правой подвздошной и брыжеечной артерии. Данный пример указывает на целесообразность длительного внутривенного введения нефракционированного гепарина (перфузионно) с переходом на пероральные прямые антикоагулянты больным с ТЕМПИ-синдромом при наличии тромбообразования.

### Заключение

Представленный нами случай является первым описанием ТЕМПИ-синдрома, являющегося редкой, орфанной патологией, с характерным вышеуказанным клинико-лабораторным комплексом, в России [9]. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что при анализе имеющихся в литературе сообщений наряду с однотипной характерной симптоматикой ТЕМПИ-синдрома прослеживаются и отличительные особенности. В первую очередь это относится к частоте тромботических проявлений, а также преобладанию плеторического компонента над синдромом белковой патологии или наоборот. После 2015 г. сообщения о ТЕМПИ-синдроме практически отсутствуют, хотя другие синдромы, связанные с минорной MG, активно обсуждаются в мировой литературе. Это свидетельствует о значимости концепции «опасности малых клонов» и актуальности изучения механизмов развития моноклональных плазмоклеточных пролиферативных процессов — плазмоклеточных дискразий [10]. Статья написана в рамках Проекта «5–100» Сеченовского Университета.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hasan Bazari M.D., Eyal C.A., Douglas M.D., Raul N.U., M.D., Robert B.C. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 23–2010). *N. Engl. J. Med.* 2010;363:463–75.
2. Sykes D.B., Schroyens W., O'Connell C. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(5):475–477.
3. Roccaro E.A.M., Ghobrial I.M. Plasma Cell Dyscrasias. *Cancer Treatment and Research.* 169. 2016.
4. Kyle R.A., Greipp P.R. The laboratory investigation of monoclonal gammopathies. *Mayo Clin. Proc.* 1978;53(11):719–39.
5. Bridoux F., Leung N., Colin A.H. et al. *Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal Significance.* 2015 International Society of Nephrology.
6. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017;31(1):45–52.
7. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2015;90(10):951–62.
8. Simon A., Asli B., Braun-Falco M., De Koning H. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy.* 2013;68(5):562–8.
9. Sykes D.B., Schroyens W., O'Connell C. The TEMPI syndrome — a novel multisystem disease. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(5):475–7.
10. Merlini G.L., Stone M.J. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006;108(8):2520–2530.

*Боровкова Н.Ю., Сумин П.М., Туличев А.А., Старшов А.С., Пластинина С.С., Березина Н.А.*

## ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ СТЕНОЗИРУЮЩИМ ЛИГАМЕНТИТОМ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, 603005, Нижний Новгород, Россия

**Цель исследования** — изучить представленный клинический случай с позиции дифференциальной диагностики 2 патологий: ревматоидный артрит (РА) и стенозирующий лигаментит (СЛ). **Материал и методы.** В условиях ревматологических коек ГБУЗ НО НОКБ им. Семашко проведено обследование больной М., 40 лет. Изучались жалобы, анамнез заболевания и жизни, данные медицинской документации. **Описание клинического случая.** Больная М. поступила с диагнозом «вероятный ревматоидный артрит» в отделение ревматологии для верификации диагноза. Диагноз был установлен амбулаторно на основании поражения кистей, положительных ревмопроб. Выяснилось, что больная работала наборщицей. При подробном анализе клинической картины оказалось, что над суставным синдромом преобладают полинейропатические знаки. Результат анализов крови на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду был отрицательным. На основании ультразвукового исследования кистей, данных электромиографии, рентгенологических данных было установлено наличие синдрома карпального канала. После консультации травматолога верифицирован диагноз «стенозирующий лигаментит». Больной начато лечение нестероидными противовоспалительными средствами и витаминами, рекомендовано плановое оперативное лечение у травматологов. **Заключение.** Несомненно, тщательное и внимательное изучение жалоб, анамнеза, данных исследования позволяет своевременно и качественно провести дифференциальную диагностику СЛ и РА. Кроме того, позволяет назначить адекватное лечение, освободить от приема ненужных лекарственных средств и своевременно подготовить к оперативному лечению лиц со СЛ.

**Ключевые слова:** стенозирующий лигаментит; синдром карпального канала; ревматоидный артрит.

**Для цитирования:** Боровкова Н.Ю., Сумин П.М., Туличев А.А., Старшов А.С., Пластинина С.С., Березина Н.А. Особенности дифференциальной диагностики между стенозирующим лигаментитом и ревматоидным артритом. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):304–306. DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-304-306>

**Для корреспонденции:** Туличев Александр Алексеевич — ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней; e-mail: [mr.tulichev@mail.ru](mailto:mr.tulichev@mail.ru)

*Borovkova N.Yu., Sumin P.M., Tulichev A.A., Starshov A.S., Plastinina S.S., Berezina N.A.*

## DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF STENOSING LIGAMENTITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

**Objective** — to study the presented clinical case from the perspective of differential diagnosis of 2 pathologies: rheumatoid arthritis and stenosing ligamentitis. **Material and methods.** Patient M., 40 years old was examined. We studied complaints, an anamnesis of the disease and life, data from medical documentation. **Description of the clinical case.** Patient M. was admitted with a diagnosis of probable rheumatoid arthritis (RA) in the department of rheumatology to verify the diagnosis. The diagnosis was established based on damage to the hands, positive rheumatic tests. It turned out that the patient worked as a typesetter. And with a detailed analysis of the clinical picture, it turned out that polyneuropathic signs prevail over the articular syndrome. On the basis of ultrasound examination of the hands, electromyography data, and X-ray data, the presence of carpal tunnel syndrome was established. After a consultation with a traumatologist, the diagnosis of stenotic ligamentitis (SL) was verified. **Conclusion.** Study of complaints, anamnesis allows timely and high-quality differential diagnosis of SL and RA, prescribe adequate treatment and timely prepare for surgical treatment.

**Key words:** stenosing ligamentitis; carpal tunnel syndrome; rheumatoid arthritis.

**For citation:** Borovkova N.Yu., Sumin P.M., Tulichev A.A., Starshov A.S., Plastinina S.S., Berezina N.A. Differential diagnostic of stenosing ligamentitis and rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):304–306. DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-304-306>

**For correspondence:** Alexander A. Tulichev — assistant of the Department of propaedeutics of internal diseases; e-mail: [mr.tulichev@mail.ru](mailto:mr.tulichev@mail.ru)

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

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

Received 18.02.20

Синдром карпального канала (туннельный синдром) является одним из самых распространенных поражений периферических нервов верхней конечности [1]. Встречается у 1% всего населения земного шара и находится на шестом месте в регистре профессиональных заболеваний [2]. При этом ведущей причиной развития синдро-

ма считают хроническую, в основном профессиональную, травму от повторяющегося перенапряжения [3]. Особо стоит отметить развивающиеся воспалительные поражения связочно-сухожильного аппарата в области запястного канала [4]. Нередко в таких случаях диагностируется стенозирующий лигаментит удерживателя

сгибателя, а нейропатия является вторичной на фоне компрессии срединного нерва. Стенозирующий лигаментит (СЛ) выявляют у кассиров, сварщиков, закройщиков, музыкантов, массажистов, сборщиков техники, наборщиков текста и других лиц, чья трудовая деятельность связана с постоянным напряжением сгибателей и разгибателей, а также выполнением тонких и микродвижений. Кроме того, высокая распространенность СЛ обусловлена большой потребностью человека в использовании смартфонов и гаджетов.

Клиническая диагностика не составляет труда. Обычно она сводится к тщательному сбору анамнеза, выявлению феномена «щелчка», положительного теста Финкельштейна и признаков нейропатии с положительным симптомом Тинеля [5]. Для СЛ также характерны распространяющиеся боли, онемение пальцев кистей, узелковые образования, а также ограничение движения. В зависимости от локализации различают болезнь Нотта, Де Кервена и СЛ удерживателя сгибателей. Зачастую консервативная терапия приносит облегчение, но не решает кардинально проблему. Хирургическое лечение считают «золотым стандартом» для данной патологии [6].

В литературе упоминают о так называемом «псевдотуннельном синдроме» [7]. Клинику поражения срединного нерва при этом имитирует полинейропатия, причиной могут служить системные заболевания соединительной ткани. Часто в этом случае диагностируют ревматоидный артрит (РА) [8]. Согласно современным представлениям, РА — системное аутоиммунное воспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов по типу хронического прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита, протекающее с множеством осложнений. [9]. Среди этих закономерных осложнений и обнаруживают полинейропатию [10]. Клиническая диагностика этого заболевания также не составляет труда. Она основана на выявлении симметричного полиартрита с преимущественным поражением суставов кистей и стоп (в основном проксимальных) с выраженной их деформацией. Важными симптомами также являются наличие постоянной утренней скованности и обнаружение различного рода деформаций. Диагноз подтверждают с использованием рентгенологических данных и лабораторно-иммунологических маркеров. Лечение РА в отличие от СЛ в основном консервативное. Снижение активности заболевания и ремиссия достигаются применением генно-инженерных биологических препаратов, базисных противовоспалительных препаратов, а также стероидных и нестероидных противовоспалительных средств. Хирургическое лечение рассматривают лишь в качестве ортопедического пособия [11].

Дифференциальная диагностика РА и СЛ может быть затруднительна при наличии «псевдотуннельного синдрома», внесуставных поражений при РА, неточном сборе анамнеза и недостаточном объективном обследовании. Диагностические ошибки возможны при

наличии ложноположительных иммунологических и лабораторных маркеров, рентгенологической картины раннего РА, а также при наличии артралгий и онемения пальцев при отсутствии видимой деформации и артрита. Затрудняет диагностику неопределенность жалоб и ощущений больного. Кроме того, существенную роль играет недостаточная осведомленность практикующих врачей о СЛ.

Ниже приведен клинический случай дифференциальной диагностики СЛ и РА у больной, демонстрирующий вышеописанные трудности.

### Материал и методы

В условиях ревматологических коекс ГБУЗ НО НОКБ им. Семашко проведено обследование больной К., 40 лет. Изучались жалобы, анамнез заболевания и жизни. Проводили объективное обследование, в том числе оценивали суставный статус. Далее анализировали данные имеющейся медицинской документации (амбулаторные карты, выписки из истории болезни). Для дифференциальной диагностики применяли параклинические методы, в том числе лабораторные и инструментальные. Также к обследованию привлекали смежных специалистов: травматологов и неврологов. Приводим клиническое наблюдение. Больная К., 40 лет, поступила в клинику по направлению терапевта по месту жительства для исключения системного заболевания соединительной ткани. Предъявляла жалобы на боли жгучего и колющего характера в пальцах с распространением на оба предплечья и плеча, появляющиеся в основном в конце рабочего дня и вечером. Отмечала, что боли проходят через некоторое время самостоятельно. Редко применяла теплые ванны и нестероидные противовоспалительные средства — НПВС (найз, ибупрофен, кеторол). Боли зачастую сопровождались онемением кончиков пальцев, сама больная описывала боли так: «Похоже на реку — начинается с пальцев и далее гуляет по предплечью, затем в плечо, а потом я чувствую, как руки немеют и их выворачивает». При подробном расспросе данных за утреннюю скованность было недостаточно, хотя иногда больная и отмечала жжение и боли ранним утром.

Обращала на себя внимание профессия больной. Около 5 лет она занималась набором текста на компьютере. Работала по 8–10 ч в сутки с короткими перерывами. В последние 3 года ей приходилось на некоторое время приостанавливать работу в связи с возникновением болей.

