

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»

www.clin-med.ru

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, несут
рекламодатели

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через интернет:

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

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0 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, № 5

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

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

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

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

www.clin-med.ru

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

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

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

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2020

Volume 98, № 5

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

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

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc, prof.

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. (Yerevan, Armenia)

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

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

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

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

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

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

Бекетова Т.В., Насонов Е.В. Васкулопатия у пациентов с COVID-19 тяжелого течения

325

Оригинальные исследования

Потапова К.В., Носов В.П., Королева Л.Ю., Аминева Н.В. Способ повышения эффективности консервативного лечения типичного трепетания предсердий

334

Звездочетова Н.А., Королева Л.Ю. Прогностическое значение комплекса биомаркеров в оценке исходов острого коронарного синдрома до 12 месяцев

341

Ситко И.Г., Базанов И.С., Молохоев Е.Б., Руденко Б.А., Локишина М.В., Закарян Н.В., Ардашев В.Н. Осложнения в месте доступа после чрескожных коронарных вмешательств: сравнение мануальной компрессии и клиппирующих закрывающих устройств для достижения гемостаза

349

Усыченко Е.Н. Возможности прогнозирования скорости прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом В

356

Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Тонких О.С., Лейман О.П., Фимушкина Н.Ю., Кудлай Д.А., Воржцова И.Н., Харахулах М.И. Когнитивные функции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на разных режимах базисной инсулинотерапии

363

Фармакотерапия

Симоненко В.Б., Сарманаев С.Х. Острая химическая травма на войне (к 105-летию применения средств медицинской защиты от поражающего действия отравляющих веществ)

368

В помощь практическому врачу

Широков Е.А. COVID-ассоциированный ишемический инсульт

375

Заметки и наблюдения из практики

Щекина С.А., Балыкова Л.А., Селезнева Н.М. Гранулематоз с полиангиитом

378

Симоненко В.Б., Горобец В.Н., Шалавин А.Н., Николаев Е.А., Баранкова Е.С. Случай фуникулярного миелоза в сочетании с тяжелой формой В₁₂-дефицитной анемии

383

CONTENTS

Reviews and lectures

Beketova T.V., Nasonov E.V. Vasculopathy in patients with severe COVID-19 infection

Original investigations

Potapova K.V., Nosov V.P., Koroleva L.Yu., Amineva N.V. Increasing effectiveness method of conservative treatment of typical atrial flutter

Zvezdochetova N.A., Koroleva L.Yu. The prognostic value of the biomarker complex in assessing the outcomes of acute coronary syndrome up to 12 months

Sitko I.G., Bazanov I.S., Molokhoev E.B., Rudenko B.A., Lokshina M.V., Zakaryan N.V., Ardashev V.N. Complications in places of percutaneous coronary interventions: comparison of manual compression and clip application devices to achieve hemostasis

Usychenko K.M. Possibilities of predicting the rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Tonkikh O.S., Leiman O.P., Fimushkina N.Yu., Kudlai D.A., Vorzhtsova I.N., Kharakhulakh M.I. Morphometric characteristics of the brain in patients with type 1 diabetes mellitus on different modes of basic bolus insulin therapy

Pharmacotherapy

Simonenko V.B., Sarmanaev S.H. Acute chemical trauma in war (to the 105th anniversary of the use of medical protection against the damaging effects of toxic substances)

Guidelines for practitioners

Shirokov E.A. COVID-associated ischemic stroke

Notes and observations from practice

Shchekina S.A., Balykova L.A., Selezneva N.M. Granulomatosis with polyangiitis

Simonenko V.B., Gorobets V.N., Shalavin A.N., Nikolaev E.A., Barankova E.S. A case of funicular myelosis combined with severe pernicious anemia

История медицины

Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Страницы истории отечественной военно-полевой терапии (к 75-летию Победы в Великой Отечественной войне) **386**

Николаев Ю.А., Поляков В.Я. 50 лет Институту клинической и экспериментальной медицины — федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины **393**