Первое обращение к терапевту датирует 2 годами ранее, в связи с возникновением вышеописанных жалоб. Амбулаторно терапевтом установлен диагноз остеоартроза, начато лечение коротким курсом НПВС. На фоне применения НПВС почувствовала облегчение и в дальнейшем не обращалась. При возникновении болей также самостоятельно использовала НПВС. Через год произошло усиление активности заболевания после перенесенного гриппа, при этом возникла схожая

### Лабораторные данные больной М., исходные и в динамике

Показатель	Исходно	Через 1 нед.	Через 2 нед.	Норма
Лейкоциты	$10,7 \times 10^9/\text{л}$	$7,8 \times 10^9/\text{л}$	–	$(4-9) \times 10^9/\text{л}$
Гемоглобин	131 г/л	133 г/л	–	120–140 г/л
Эритроциты	$3,96 \times 10^{12}/\text{л}$	$3,94 \times 10^{12}/\text{л}$	–	$(3,7-4,7) \times 10^{12}/\text{л}$
Тромбоциты	$198 \times 10^9/\text{л}$	$232 \times 10^9/\text{л}$	–	$(180-360) \times 10^9/\text{л}$
Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену	19 мм/ч	–	–	2–15 мм/ч
С-реактивный белок	32,1 нг/мл	–	3 нг/мл	До 0,5 нг/мл
Мочевая кислота	232 мкмоль/л	–	–	145–350 мкмоль/л
Фибриноген	3,4 г/л	–	–	2–4 г/л
Ревматоидный фактор	64 МЕ/мл	–	32 МЕ/мл	< 30 МЕ/мл
Антитела к цитруллинированному пептиду	< 7 МЕ/мл	–	< 7 МЕ/мл	< 5 МЕ/мл

симптоматика, однако должного эффекта НПВС не возымели. Это стало поводом для повторного обращения к терапевту. Было назначено дополнительное обследование. Рентгенологически имелось больше данных за артроз, выявлены положительные титры ревматоидного фактора (РФ) до 64 МЕ/мл. Больная была направлена к ревматологу. Установлен диагноз вероятного РА и рекомендовано стационарное обследование, начато лечение глюкокортикостероидами и НПВС, которое облегчило боли. Со временем усилились парестезии и онемения, несмотря на продолжающуюся терапию, также появились узелки. Направлена повторно в НОКБ им. Семашко. В анамнезе жизни отмечали перенесенный грипп, острые респираторные заболевания, незначительные травмы конечностей. Оперативных вмешательств не было.

В стационаре проведено физикальное исследование, в том числе изучение суставного статуса. Визуально кисти не деформированы. Область первых плюснефаланговых суставов была гиперемирована, имелся незначительный отек, болезненность в покое, усиливающаяся при пальпации и движениях, объем движений ограничен. Симптомы сжатия были сомнительны. Тест Финкельштейна и симптом Тиннеля положительны. Полученные лабораторные данные представлены в таблице.

Лабораторно отмечали воспалительные признаки в виде увеличения СОЭ, повышения острофазовых показателей и небольшого увеличения лейкоцитов за счет нейтрофилов. При этом отмечалась положительная реакция на РФ и отсутствие антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Рентгенологически обнаружили артроз I–II степени мелких суставов кистей. Околосуставного остеопороза, кистовидных изменений, деформаций или анкилозов выявлено не было. Рентгенологическая картина подтверждалась УЗИ. На электромиографии (ЭМГ) обнаруживали явные признаки компрессионно-ишемической нейропатии с заинтересованностью *n. medianus* с обеих сторон.

Учитывая изолированное поражение кистей, в том числе сухожильного аппарата, наличие ней-

ропатии срединного нерва, отсутствие утренней скованности и проксимальных поражений, а также характерных рентгенологических изменений (по Штернброкеру), диагноз РА был снят. Больную решено консультировать у травматолога и невролога. Заключительный клинический диагноз: «Стенозирующий лигаментит удерживателей сгибателей и первых костно-фиброзных каналов удерживателей разгибателей с обеих сторон. Компрессионно-ишемическая нейропатия срединных нервов с обеих сторон».

В стационаре начата консервативная подготовка к оперативному лечению: НПВС коротким курсом, витаминотерапия (мильгамма). Выписана с улучшением. Направлена для проведения лигаментотомии в условиях травматологического отделения.

### Заключение

Несомненно, тщательное и внимательное изучение жалоб, анамнеза, данных исследования позволяет своевременно и качественно провести дифференциальную диагностику СЛ и РА. Кроме того, для лиц со СЛ это позволяет назначить адекватное лечение, освободить их от приема ненужных лекарственных средств и своевременно подготовить к оперативному лечению. Данный клинический случай демонстрирует обычный и частый путь больного СЛ в амбулаторных условиях. При наличии клинической картины тендовагинита в сочетании с нейропатией, преимущественной локализацией поражений в кистях в плане дифференциальной диагностики практикующему врачу следует предполагать СЛ.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Богов А.А., Масгутов Р.Ф., Ханнанова И.Г. и др. Синдром запястного (карпального) канала. *Практическая медицина*. 2014;4(80):35–40.
2. Говоров А.В., Заварухин В.И. Анализ хирургического лечения стенозирующего лигаментита пальцев кисти у детей. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2015;3(3):10–14.

3. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Орлова Е.С. и др. «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околоуставных мягких тканей верхних конечностей. Часть 1. *Современная ревматология*. 2015;2(9):4–15.
4. Brozovich N., Agrawai D., Reddy G. A Critical appraisal of adult trigger finger: pathophysiology, treatment, and future outlook. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. 2019;7(8):35–55.
5. Жигало А.В., Бушмакин А.С., Стадниченко С.Ю. и др. Новая малоинвазивная методика лечения больных, страдающих болезнью де Кервена. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;1(61):78–85.
6. Борzych А.В., Труфанов И.М., Варин В.В. и др. Общие принципы лечения стенозирующих лигаментитов пальцев кисти. *Травма*. 2013;4(14):92–94.
7. Волков А.В., Малыгина М.А., Лудов С.С. и др. Первый дорсальный костно-фиброзный канал предплечья, анатомические особенности, эндоскопическая лигаментотомия при болезни Де Кервена. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;1(143):54–60.
8. Павлов В.П. Консервативная ревмоортопедия: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартроз, болезни мягких тканей. *Современная ревматология*. 2009;2:10–15.
9. Ассоциация ревматологов России. *Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации 2018*. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/173>.
10. Bahrami-Taghanki H., Azizi H., Hasanabadi H. et al. Acupuncture for carpal tunnel syndrome: A randomized controlled trial studying changes in clinical symptoms and electrodiagnostic tests. *Altern. Ther. Health Med*. 2019;3(5):53–58.
11. Осмоналиев И.Ж., Ахтымов И.Ф., Микусев Г.И. и др. Хирургическое лечение ревматоидной кисти: поиск и решения. *Практическая медицина*. 2014;4(80):96–99.
12. Billing J.I., Speth K.A., Nasser J.S. et al. Assessment of surgeon variation in adherence to evidence-based recommendations for treatment of trigger finger. *JAMA Netw. Open*. 2019;2(10):912–960.
13. Far-Riera A.M., Perez-Uribarri C., Sancez. M. et al. Prospective study on the application of a WALANT circuit for surgery of tunnel carpal syndrome and trigger finger. *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol*. 2019;19:41–48.
2. Govorov A.V., Zavarukhin V.I. Analysis of finger stenotic ligamentitis surgical treatment in children. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta*. 2015;3(3):10–14. (in Russian)
3. Karateev A.E., Karateev D.E., Orlova E.S. et al. «Small» rheumatology: non-systemic periarticular soft tissues rheumatic pathology of the upper extremities. Part 1. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015;2(9):4–15. (in Russian)
4. Brozovich N., Agrawai D., Reddy G. A Critical appraisal of adult trigger finger: pathophysiology, treatment, and future outlook. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. 2019;7(8):35–55.
5. Zhigalo A.V., Bushmakina A.S., Stadnichenko S.Yu. et al. A new mini-invasive technique for the treatment of patients from de Kerwen's disease. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2018;1(61):78–85. (in Russian)
6. Borzykh A.V., Trufanov I.M., Varin V.V. et al. General principles of treatment of fingers stenotic ligamentitis. *Travma*. 2013;4(14):92–94. (in Russian)
7. Volkov A.V., Malygina M.A., Ludov S.S. et al. First dorsal bone-fibrous canal of the forearm, anatomical features, endoscopic ligamentotomy for De Kerven's disease. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2014;1(143):54–60. (in Russian)
8. Pavlov V.P. Conservative rheumatic orthopedics: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, soft tissue diseases. *Sovremennaya revmatologiya*. 2009;2:10–15. (in Russian)
9. Association of Rheumatologists of Russia. *Rheumatoid arthritis. Clinical recommendations 2018*. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/173>.
10. Bahrami-Taghanki H., Azizi H., Hasanabadi H. et al. Acupuncture for carpal tunnel syndrome: A randomized controlled trial studying changes in clinical symptoms and electrodiagnostic tests. *Altern. Ther. Health Med*. 2019;3(5):53–58.
11. Osmonaliev I.Zh., Akhtyamov I.F., Mikusev G.I. et al. Surgical treatment of a rheumatoid brush: search and solutions. *Practical medicine*. 2014;4(80):96–99.
12. Billing J.I., Speth K.A., Nasser J.S. et al. Assessment of surgeon variation in adherence to evidence-based recommendations for treatment of trigger finger. *JAMA Netw. Open*. 2019;2(10):912–60.
13. Far-Riera A.M., Perez-Uribarri C., Sancez. M. et al. Prospective study on the application of a WALANT circuit for surgery of tunnel carpal syndrome and trigger finger. *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol*. 2019;19:41–48.

## REFERENCES

## Дискуссия

© МАХАМБЕТЧИН М.М., ШАКЕЕВ К.Т., 2020

*Махамбетчин М.М.<sup>1</sup>, Шакеев К.Т.<sup>2</sup>*

### ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Республики Казахстан, 010009, Нур-Султан, Республика Казахстан

<sup>2</sup> Медицинский университет Караганды, 100017, Караганда, Республика Казахстан

*Профессиональный опыт врача — основа его деятельности. Приведен пошаговый механизм формирования опыта в медицине. Отрицательный и профессиональный опыт врача представлены в сравнении. Показана связь опыта врача с анализом ошибок. Рассмотрены составляющие опыта. Обсуждается феномен стереотипа и его роль в опыте и возникновении ошибок у врачей. Приведена структура причин отдельной ошибки врача. Подчеркивается важность понимания взаимоотношения ошибки и опыта в решении проблемы ошибок в медицине.*

**Ключевые слова:** *врачебные ошибки; отрицательный опыт; профессиональный опыт; память; стереотипы; переоценка клинического факта; недооценка клинического факта.*

**Для цитирования:** Махамбетчин М.М., Шакеев К.Т. Врачебные ошибки и профессиональный опыт. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):307–314. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-307-314>

**Для корреспонденции:** Махамбетчин Мурат Максutowич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, доцент; e-mail: [murat.makhambetchin@mail.ru](mailto:murat.makhambetchin@mail.ru)

*Makhambetschin M.M.<sup>1</sup>, Shakeyev K.T.<sup>2</sup>*

### DOCTOR ERRORS AND PROFESSIONAL EXPERIENCE

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics of the Republic of Kazakhstan, 010009, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> Medical University of Karaganda, 100017, Karaganda, Republic of Kazakhstan

*The professional experience of a doctor is the basis of his activity. A step-by-step mechanism for the formation of experience in medicine is given. The negative and professional experience of the doctor is presented in comparison. The connection of the doctor's experience with the analysis of errors is shown. The components of experience are considered. The phenomenon of stereotype and its role in the experience and occurrence of errors in doctors are discussed. The structure of the causes of a single doctor's error is given. The importance of understanding the relationship of error and experience in solving the problem of errors in medicine is emphasized.*

**Key words:** *medical errors; negative experience; professional experience; memory; stereotypes; reassessment of clinical fact; underestimation of the clinical fact.*

**For citation:** Makhambetschin M.M., Shakeyev K.T. Doctor errors and professional experience. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):307–314. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-307-314>

**For correspondence:** Murat M. Makhambetschin — MD, PhD senior researcher, associate professor; e-mail: [murat.makhambetchin@mail.ru](mailto:murat.makhambetchin@mail.ru)

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

#### Information about authors

Makhambetschin M.M., ORCID: 0000-0003-3743-5262

Shakeyev K.T., ORCID: 0000-0002-7802-1464

Received 03.02.20

Врачебные ошибки — досадная составляющая деятельности врача. В силу сложности современной медицины, неповторимости каждого больного, а также человеческого фактора, определяющего врачевание, ошибки были, есть и будут. Основой обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности на сегодня является использование стандартизированных подходов к диагностике и лечению пациентов, разработанных на основе клинических рекомендаций.

В подавляющем большинстве случаев относительно типично протекающих патологий соблюдение клинических протоколов дает желаемый эффект, и это определяет необходимость работы по ним. Вместе с тем длительная история применения и постоянного совершенствования клинических протоколов (КП) не решает проблему ошибок радикально. В таких странах, как США, Канада, Великобритания, Австралия, вред здоровью, обусловленный не болезнью, а связанный

с оказанием медицинской помощи, возникает у 10–15% госпитализированных пациентов [1]. Поэтому в этих странах параллельно совершенствованию КП развивалась система страхования профессиональных рисков.

Клинические протоколы, позволяющие избежать грубых ошибок, определяющих эффективность медицинской помощи в масштабах всего здравоохранения, имеют и слабые стороны, ограниченные возможности. Некоторые из них приводятся в статье E.C. Becher, M.R. Chassin [2]. J. Groopman [3] и R. Horton [4] выступают против врачей, ратующих за формальное, опирающееся на статистику лечение, которое может оказаться неподходящим для данного конкретного человека.

Случаи, когда стандартный подход неэффективен или даже вреден, не так часты, они являются издержками в целом статистически выгодной системы стандартизированного подхода. 10–15% ошибок связаны не столько с недостатками протоколов, сколько с неправильным их применением. Ошибки могут происходить как на стадии выбора протокола, так и внутри протокола, когда на очередном шаге его применения возникает ситуация выбора. Одной из причин подобных ошибок являются когнитивные ловушки, в которые может попасть мышление врача.

Проблема когнитивных ошибок в последние годы все чаще становится предметом исследований в различных медицинских специальностях [5–17].

Стереотипы — один из распространенных феноменов и причин когнитивных ошибок. В большинстве случаев они являются основой быстрых и эффективных действий, а в отдельных — ловушкой мышления, ведущей к ошибке. Стереотипы являются частью профессионального опыта.

В проблеме ошибок врачей много сложных аспектов, главными из которых являются признание, анализ ошибок и обучение на них. Анализ причин неблагоприятных исходов, констатация и анализ ошибок являются основными аргументами необходимости разработки и внедрения КП. Понимание проблемы ошибок в части формирования профессионального опыта и роли стереотипов в возникновении ошибок будет способствовать совершенствованию КП.

### Формирование профессионального опыта

Опытные врачи ошибаются реже, однако обучение на ошибках является неотъемлемой частью их опыта.

Опыт — сердцевина квалификации врача. Гегель считал, что опыт — это процесс преобразования взглядов на предмет, начавшийся с появлением новых знаний о нем. И это происходит, когда достигнутый результат деятельности не полностью совпадает с поставленной целью [18].

«Чтобы быть хорошим диагностом, кроме знаний семиотики и умения логически мыслить, нужно обладать еще и достаточным практическим опытом. Личный опыт имеет большое значение для успешной деятельности в любой области, но в клинической медицине, где

и до настоящего времени много эмпиризма, он играет подчас ведущую роль» [19, 20]. Вместе с тем, как выразился писатель Л. Питер: «Чтобы избежать ошибок, надо набираться опыта: чтобы набираться опыта, надо делать ошибки». По словам Т. Карлейла, «опыт — учитель, дорого берущий за свои уроки, но никто не учит лучше него». Однако отрицательный опыт (неудачное лечение) только тогда учит, когда история болезни разобрана до выявления причин и механизмов случившегося нежелательного результата. По А.С. Пушкину, «... опыт — сын ошибок трудных», однако «если не анализировать ошибки, «сын» может и не родиться ...» [21].

Не разбирая неблагоприятный исход — негативный опыт, связанный с ошибкой, мы не выявляем не только само неправильное действие, но и механизм неправильного умозаключения, обуславливающего это неправильное действие. В будущем в подобной ситуации неустановленные ошибочные рассуждения и действия могут автоматически повторяться. В психологии замечено: если человек принял действие верным, т.е. не констатировал его ошибочность, он теряет контроль над ним и в будущем выполняет это действие автоматически.

В любой сфере человеческой деятельности «учиться только на своих ошибках» нерационально, тем более в медицине. «История практического врачевания полна ошибок и недоразумений. Если учиться только на своих ошибках, не хватит ни жизни, ни больных. Но если изучение чужих ошибок может предотвратить хоть часть собственных, грешно не воспользоваться этой возможностью» [22].

Выявление и констатация ошибки являются нередко сложной интеллектуальной работой, но это всего лишь **первый шаг** к превращению негативного опыта в полезный профессиональный опыт. **Вторым шагом** в усвоении урока является признание ошибки. «Я не знаю никакого другого способа избежать последующих ошибок, кроме как признать и осознать ошибочность собственных действий сегодня» [23].

**Третий шаг** — решение установить действительные причины и механизмы ошибки. **Четвертый шаг** — собственно анализ ошибки с констатацией его причины и механизма. Второй шаг — признание ошибки, что может быть сложнее, чем первый. Для осуществления решающего четвертого шага недостаточно просто признания ошибки, необходимо искреннее желание разобраться в случившемся. Нередко, признавая очевидную ошибку, врач пытается «сохранить свое лицо», отрицая все, что ретроспективно могло бы помочь избежать ошибки в данном случае, а это не дает шансов установить механизм своей ошибки и гарантировать исключение подобной ошибки в будущем. Без опыта коллективного открытого обсуждения ошибок нередко сложно самостоятельно разобрать ошибку до механизмов ее возникновения.

**признание ошибок + анализ ошибок до причин и механизмов их возникновения = неотъемлемая часть профессионального опыта**

### «Не хватило опыта» не означает «имеет низкую квалификацию»

«Клинический опыт врача пока остается единственным критерием развитости его клинического мышления. Как правило, опыт к врачу приходит в зрелые годы» [24]. Вместе с тем и наличие большого опыта не гарантирует постоянную безошибочность, а только уменьшает вероятность ошибок.

Не следует опасаться признания в том, что ошибка произошла из-за того, что не хватило опыта, это не должно «бить» по самолюбию. «Опыта может не хватить» не только молодому специалисту в типичной ситуации, но и зрелому специалисту в сложном, атипичном, редком случае.

Общеизвестно, что большой стаж, авторитет, должность, научные звания и достижения не гарантируют безошибочность всегда и во всех случаях, потому что невозможно за одну жизнь приобрести опыт по всем вариантам течения даже одной патологии. Именно поэтому расходуются большие средства на постоянное совершенствование и поиск новых дополнительных методов обследования, таких как УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ и т.д. Однако и эти современные методы исследования вместе с большим опытом специалиста, который их интерпретирует, не могут гарантировать безошибочность, а только заметно снижают вероятность ошибок. При этих исследованиях неред-

ко сложно отличить находку (безвредные, компенсированные морфологические изменения) от истинной причины жалоб.

Опытность иногда позволяет поставить диагноз там, где дополнительные методы исследования малоинформативны. Однако если сложный случай будет вне опыта высококвалифицированного специалиста (если в практике он не встречался с подобным), то и он может допустить ошибку.

Признание того, что не хватило опыта, означает, что клинический случай имел особенности, отличные от известных в опыте данного врача. При патоморфозе заболеваний, в том числе из-за лечения и индивидуальных особенностей пациента, стертые или атипичные течение патологии не редкость. Констатация этих особенностей, и есть обретение нового опыта и профилактика ошибок в будущем в аналогичных случаях.

### Опыт опыту рознь

В первые годы самостоятельной работы ошибки у врача относительно часты, но благодаря старшим коллегам и наставникам эти ошибки не должны успеть нанести вред пациентам. Если нет критического осмысления этих ошибок, то ошибочный образ мышления и действий закрепляется и реализуется в очередном аналогичном случае уже при самостоятельной работе. На рис. 1 приведены уровни профессионального



Рис. 1. Градация опыта и ее связь с ошибками

опыта — от начального (минимального) и постепенного роста до высокого.

Показана вероятность ошибок при разных уровнях опыта. Неблагоприятный исход, связанный с ошибочными действиями врача, тоже называют опытом в силу универсальности этого понятия. Такой опыт правильнее назвать негативным. Станет ли негативный опыт уроком для врача, частью его профессионального опыта — зависит от того, будет ли ошибка разобрана и урок усвоен. Если ошибка не осмыслена, то определившие ее неправильные умозаключения и действия останутся порочной частью среди множества его правильных навыков и умений.

У врача, обладающего солидным опытом диагностики и лечения заболеваний по своей специальности, одновременно могут быть отдельные ошибочные тактические и технические подходы. Эти подходы скорее возникают, когда врача исходно научили неправильно. Компенсаторные возможности многих больных могут нивелировать последствия подобных ошибок, и они остаются незамеченными и неосознанными. Эти ошибки, повторяясь и длительно реализуясь на практике, становятся частью опыта, и, когда они негативно отражаются на некоторых больных, прежний «успешный» опыт не позволяет объективно оценить негативный исход. Опыт такого врача можно назвать «определенным».

Высокий профессиональный опыт формируется на регулярной целенаправленной работе в профессии с заимствованием и освоением лучших и эффективных навыков и умений по специальности, с оценкой причин и механизмов, приводящих к неблагоприятным исходам, на самостоятельном обучении или на курсах повышения квалификации, на применении сведений, содержащихся в систематических научных обзорах. На современном уровне развития медицины необходимым источником формирования высокого профессионального опыта являются данные доказательной медицины.

При большом разнообразии индивидуальных особенностей больных и вариантов течения патологии действия врача не могут быть всегда и во всех случаях успешными. Поэтому профессиональный опыт, лежащий в основе правильности и успешности и одновременно формирующийся на правильных успешных действиях, является следствием и критического анализа каждого неудачного действия в прошлом.

Врачевание — многогранный процесс, который включает в себя владение специальными знаниями, умение анализировать, наблюдать, способность избегать когнитивных ловушек, преодолевать собственные эмоции и внешние эмоциональные воздействия. Перечисленное является составными частями профессионального опыта (таблица).

В своей сути опыт не что иное, как осознанная и подсознательная реализация памяти о бывших случаях из практики. И чем качественнее информация, запечатленная в памяти, тем эффективнее опыт.

Размышления над составляющими профессионального опыта приводят к заключению, что опыт, наряду с мышечной памятью (действия руками), зрительной и другими видами памяти, — это память о поучительных случаях, как положительных, так и отрицательных по исходу. Выдвигая память как основу опыта, ее составляющие можно представить и другим образом:

- основные знания, умения и навыки (память по специальности);
- память о причинах и механизме переоценки клинико-anamnestического факта;
- память о причинах и механизме недооценки клинико-anamnestического факта;
- память о причинах и механизме неверной интерпретации клинико-anamnestического факта;
- память о причинах и механизме игнорирования лишних или недостающих симптомов;
- память об эмоциях, приведших к ошибочной интерпретации симптома или ошибочным действиям.

Систематический анализ неудач, осложнений, неблагоприятных исходов с установлением того, что было переоценено или недооценено, или неверно интерпретировано, формирует профессиональные знания, навыки и умения, которые начинают работать подсознательно.

### Стереотипы в медицине

Важной и неотъемлемой частью опыта являются стереотипы. Стереотипы поведения и мышления человека — это шаблоны, сформировавшиеся на основе прошлого опыта, шаблоны, по которым человек действует автоматически, не задумываясь. Стереотипы автоматизируют наше мышление, а действия становятся механическими, что каждый раз избавляет нас от повторного решения стандартных задач. Как и многое

Таблица

Составляющие профессионального опыта

Профессиональный опыт				
Знание ключевых принципов, правил и фундаментальных основ своей профессии и умение их применять	Опыт наблюдения и анализа разных вариантов течения одной патологии	Опыт правильного взвешивания симптомов и логичного выстраивания фактов	Опыт контроля когнитивных ловушек, собственных эмоций и внешних эмоциональных воздействий	Опыт наблюдения редких заболеваний или редких осложнений известных патологий

другое, стереотипы, наряду с положительной ролью, порой проявляют свою отрицательную сторону, именно они наиболее часто ведут к ошибкам мышления.

Когда мы шагаем или чистим зубы, мы не задумываемся о каждом движении, они происходят автоматически — это наглядные примеры двигательных стереотипов. К шаблонным действиям хирурга можно отнести, например, наложение зажима на кровоточащий сосуд или сдавление сосуда пальцем, тампоном при появлении кровотечения в ране, завязывание узлов и т.п. В сознании врачей могут быть шаблоны мышления: например, при болях в правом боку прежде всего думать об аппендиците, при напряженном животе — о катастрофе в брюшной полости, при мягком животе — склоняться к отсутствию острой хирургической патологии и т.д.

Стереотип начинает действовать еще до того, как включается разум. Если бы обществом и самой личностью не вырабатывались стереотипы, человеку пришлось бы тратить много времени и энергии на концентрацию внимания для осмысления и оценки одних и тех же многократно повторяющихся ситуаций и явлений.

Инстинктивная и осознанная экономия энергии является одной из важных черт поведения человека. Ранее обретенный опыт экономит энергию, время и силы на размышления об «очевидном», автоматически выдавая подходящее по опыту, ранее многократно бывшее успешным решение или действие. Решение, возникающее без осознания путей и условий его получения, — есть интуиция, занимающая важное место и во врачевании. Нет профессии, где бы не существовали стереотипные реакции, решения, действия.

Н.В. Бехтерева считала, что стереотипное мышление — базис для нестереотипного, как бы высвобождение для него пространства и времени. Человек должен иметь стереотипы, чтобы действовать в большинстве типичных случаев быстро и эффективно, чтобы оставить силы и средства для нестереотипного мышления в нетипичных случаях. Чтобы отличить первый случай от второго — надо иметь опыт.

Типичным примером из жизни, когда человек экономит силы и время, является укорочение пути движения. В любом месте, где есть возможность сократить путь, протоптаны тропинки по газонам. Пусть дорога сократится всего на 2–5 м и не стоило бы из-за этого портить газон, однако инстинкт многих заставляет это делать.

Мы мыслим в рамках только того, что знаем, слышали, видели, делали, читали. То, что является типичным и встречается часто, становится стереотипом. Что и насколько становится стереотипом для каждого отдельного человека, зависит от его кругозора, глубины мышления, критичности и наблюдательности.

В медицине часть суждения, лежащая в основе принятия ошибочного решения, часто не осознаваема. Вероятно, уже имеющийся опыт — образ распространенных заболеваний с типичными проявлениями, запечат-

ленный в памяти врача, улавливает то же самое в новом случае и спонтанно выдает заключение. В подавляющем большинстве типичных случаев стереотипные решения и действия приводят к желаемому положительному результату, закрепляющему этот действующий стереотип. При схожем течении разных патологий стереотипы могут привести к ошибке.

Типичный набор из 2–3 ключевых симптомов у вновь поступающего пациента активизирует имеющийся опыт, который выдает соответствующее решение. Впечатление от нового клинического случая и стереотипное мнение появляются в сознании практически одновременно.

В экстренной абдоминальной хирургии такими ключевыми симптомами являются локальные болезненность и напряжение мышц передней брюшной стенки, а также наличие признаков интоксикации и диспепсии или, наоборот, нелокализованная боль, «мягкость» живота и отсутствие интоксикации и диспепсии. Первый набор симптомов обычно соответствует острой хирургической патологии брюшной полости, а второй — нехирургической. Многократное подтверждение связи между определенным набором симптомов и патологией формирует соответствующий стереотип, но, когда встречается исключение из «правил», этот стереотип неосознанно ведет к ошибке. В таких случаях очень сложно признать ошибку и понять ее механизм. Поэтому нельзя не согласиться с утверждением J. Groorman: «Ошибки суждения, из-за которых ставится большинство неправильных диагнозов, не признаются врачами, поскольку они их не осознают. Эти ошибки совершаются на уровне подсознания, то есть сознательное мышление здесь не участвует» [3].

Каждый новый пациент либо типичен и соответствует стереотипу известной патологии, либо нетипичен, но может быть аналогичен одному из случаев из опыта, либо неясен и не похож ни на один из бывших случаев в практике врача (рис. 2).

Чем больше наблюдений нестереотипных вариантов течения заболеваний и травм, тем больше профессиональный опыт.

### Недооценка или переоценка симптомов

Анализ собственных ошибок и ошибок коллег показывает, что мышление врача работает на основе пережитого опыта, предшествовавших впечатлений. Практика свидетельствует, что любой симптом может быть переоценен, недооценен или неправильно интерпретирован. «Все мы склонны хвататься за очевидно положительное и не обращать внимания на то, что может быть отрицательным или противоречивым», — замечает J. Groorman [3], и только большой клинический опыт позволяет врачу преодолеть этот психологический стереотип «очевидного».

Такие ярко выраженные симптомы, как многократная рвота, задержка стула или диарея, напряжение брюшной стенки и другие, будучи неспецифическими,



*Рис. 2. Виды соответствия клинических проявлений заболевания со стереотипным или аналогичным случаем из опыта*

могут затмить мелкие симптомы, которые выявляются только при тщательном осмотре. «Мелкая деталь может раскрыть всю картину и не только вступить в равное общение с крупными симптомами, но даже превзойти значение последних» (А.Ф. Билибин) [25].

Г. Мондор подчеркивал, что симптомы необходимо не подсчитывать, а взвешивать [26]. Опыт такого взвешивания приходит с годами при условии, если анализируется каждая ошибка такого взвешивания. К примеру, степень произвольного напряжения мышц в правой подвздошной области — важный симптом в диагностике острого аппендицита, нередко этот симптом сомнителен, и необходимо взвесить его. Если боли в боку появились только полчаса назад до обращения, нет тахикардии, язык чистый и влажный — «вес» этого сомнительного напряжения мышц в подозрении на острый аппендицит намного меньше веса аналогичного сомнительного напряжения мышц при наличии тахикардии, обложенности языка и некупируемости боли в течение более чем 6 часов.

Различные особенности характера врача по-разному влияют на способности такого взвешивания симптомов, но основной причиной неправильной оценки симптомов является недостаточность опыта. Такой опыт обретается только при ретроспективном анализе симптома, оценка которого оказалась ошибочной. Неверно оцененный симптом анализируется в деталях, и устанавливается причина его переоценки или недооценки.

Сбор анамнеза, несмотря на привычную схему, нередко требует неоднократных уточнений, и информативность анамнеза зависит от навыков интервьюирования и уровня клинического мышления врача. Поэтому упущение важного факта из истории болезни может быть как по причине поверхностного сбора анамнеза, так и из-за сложной и длительной истории болезни.

Неверная интерпретация результатов осмотра или дополнительных методов исследования может происходить как по причине сложности, неоднозначности и противоречивости данных, так и по причине недобросовестного отношения к осмотру и анализу данных. Причиной также может быть пациент, который сопротивляется осмотру, аггравировает, диссимилирует или симулирует.

Детальный анализ ошибок показывает, что принятию неправильного решения могут одновременно способствовать несколько причин: субъективные, связанные с врачом (недостаточный опыт, слабая подготовка врача, небрежность, легкомыслие), объективные трудности, связанные с больным, с болезнью, с условиями работы, а также слабый контроль со стороны руководства и системные ошибки в организации медицинской помощи (рис. 3).

В каждом отдельном случае доля той или иной причины будет разной. Одна из причин может быть главной, другая — второстепенной, третья — менее значимой. В каждом случае важно выделить доминирующую (главную) причину, иногда это сложно, но именно эта причина, будучи осознанной, может предупредить аналогичные ошибки в будущем. В одних случаях — это восполнение недостающих знаний, в других — это ловушка мышления, которая в будущем будет учтена и даст шанс избежать подобной ошибки. Когда доминирующей причиной является недостаточный опыт начинающего специалиста при относительно сложном случае или недостаточный опыт зрелого врача при сложном, атипичном течении заболевания, ошибка будет квалифицироваться как «невиновная». Если в причине совершенной ошибки доминирует слабая подготовка (невежество в профессии), по-другому — недостаточная профессиональная компетенция или недопустимые незнания для занимаемой должности, — ошибка будет «виновной».



Рис. 3. Причины, которые могут присутствовать в разной пропорции в каждой и любой медицинской ошибке

## Заключение

Несмотря на накопленные колоссальные знания об организме человека и его болезнях, все большую и эффективную стандартизацию диагностики и лечения, медицина во многом еще остается не строго научной и зависимой от опыта врача. При многих заболеваниях и травмах медицина ограничена в своих возможностях. Наряду с этим неблагоприятные исходы медицинской помощи возникают и в силу неполного или неправильного применения существующих возможностей. Понимание значения признания и анализа ошибок в формировании профессионального опыта — вероятно, одно из важнейших в проблеме ошибок врачей. Несмотря на свою жизненную необходимость, очевидность и аксиоматичность, это понимание трудно реализуемо на практике. Приведенный вариант классификации опыта и его составляющих, а также структуры ошибки — условен и не столько требует доказательной базы, сколько здравого смысла. Рассуждения о профессиональном опыте и структуре ошибки призваны способствовать практической реализации связки «ошибка — признание — анализ — опыт», и необходимость такой реализации не требует доказательств.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фоменко А.Г. Медицинские ошибки, или приглашение к разговору о безопасности пациентов. *Государственная служба медицинских судебных экспертиз*. 2008;45(879):06 ноября. URL: [http://medvestnik.by/ru/issues/a\\_2061.html/](http://medvestnik.by/ru/issues/a_2061.html/) Дата обращения: 11.03.2017 г.
2. Becher E.C., Chassin M.R. Improving Quality, Minimizing Error: Making It Happen. *Health Affairs*. 2001;20(3):68–81. URL: <http://content.healthaffairs.org/content/20/3/68.full.pdf>.
3. Groopman J. *How Doctors Think*. United States: Houghton Mifflin; 2007;320.
4. Horton R. What's Wrong with Doctors. *The New York Review of Books*. 2007;54.
5. Saposnik G., Redelmeier D., Ruff C.C., Tobler P.N. Cognitive biases associated with medical decisions: a systematic review. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2016;16(1):138.
6. Motterlini M. Cognitive traps and clinical decisions. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2017;18(12):809–13. doi: 10.1714/2815.28462.
7. Gäbler M. Cognitive errors in diagnostic decision making. *Wien Med. Wochenschr.* 2017;167(13–14):333–42. doi: 10.1007/s10354-017-0570-6. Epub. 2017; May 23. Review. German. PubMed PMID: 28536918.
8. Lowenstein E.J., Sidlow R. Diagnostic heuristics in dermatology, part 2: metacognition and other fixes. *Br. J. Dermatol.* 2018;179(6):1270–6. doi: 10.1111/bjd.17127. Epub. 2018; Oct 14.
9. Itri J.N., Patel S.H. Heuristics and Cognitive Error in Medical Imaging. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2018;210(5):1097–105. doi: 10.2214/AJR.17.18907.
10. Hussain A., Oestreicher J. Clinical decision-making: heuristics and cognitive biases for the ophthalmologist. *Surv. Ophthalmol.* 2018;63(1):119–24. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.08.007.
11. Mezzio D.J., Nguyen V.B., Kiselica A., O'Day K. Evaluating the Presence of Cognitive Biases in Health Care Decision Making: A Survey of U.S. Formulary Decision Makers. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2018;24(11):1173–83. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.11.1173.
12. Richie M., Josephson S.A. Quantifying Heuristic Bias: Anchoring, Availability, and Representativeness. *Teach Learn Med.* 2018;30(1):67–75. doi: 10.1080/10401334.2017.1332631.

13. Surry L.T., Torre D., Trowbridge R.L., Durning S.J. A mixed-methods exploration of cognitive dispositions to respond and clinical reasoning errors with multiple choice questions. *BMC. Med. Educ.* 2018;18(1):277. doi: 10.1186/s12909-018-1372-2.
14. Shlonsky A., Featherston R., Galvin K.L., Vogel A.P., Granger C.L., Lewis C., Luong M.L., Downie L.E. Interventions to Mitigate Cognitive Biases in the Decision Making of Eye Care Professionals: A Systematic Review. *Optom. Vis. Sci.* 2019;96(11):818–24. doi: 10.1097/OPX.0000000000001445.
15. Balakrishnan K., Arjmand E.M. The Impact of Cognitive and Implicit Bias on Patient Safety and Quality. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2019;52(1):35–46. doi: 10.1016/j.otc.2018.08.016.
16. Royce C.S., Hayes M.M., Schwartzstein R.M. Teaching Critical Thinking: A Case for Instruction in Cognitive Biases to Reduce Diagnostic Errors and Improve Patient Safety. *Acad Med.* 2019;94(2):187–94. doi: 10.1097/ACM.0000000000002518.
17. Altabbaa G., Raven A.D., Laberge J. A simulation-based approach to training in heuristic clinical decision-making. *Diagnosis (Berl.)* 2019;6(2):91–9. doi: 10.1515/dx-2018-0084.
18. Большая советская энциклопедия. М. : Советская энциклопедия. 1969–1978. Т. 18. Ч. 3.
19. Постовит В.А. *Диагноз и диагностика в клинической медицине*. Учебное пособие. Л. : ЛПМИ; 1991; 103. URL: <http://lekmed.ru/info/arhiv/diagnoz-i-diagnostika-v-klinicheskoy-medicine-7.html>.
20. Постовит В.А. О значении опыта в практической деятельности врача. *Клиническая медицина*. 1991;(2):112–4.
21. Кушнир В. И опыт — сын ошибок трудных (из воспоминаний старого врача). *Мистецтво лікування*. 2004; 4.
22. Гуглин Э. *Клинические этюды*. URL: <http://guglin.ru/book>.
23. Гиршин С.Г. *Клинические лекции по неотложной травматологии*. СПб.: Азбука, 2004: 543.
24. Тетнев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Калинина О.В. Формирование и развитие клинического мышления — важнейшая задача медицинского образования. *Успехи современного естествознания*. 2008;4:63–5.
25. Осповат Б.Л., Копылов А.И. *Острые хирургические заболевания брюшной полости под маской пищевой токсикоинфекции*. (Библиотека практического врача). М.: 1971: 196.
26. Мандор Г. *Неотложная диагностика. Живот*. Т. 2. Издатель: Книга по требованию, 2012:366.
- 017-0570-6. Epub. 2017; May 23. Review. German. PubMed PMID: 28536918.
8. Lowenstein E.J., Sidlow R. Diagnostic heuristics in dermatology, part 2: metacognition and other fixes. *Br. J. Dermatol.* 2018;179(6):1270–6. doi: 10.1111/bjd.17127. Epub. 2018; Oct 14.
9. Itri J.N., Patel S.H. Heuristics and Cognitive Error in Medical Imaging. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2018;210(5):1097–105. doi: 10.2214/AJR.17.18907.
10. Hussain A., Oestreicher J. Clinical decision-making: heuristics and cognitive biases for the ophthalmologist. *Surv. Ophthalmol.* 2018;63(1):119–24. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.08.007.
11. Mezzio D.J., Nguyen V.B., Kiselica A., O'Day K. Evaluating the Presence of Cognitive Biases in Health Care Decision Making: A Survey of U.S. Formulary Decision Makers. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2018;24(11):1173–83. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.11.1173
12. Richie M., Josephson S.A. Quantifying Heuristic Bias: Anchoring, Availability, and Representativeness. *Teach Learn Med.* 2018;30(1):67–75. doi: 10.1080/10401334.2017.1332631
13. Surry L.T., Torre D., Trowbridge R.L., Durning S.J. A mixed-methods exploration of cognitive dispositions to respond and clinical reasoning errors with multiple choice questions. *BMC. Med. Educ.* 2018;18(1):277. doi: 10.1186/s12909-018-1372-2.
14. Shlonsky A., Featherston R., Galvin K.L., Vogel A.P., Granger C.L., Lewis C., Luong M.L., Downie L.E. Interventions to Mitigate Cognitive Biases in the Decision Making of Eye Care Professionals: A Systematic Review. *Optom. Vis. Sci.* 2019;96(11):818–24. doi: 10.1097/OPX.0000000000001445.
15. Balakrishnan K., Arjmand E.M. The Impact of Cognitive and Implicit Bias on Patient Safety and Quality. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2019;52(1):35–46. doi: 10.1016/j.otc.2018.08.016.
16. Royce C.S., Hayes M.M., Schwartzstein R.M. Teaching Critical Thinking: A Case for Instruction in Cognitive Biases to Reduce Diagnostic Errors and Improve Patient Safety. *Acad Med.* 2019;94(2):187–94. doi: 10.1097/ACM.0000000000002518.
17. Altabbaa G., Raven A.D., Laberge J. A simulation-based approach to training in heuristic clinical decision-making. *Diagnosis (Berl.)* 2019;6(2):91–9. doi: 10.1515/dx-2018-0084.
18. Bolshaya Sovetskaya enciklopediya, Moscow: Sovetskaya enciklopediya. 1969–1978. Vol. 18. Part 3. (in Russian)
19. Postovit V.A. Diagnosis and diagnostics in clinical medicine. Textbook. L.: LPMI; 1991; 103. (in Russian) URL: <http://lekmed.ru/info/arhiv/diagnoz-i-diagnostika-v-klinicheskoy-medicine-7.html>.
20. Postovit V.A. on the meaning of experience in the practice of a doctor. *Klinicheskaya meditsina*. 1991;(2):112–4. (in Russian)
21. Kushnir V. And experience is the son of difficult mistakes (from the memories of an old doctor). *Art treatment*. 2004; 4. (in Russian)
22. Guglin E. Clinical studies. URL: <http://guglin.ru/book>. (in Russian)
23. Girshin S.G. Clinical lectures on emergency traumatology. Saint Petersburg: Azbuka, 2004: 543. (in Russian)
24. Tetenev F.F., Bodrova T.N., Kalinina O.V. Formation and development of clinical thinking — the most important task of medical education. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008;4:63–5. (in Russian)
25. Ospovat B.L., Kopylov A.I. Acute surgical diseases of the abdominal cavity under the mask of food toxicoinfection. (Library of the practical doctor). Moscow: 1971: 196. (in Russian)
26. Mendor G. Emergency diagnosis. Belly. Vol. 2. Publisher: Book on demand, 2012: 366. (in Russian)

## REFERENCES

# История медицины

*Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г.*

## Н.Л. БИДЛОО — ДИРЕКТОР МОСКОВСКОЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ШКОЛЫ. К 310-ЛЕТИЮ ПЕРВОГО РОССИЙСКОГО УЧЕБНИКА ХИРУРГИИ (ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ХИРУРГИИ)

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

*В статье представлены данные о первом рукописном учебнике по хирургии (военно-полевой хирургии) для подготовки военных врачей в Российской империи в начале XVIII в. в Московской госпитальной (Московской медико-хирургической) школе. Автором учебника стал главный врач Московского госпиталя и директор школы Николай Бидлоо. Учебник состоит из 4 частей (129 глав и 8 указателей) по основным направлениям медицины. В статье представлены краткие данные о лейб-медике Петра I Николае Бидлоо.*

**Ключевые слова:** история медицины; госпитальная школа; военно-полевая хирургия; преподавание хирургии; первый учебник хирургии; военный госпиталь.

**Для цитирования:** Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г. Н.Л. Бидлоо — директор Московской госпитальной школы. К 310-летию первого российского учебника хирургии (военно-полевой хирургии). *Клин. мед.* 2020;98(4):315–319.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-315-319>

**Для корреспонденции:** Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, проф., врач консультативного отдела;  
e-mail: [AVG-56@list.ru](mailto:AVG-56@list.ru)

**Кrainukov P.E., Simonenko V.B., Abashin V.G.**

## N.L. BIDLOO, DIRECTOR OF THE MOSCOW HOSPITAL SCHOOL. TO THE 310TH ANNIVERSARY OF THE FIRST RUSSIAN TEXTBOOK OF SURGERY (MILITARY FIELD SURGERY)

P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of The Ministry of Defence of The Russian Federation, 107014, Moscow, Russia

*The article presents data on the first handwritten textbook on surgery (military field surgery) for training military doctors in the Russian Empire in the early 18th century at the Moscow Hospital (Moscow Medical and Surgical) School. The author of the textbook was the Chief Doctor of the Moscow Hospital and the Director of the School Nicholas Bidloo. The textbook consists of 4 parts (129 chapters and 8 signs) in the main areas of medicine. The article provides a summary of Leib-medic Peter I Nicholas Bidoo.*

**Key words:** history of medicine; hospital school; military field surgery; teaching surgery; first textbook surgery; military hospital.

**For citation:** Krainukov P.E., Simonenko V.B., Abashin V.G. N.L. Bidloo, director of the Moscow hospital school. To the 310th anniversary of the first russian textbook of surgery (military field surgery). *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(4):315–319.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-4-315-319>

**For correspondence:** Abashin Victor Grigoryevich — MD, PhD, the doctor of advisory department; e-mail: [AVG-56@list.ru](mailto:AVG-56@list.ru)

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

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

Received 15.10.19

Военно-полевая хирургия — составная часть военной медицины и раздел хирургии, изучающий организацию оказания хирургической помощи раненым на войне.

Сколько существуют войны, столько существует военно-полевая хирургия. В первом историческом периоде своего развития (до XIX в.) она в основном накапливала сведения о патологии и лечении неогнестрельных (до XIV в.) и огнестрельных ран.

История помнит и чтит великих военных хирургов: Амбруаза Паре (1509–1590), Леонардо Боталло (1519–1588), Анри-Франсуа Ледрана (1685–1770), Пьера-Жозефа Дезо (1744–1795), Пьер-Франсуа Перси (1754–

1825), Доминика Жана Ларрея (1766–1842), Якова Васильевича Виллие (1768–1854), Ивана Федоровича Буша (1771–1843), Николая Ивановича Пирогова (1810–1881), внесших огромный вклад в исследование ран и раневого процесса.

Однако для того чтобы оказывать помощь раненым, надо было знать анатомию человека и основы хирургии.

До конца XX века было незаслуженно забыто (или редко вспоминалось) имя одного из первых российских хирургов и учителей хирургии — Николая Ламбертовича Бидлоо.

К значительным событиям в истории отечественной хирургии относится издание в 1979 г. на русском языке

первого фундаментального рукописного труда Н.Л. Бидлоо — «Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре», написанного им в 1710 г. [1] (рис. 1, см. на 3-й с. цветной вклейки).

Рукопись содержит 1306 страниц небольшого формата, заключена в твердый картонный переплет, за которым следует титульный лист с текстом: «Н. Бидлоо, архиатера с[ветлейшего] ц[арского] в[еличества] Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре. Составлено года Господня 1710, января 3-го дня».

Перевод рукописного руководства Н. Бидлоо с латинского на русский язык и издание книги в 1979 г., осуществленное под редакцией члена-корреспондента АМН СССР М.В. Даниленко, стало заметным явлением в истории отечественной медицины. Ее содержание позволяет судить о программе и объеме преподавания хирургии в первой в России Московской госпитальной школе в начале XVIII в.

### Николай Ламбертович Бидлоо

Николай Бидлоо родился около 1670 г. (точный год неизвестен) в Голландии, в Амстердаме. Его отец Ламберт Бидлоо (1638–1724) был аптекарем и ученым-ботаником, членом Амстердамского медицинского общества, а дядя Готфрид Бидлоо (1649–1713) — знаменитым анатомом и хирургом, лейб-медиком английского короля. Позднее он стал профессором и ректором знаменитой Лейденско-Батавской академии.

В 1702 г. Н. Бидлоо по приглашению Петра I (после его посещения Европы) поступил на русскую службу в качестве ближнего «доктора его царского величества». Н. Бидлоо вместе с Петром участвовал в походах начала Северной войны, штурме крепостей Нотебург и Ниеншанц, начале строительства Санкт-Петербурга.

В 1705 г. Н. Бидлоо получил задание Петра I построить в Москве и возглавить госпиталь с госпитальной школой. С этого времени Н. Бидлоо практически постоянно жил в Москве.

Госпиталь и школа составляли единое целое и служили одной цели: лечению больных и раненых воинов и подготовке лекарей для армии и флота.

Для госпиталя и госпитальной школы Н. Бидлоо был и архитектором, и главным врачом, и директором школы, и ее основным преподавателем [2, 3].

С первых дней преподавания Н. Бидлоо для выпускников школы определил хирургическое направление их подготовки. Основные дисциплины ученикам госпитальной школы — анатомию (как основу хирургии) и хирургию — преподавал сам Н. Бидлоо.

Для занятий с учениками, изучения анатомии и основ хирургии использовались некоторые европейские книги. В частности, привезенный Н. Бидлоо в Россию (всего несколько экземпляров) учебник (атлас) анатомии своего дяди Готфрида Бидлоо (168 стр., 105 иллюстраций). Рисунки атласа были выполнены художником Т. Лериссом с анатомических препаратов Г. Бидлоо (рис. 2, см. на 3-й с. цветной вклейки).

Учебник анатомии Г. Бидлоо был специально переведен на русский язык для Петра I в период до 1708 г. [1].

Интересный факт. В Библиотеке Академии наук (Санкт-Петербург) хранится экземпляр атласа Г. Бидлоо, первоначально имевший только иллюстрации (без печатного текста). Впоследствии на пустые страницы был внесен рукописный перевод.

На некоторые страницы Атласа наклеены акварельные рисунки акушера Нестора Максимовича Максимовича (Амбодика) для книги «Ботаники первоначальные основания», обозначенные 1791 г. (рис. 4, см. на 3-й с. цветной вклейки). Впоследствии книга вышла под другим названием: «Первоначальные основания ботаники, руководствующие к познанию растений», с раскрашенными рисунками, в двух частях — издание Медицинской коллегии, СПб., 1796.

Для занятий учениками школы создавались рукописные труды по отдельным темам. Из числа учеников по очереди выделялись писцы. Записи велись на лекциях на слух. В последующем рукописи использовались для самостоятельных занятий и служили основой будущих книг [4–6].

### «Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре»

До середины XX в. «Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре» (рис. 3, см. на 3-й с. цветной вклейки) было практически неизвестно в стране, хотя первое упоминание о нем относится к 1809 г. — в каталоге книг Императорской медико-хирургической академии, составленном Василием Яковлевичем Джунковским (1767–1826). Однако рукопись ошибочно приписана Готфриду Бидлоо [7]. В последующем она по каким-то причинам была названа «безымянной», хотя в списке литературы этого издания указан автор «Bidloo», но без инициалов [1]. В 1963 г. при работе в хранилищах Фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии в Ленинграде рукопись привлекла внимание историка медицины Н.А. Оборина.

Рукопись состоит из 4 частей (129 глав и 8 указателей). Книга считается первым в России рукописным учебником хирургии. Академик Б.В. Петровский писал, что «выход в свет «Наставления для изучающих хирургию в анатомическом театре» — значительное событие для истории науки не только в нашей стране, но и за рубежом», ибо «рукопись отражает определенный этап развития хирургии в Европе на рубеже XVIII в., что делает труд Н.Л. Бидлоо ценным источником для изучения истории хирургии... В ней описаны наружные болезни, операции, инструменты; везде необыкновенная краткость; изложение, очевидно рассчитано на выучивание наизусть» [1]. Книга явно предназначалась для обучения военных (военно-морских) хирургов.

Хирургия с древности подразделяется на две части: теорию и практику. «Теория есть изложение хирургическое, изложение историческое о всех болезнях человеческого тела, дабы познать, что такое болезнь, ее

сущность, многообразие проявлений и течение. Практика — когда то, что мы говорим, объясняем и понимаем в теории, делаем руками и инструментами и всеми способами, пригодными для исцеления любой телесной болезни». При этом Н. Бидлоо подчеркивал, что в хирургии «Знание и опыт для лечения всех человеческих болезней лучше, чем сама по себе теория» [1].

Первая часть «Наставления» содержит главы о больном, хирурге и его помощниках, инструментах, применявшихся приемах хирургического лечения и видах оперативной техники. Н.Л. Бидлоо часто сравнивал в них взгляды древних и современных хирургов, подчеркивая прогресс развития хирургии как науки.

Значительная часть труда («Часть вторая») посвящена хирургической помощи раненым, т.е. вопросам военно-полевой хирургии:

- раздел V «Об ампутации голени или стопы», «Об ампутации предплечья»;
- раздел VI «Об операциях и перевязывании переломов во всем теле»;
- раздел VII «О перевязывании и закреплении вывихнутых костей»;
- раздел VIII «Об операции извлечения» и т.п.

Многие положения книги актуальны и в наши дни. «К хирургии, — писал Н. Бидлоо, — относятся, дабы знал хирург:

- 1-е. Анатомия, которая есть знание целого человеческого тела снаружи и изнутри.
- 2-е. Химия — приготовление медикаментов в зависимости от особенности болезни.
- 3-е. Ботаника — есть знание растений, цветов, корней, пригодных для приготовления лекарств.
- 4-е. Операция — хирургическое вмешательство, сознательно и научно применяемое на больных частях человеческого тела, осуществляемое для сохранения, восстановления и красоты его и включающее четыре вида» [1].

Из общего числа описанных им 124 операций, производимых на 28 анатомических областях и органах, 9 относились к животу, 8 — к женским половым органам, 4 — к грудным (молочным) железам.

В главе третьей «О больном» он обращает внимание, что прежде всего хирургу «следует иметь в виду самого больного... выяснить, кто он такой, кем послан, откуда и почему пришел, какой болезнью страдает. Отчего и каким образом она произошла, как долго длится, сложная эта болезнь или простая, свежая или застарелая. Здорово ли его тело или нет. Далее требуется определить его силы, молод ли он или стар...». Операция же представляет «сознательно и научно применяемое хирургическое вмешательство».

«Когда тебя спрашивают друзья пациента, какая опасность ему угрожает и есть ли надежда на скорое выздоровление, то не спеши с обещаниями и никогда не обнадеживай: «Будет скоро здоров» или «на днях», но положась на божью помощь, откладывай наступление выздоровления на будущее».

Четвертая глава «Наставления» названа Н. Бидлоо «О хирурге» и содержит такие требования к его личным качествам:

«Хирург должен быть не слишком молод или стар, хорошо изучивший теорию науки и имеющий опыт в своем искусстве. Он должен обладать рассудительным умом, острым зрением, быть здоровым и сильным. Во время операции быть внешне безжалостным, не сердитым, способным, славным, трезвым. Хирург не должен быть своенравным, дабы не слишком спешил при операции и по своей опрометчивости не бросал операцию посередине, не сердился на сказанное больным. Еще должен быть проворным, чтобы уверенно начинать операцию, не ленивым, а деятельным.

Далее, чтобы хирург не гневался на больного, а старался расположить его к себе. Если надежда на спасение превышает опасность, тогда надо делать операцию. Но если опасность больше, то следует воздержаться от операции.

Никогда не приступать к операции ради наживы, а лечить болезни по призванию.

Далее, хирург не может начинать операцию, не посоветовавшись с коллегой или человеком, сведущим в этом искусстве» [1].

Нельзя не обратить внимание на рекомендацию Н. Бидлоо: «Никогда не приступай к лечению больного, который сердится на тебя или ранее сердился... Никогда нельзя делать больному операции, если его на это не уговорили другие люди или друзья. Он должен быть доволен хирургом, а хирург им».

Н. Бидлоо советовал хирургу до операции многое предусмотреть: выбрать помощников, которые должны быть «обучаемыми, смелыми, образованными, безучастными [незаинтересованными — авт.] и обязательно тебе знакомыми».

Преподавание акушерства не входило в программу обучения, но трудно представить, чтобы Н. Бидлоо не касался основ этой науки при подготовке будущих хирургов. Исходя из списка врачей, практиковавших в России в начале XVIII в., и данных о медицинских диссертациях этого периода, Николай Бидлоо был первым врачом в стране, имевшим докторский диплом за защиту диссертации на акушерскую (гинекологическую) тему [8–10] (рис. 5).

Во второй части «Наставления», называемой «О хирургических операциях от головы до пят» в разделе IV, обозначенном как «Об операциях внизу живота», приведено анатомо-хирургическое описание матки и плаценты, рассечения пуповины и техники выполнения операции кесарского сечения.

В главе 76 «Об операции эмбриотомии» приводятся подробные сведения об операции отделения родившегося ребенка от последа, т.е. о пересечении и перевязке пуповины. Интересны замечания и практические рекомендации Н. Бидлоо о технике перевязывания пуповины, месте перевязки и требования, предъявляемые к используемому для перевязки материалу.



Рис. 5. («О задержке менструаций»). Bidloo Nicolaus «Disputatio medica Inauguralis De rnenstruorium suppressione... Lugduni Batavorum, MDCXCVII». Фундаментальная библиотека Военно-медицинской академии, шифр 4 2/4 44

Этимология термина «эмбриотомия» (греч. Embryotomia, в оригинале Embriotomia) в «Наставлении» ошибочна. Н. Бидлоо трактует термин «эмбриотомия» как отделение ребенка от последа. Вместе с тем в более точном переводе под этим термином подразумевается рассечение мертвого плода для извлечения из матки.

Особого внимания заслуживает рекомендация по применению антисептиков<sup>1</sup> для профилактики воспаления оставшейся части пуповины. С этой целью в родах Н. Бидлоо рекомендовал миндальное масло, камфорный спирт и белое вино<sup>2</sup>, т.е. винный спирт.

Кесарево сечение, описанное в «Наставлении», принадлежало тогда к редчайшим операциям. История хирургии XVII в. сохранила лишь единичные достоверные случаи выполнения таких операций (И. Траутмана в 1610 г. в Виттенберге и Панто в 1665 г. в Лионе), когда мать и дитя остались живы [11].

Н. Бидлоо приводит немало веских доводов для обоснования своего отрицательного отношения к кесарскому сечению на живой женщине. Он допускает выполнение этой операции только в чрезвычайных случаях:

<sup>1</sup> Антисептика (от греч. anti — против и sepsis — гниение) — совокупность мероприятий для предупреждения и ликвидации раневой инфекции с помощью антисептических средств, т.е. химических веществ, губительно действующих на микроорганизмы.

<sup>2</sup> Из истории медицины: В XIII в. отец и сын Боргоньони (Borgognoni), а в XIV в. Мондевилль (Henri de Mondeville), исходя из своего практического опыта при лечении травматологических больных, провозгласили, что раны должны заживать без нагноения и что этого можно добиться спиртовыми повязками.

«1-е. Когда мать жива, а плод мертвый.

2-е. Когда плод еще живой, а мать умерла. Следовательно должен быть извлечен, чтобы ребенок не умер и не потерять две души.

3-е. Когда оба, плод и мать, живы, но плод не может выйти естественно...».

Интересно и такое замечание Н. Бидлоо: «Если [плод] извлечен живым, то пусть хорошо опекается заботами повивальной бабки».

В области грудной хирургии (в частности, при карциномах молочной железы) Н. Бидлоо определяет противопоказания для хирургического лечения, соответствующие современным онкологическим принципам:

«1-е. Карциному, тесно спаянную с ребрами... нельзя лечить и вырезать, так как карциноматозная материя уже находится в межреберных промежутках. Поэтому вырезание не принесет человеку никакой пользы. Ибо невозможно удалить всю эту материя, разве что вырежешь целиком грудную клетку».

В главе 121 («Об операциях опухолей вообще»): «Если карцинома грудной железы в глубине сообщается с грудной мышцей и проникла к подкрыльцовым сосудам, то наибольшего порицания, а не похвалы заслуживал бы тот хирург, который удалил бы данную карциному. Ибо в силу такого сообщения страдание вновь возродится на тех же частях, где осталась ее частица» [1].

## О первых русских военных хирургах школы Н. Бидлоо

В мае 1712 г. состоялся первый выпуск русских военных врачей школы Н. Бидлоо. Из Московской госпитальной школы было выпущено 3 человека: Блаженев Степан Прохорович (Стефан Невский), Беляев Иван, Жуков Егор Васильевич. Двое первых выпускников (С.П. Блаженев и И. Беляев) были направлены для службы на корабли Балтийского флота [12]. Четвертый ученик, Орлов Иван, выпущенный позже, в декабре 1712 г., в документе упоминается вне общего списка: «...в том числе в 712-м году декабря в 18 день Иван Орлов послан в Архангелогороцкую губернию к лечению рекрут» [13].

28 апреля 1713 г. был произведен второй выпуск — 6 лекарей: Нефедов Дмитрий, Воронов Семен, Шелоники Яков, Трубчаткин Матвей, Комаров Андрей, Вислов Герасим [14]. Они были направлены в армию и на флот.

В 1719 и 1720 гг. для срочного пополнения частей армии и кораблей флота был произведен выпуск сразу 32 лекарей и подлекарей, что свидетельствует о большом потенциале хирургической школы Н. Бидлоо.

Из Московской медико-хирургической школы (Московской госпитальной школы) в общей сложности выпущено было 134 непосредственных ученика Н.Л. Бидлоо (фамилии 23 из них нами не установлены). В большинстве своем питомцы Н. Бидлоо были направлены в войска.

В 1923 г. известный военный хирург профессор Владимир Андреевич Оппель писал: «Первым учителем хирургии в России нужно считать Николая Бидлоо» [15].



Более подробная информация о Н. Бидлоо и Московской госпитальной (медико-хирургической) школе содержится в издании: Абашин В.Г., Цвелев Ю.В. Доктор медицины Николай Бидлоо. Служение России. СПб.: ВМА. 2009:220.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бидлоо Н. *Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре*: Составлено 1710 года, января 3 дня на счастье. Москва: Медицина. 1979;592.
2. Бидлоо Н. *Николай Бидлов, изъяснение врат триумфальных*. Библиотека Академии Наук, Научно-исследовательский отдел рукописей. 143:1–17.
3. Бидлоо Н. *Предложение Петру Великому о строении сада и плотины для фонтанов*. БАН, НИОР.115.
4. Бидлоо Н. *Speculum anatomiae Fabricam toti[us] corporis humani*. Рукопись, Библиотека Академии наук СССР, отдел рукописей. 47:142.
5. Bidloo N. *The[a]trum anatomicum*. Государственная публичная библиотека им. М.Е. Салтыкова-Щедрина, отдел рукописей. 1721:2–6:148.
6. Bidloo N. *Praelectoris thesaurus medico-practicus*. (Сокровищница медико-практических лекций). Рукопись, Библиотека Академии наук СССР, отдел рукописей. 47:267.
7. Bidloo G. *Ihstructio de chirurgia in theatro anatomico proposita studiosis 4*. Mnu[sc]riptum, 1710.
8. Чистович Я.А. История первых медицинских школ в России. *Соч. Якова Чистовича*. СПб.: Тип. Якова Трея. 1883; 2(VI)662:CCCLXX.
9. Рихтер В. *История медицины в России*. Часть третья. М.: Университетская тип. 1820;694.
10. Российский Д.М. *История отечественной медицины и здравоохранения*. Библиография (996–1954 гг.). М.: Медгиз. 1956;936.
11. Лахтин М.Ю. Большие операции в истории хирургии. М.: Университетская типография. 1901;194–195.
12. РГАДА. Ф. 248.13(685):588.
13. РГАДА. Ф. 237. Монастырский приказ. 2(4356):4.
14. РГАДА. Ф. 237. Монастырский приказ. 2(4356):2–4.
15. Нахапетов Б.А. *Врачебные тайны дома Романовых*. М.: Вече. 2008;65:40.

#### REFERENCES

1. Bidloo N. *Instruction for those studying surgery in anatomical theatre: Compiled in 1710, January 3 days on happiness*. Moscow: Medicine. 1979;592.
2. Bidloo N. *Nikolai Bidlov, understanding the gate triumphal*. 1–17.
3. Bidloo N. *Proposal to Peter the Great on the structure of a garden and dam for fountains*. BAN, NIOR. 115.
4. Bidloo N. *Speculum anatomiae Fabricam toti[us] corporis humani*. Moscow, 1721. Manuscript, Library of the Academy of Sciences of the USSR, manuscript department. 47:142.
5. Bidloo N. *The[a]trum anatomicum 1721;2–6:148*.
6. Bidloo N. *Praelectoris thesaurus medico-practicus*. 47:267.
7. Bidloo G. *Ihstructio de chirurgia in theatro anatomico proposita studiosis 4*. Mnu[sc]riptum, 1710.
8. Chistovich Y.A. *History of the first medical schools in Russia. Fr. Jacob Chistovich*. SPb.: Type. Yakova Treya. 1883;2(VI)662:CCCLXX.
9. Richter V. *History of Medicine in Russia. Part Three*. Moscow: University Type. 1956;936.
10. Russian D.M. *History of domestic medicine and health care*. Moscow: Medgiz. 1956;936.
11. Lakhtin M. Yu. *Great operations in the history of surgery*. Moscow: University Printing House, 1901;194–195.
12. RGADA. F. 248.13(685):588.
13. RGADA. F. 237, Monastery Order. Оп. 2(4356):4.
14. RGADA. F. 237, Monastery Order. Оп. 2(4356):2–4.
15. Nahapetov B.A. *Medical Secrets of Romanov House*. Moscow: Veche. 2008;65:40.

## Юбилей

### МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ КНОПОВ (к 80-летию со дня рождения)

29 апреля 2020 г. исполнилось 80 лет известному историку отечественной военной медицины, доктору медицинских наук, профессору, полковнику медицинской службы в отставке Михаилу Михайловичу Кнопову.

М.М. Кнопов родился в Москве в семье служащего. В 1963 г. окончил 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и в том же году начал военную службу в Дальневосточном военном округе начальником медицинского пункта в пос. Беринговском Магаданской области, затем был старшим врачом части. С 1970 г. по 1978 г. проходил службу в гвардейской Таманской дивизии. В эти годы на многочисленных инспекторских проверках медицинская служба, возглавляемая Михаилом Михайловичем, постоянно добивалась хороших и отличных результатов, а на конкурсе служб тыла Министерства обороны СССР в 1969 г. и 1977 г. была отмечена в числе трех лучших в Вооруженных Силах СССР.

С 1978 г. по 2008 г. М.М. Кнопов работал на военной кафедре Центрального института усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования), последовательно занимая должности преподавателя, старшего преподавателя, руководителя курса организации и тактики медицинской службы, а после увольнения из кадров Вооруженных Сил в 1994 г. — профессора этой кафедры. После ликвидации военной кафедры с 2008 г. по настоящее время Михаил Михайлович — профессор кафедры медицины катастроф упомянутой академии.

В 1981 г. защитил кандидатскую, а в 1990 г. — докторскую диссертацию, в которой впервые провел углубленное комплексное исследование поэтапного развития отечественной военно-полевой хирургии в годы Великой Отечественной войны. В 1991 г. ему было присвоено звание профессора.

Лекции и практические занятия, проводимые М.М. Кноповым, отличаются глубиной содержания и доходчивой формой изложения. Как опытный методист, принимал непосредственное участие в переработке образовательных программ и методических материалов на военных кафедрах медицинских институтов и факультетах усовершенствования врачей, а в последние годы — в области медицины катастроф.

Большую педагогическую работу М.М. Кнопов успешно сочетает с научно-исследовательской деятельностью. Его перу принадлежит свыше 500 научных работ, в том числе 10 монографий. Абсолютное большинство статей опубликовано в ВАКовских рейтинговых журналах. Его научные труды посвящены антологии отечественной военной медицины периода Великой Отечественной войны, в частности раскрытию организаторской, научной, педагогической и общественной деятельности видных представителей военной медицины, чья

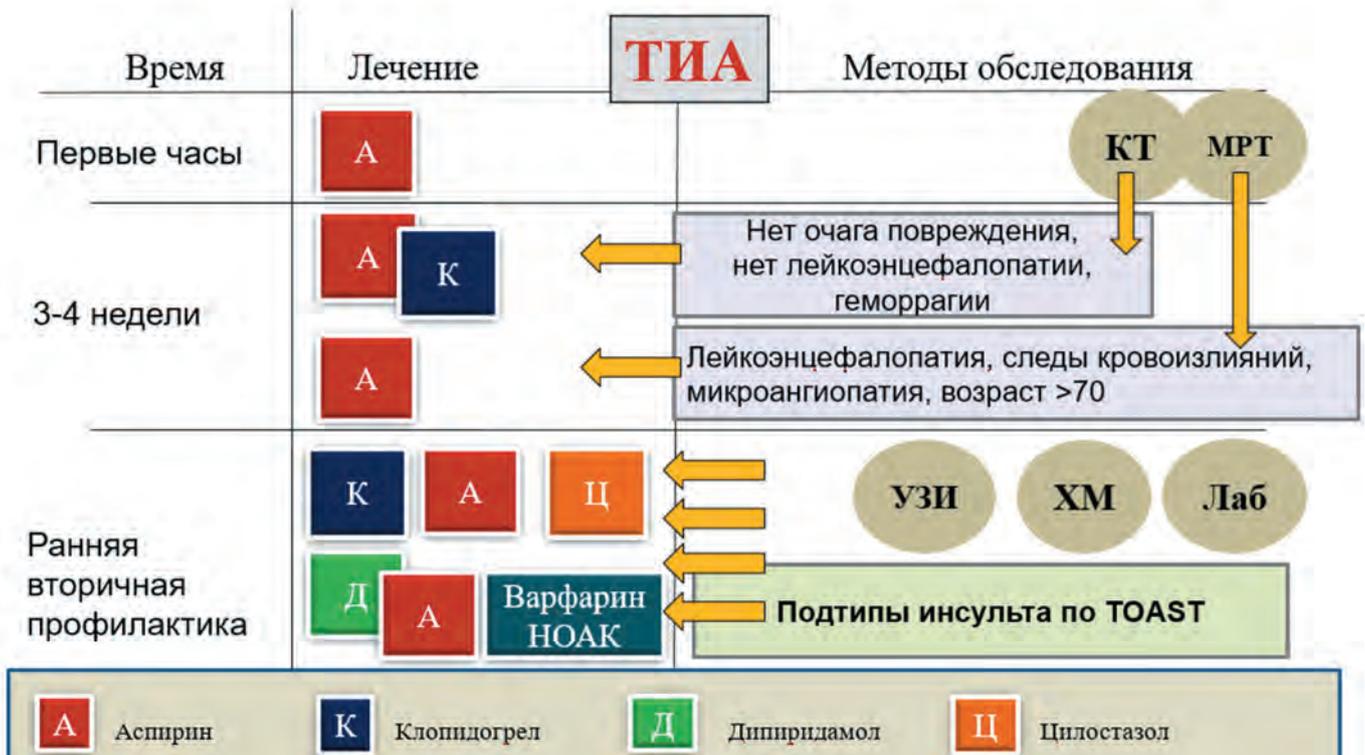
руководящая роль отмечена историческим значением, а также развитию военно-полевой хирургии, военно-полевой терапии, военной гигиены и эпидемиологии на различных этапах истории отечественной медицины. Заслуживают особого упоминания две трилогии. Первая опубликована в издательстве «Медицина», это монографии «Главные хирурги фронтов и флотов в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1985), «Главные терапевты фронтов и флотов в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1987) и «Руководители медицинской службы фронтов и флотов в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1992), которые получили высокую оценку в рецензиях специалистов. Вторая трилогия включает монографии «Военно-полевая хирургия в годы Великой Отечественной войны» (2000), «Военно-полевая терапия в годы Великой Отечественной войны» (2003), «Военная эпидемиология в годы Великой Отечественной войны» (2005). За экспозицию «Военная медицина в годы Великой Отечественной войны» (1985) в павильоне «Здравоохранение СССР» Михаил Михайлович удостоен серебряной медали ВДНХ СССР. Следует особо отметить обобщающий труд по упомянутой проблеме — книгу «Военная медицина в годы Великой Отечественной войны (люди, события, итоги)» (2014), посвященную 70-летию Победы. Эта книга отмечена премией в сфере медицинского и фармацевтического образования в номинации «За лучшее учебное издание». Многие годы М.М. Кнопов поддерживает активную творческую связь с журналами «Клиническая медицина» и «Военно-медицинский журнал», на страницах которых им опубликовано свыше 80 статей.

Длительное время М.М. Кнопов является председателем военной секции Московского научного общества историков медицины, членом Российского общества историков медицины, членом редколлегии журналов «Клиническая медицина» и «Медицина катастроф», членом Ученого совета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Награжден 10 правительственными наградами и грамотами Минздрава России.

Высокий профессионализм, доброжелательность, отзывчивость, постоянная готовность прийти на помощь товарищу снискали ему заслуженный авторитет и глубокое уважение коллег.

*Руководство Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Всероссийского центра медицины катастроф «Защита», правление Московского научного общества историков медицины, редакционная коллегия и редакционный совет журналов «Клиническая медицина» и «Медицина катастроф» сердечно поздравляют Михаила Михайловича Кнопова с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, счастья, новых творческих успехов.*

К статье В.Н. Симоненко и соавт.



Алгоритм выбора антитромботической терапии у больного с ТИА

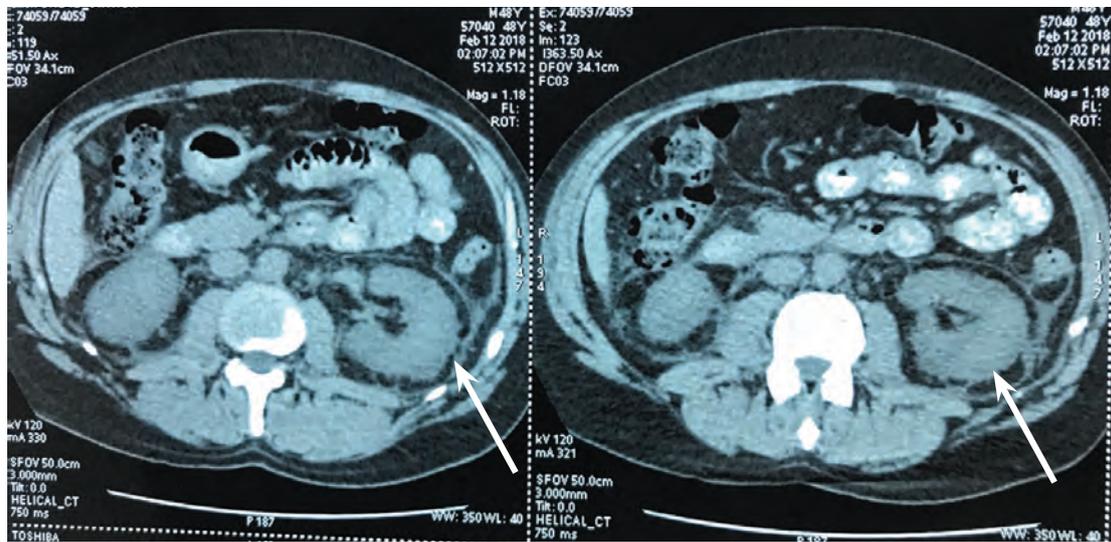
*К статье В.И. Ериова и соавт.*



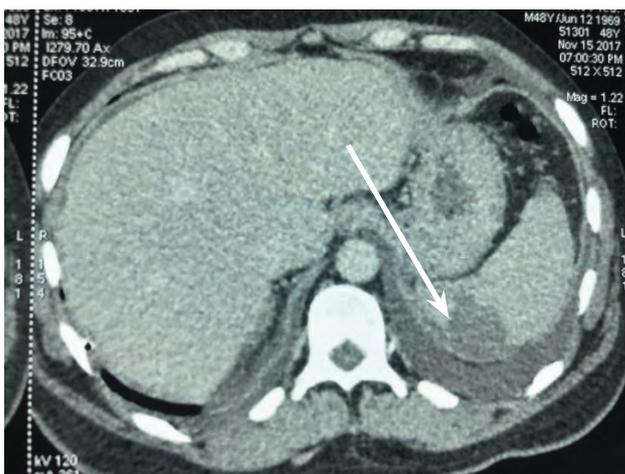
*Рис. 1. Телеангиоэктазии*



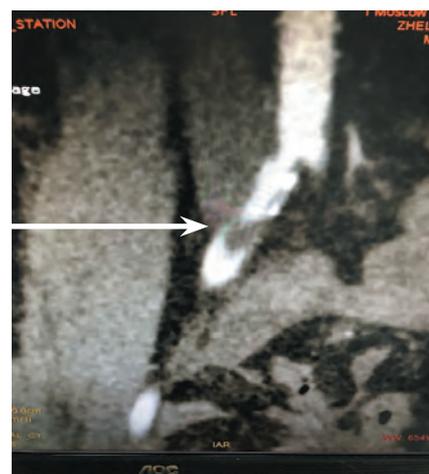
*Рис. 2. Телеангиоэктазии в области спины*



*Рис. 3. Тромбоз в нисходящей части аорты (показан стрелкой)*



*Рис. 4. Инфаркт селезенки (показан стрелкой)*



*Рис. 5. Паранефральное скопление жидкости (показано стрелками)*

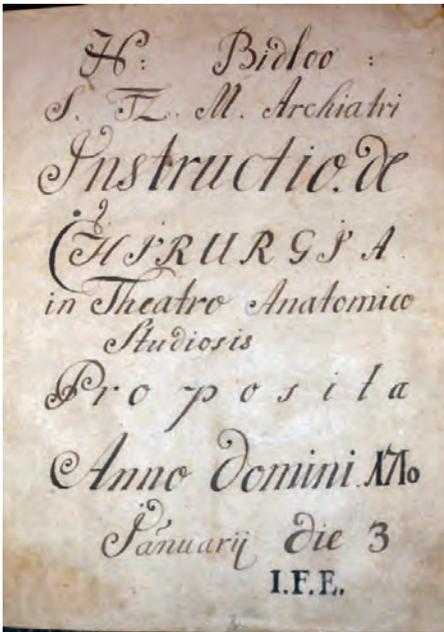


Рис. 1. «Н. Бидлоо, архиатера с[ветлейшего] ц[арского] в[еличества] Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре. Составлено года господня 1710, января дня 3».



Рис. 2. Страницы анатомического атласа Г. Бидлоо



Рис. 3. Начальная страница книги Н. Амбодика (публикуется впервые).

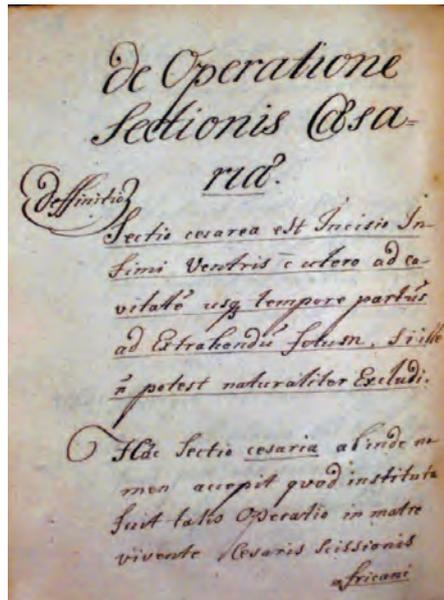


Рис. 4. Страницы «Наставления для изучающих хирургию в анатомическом театре» (публикуются впервые)