History of medicine

Knopov M.Sh., Taranukha V.K. Pages of history of russian military-field therapy (to the 75th anniversary of the victory in the Great Patriotic War)

Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya. 50 years old Institute of Clinical and Experimental Medicine — Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

Конференции, съезды, симпозиумы

Будыкина Т.С., Мельников А.П., Острина С.Я., Куликова О.Н. Современные представления о гемокоагуляции (по материалам Европейского конгресса по тромбозу и гемостазу 02.10.2019–04.10.2019, Глазго, Великобритания) **395**

Conferences, congresses, symposiums

Budykina T.S., Melnikov A.P., Ostrina S.Ya., Kulikova O.N. Modern ideas about hemocoagulation (based on the materials of the European congress on thrombosis and hemostasis 02.10.2019–04.10.2019, Glasgow, UK)

Рецензия

Шептулин А.А. Я.С. Циммерман. Этюды о медицинской науке и врачевании **400**

Review

Sheptulin A.A. Ya.S. Zimmerman. Etudes on medical science and healing

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

© БЕКЕТОВА Т.В., НАСОНОВ Е.В., 2020

Бекетова Т.В., Насонов Е.В.

ВАСКУЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

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

Представлен обзор литературы, посвященной одному из проявлений коронавирусной инфекции (*corona virus disease-19*, COVID-19) тяжелого течения, к которым относят патологические изменения в сосудах микроциркуляции, что можно рассматривать в рамках системного васкулита (СВ) или васкулопатии. Поскольку в настоящее время универсальной стратегии лечения COVID-19 не разработано, расшифровка патоморфологии и патогенеза заболевания может стать основанием для поиска эффективных методов лечения.

Наряду с тяжелым прогрессирующим поражением легких у пациентов с COVID-19 может присутствовать полиорганная симптоматика, напоминающая СВ. Получены доказательства при COVID-19 тяжелого течения участия системы комплемента с отложениями в сосудах микроциркуляции легких и других органов C5b-9 и C4d, свидетельствующего об активации альтернативного и лектинового путей, что сопровождается повреждением эндотелиальных клеток, каскадом воспалительных реакций и тромбофилией. Это дает основания рассматривать ряд стратегических направлений в лечении COVID-19.

Поскольку при различных тромботических микроангиопатиях эффективна стратегия, направленная на систему комплемента, появляются основания обсуждать перспективы применения для лечения COVID-19 тяжелого течения ингибиторов C5-компонента комплемента экулизумаба, равулизумаба и селективного ингибитора рецептора C5aR1 авакопана, в клинических исследованиях доказавшего свою эффективность при АНЦА-СВ как альтернатива глюкокортикоидам. Тяжелое течение COVID-19 осложняется иммунопатологической реакцией с высвобождением широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Так как для лечения синдрома высвобождения цитокинов при различных состояниях эффективны ингибиторы интерлейкина-6, у пациентов с тяжелым/катастрофическим COVID-19 применяют тоцилизумаб и сарилумаб. Возможная эффективность при COVID-19 ингибитора JAK барицитиниба обусловлена как его противовоспалительной активностью, так и способностью подавлять раннюю стадию репликации коронавируса.

COVID-19 тяжелого течения может сопровождаться распространенной сосудистой патологией прежде всего микроциркуляторного русла и тромбофилией, что следует учитывать при планировании новых стратегий лечения.

Ключевые слова: COVID-19; лечение; васкулит; васкулопатия.

Для цитирования: Бекетова Т.В., Насонов Е.В. Васкулопатия у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):325–333. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-325-333>

Для корреспонденции: Бекетова Татьяна Валентиновна — д-р мед. наук, врач-ревматолог, ведущий научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления; e-mail: tvbek@rambler.ru

Beketova T.V., Nasonov E.V.

VASCULOPATHY IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 INFECTION

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

Presented review elucidates one of the manifestations of severe corona virus disease-19, (COVID-19) associated with pathological changes in the microvasculature which can be considered in the context of systemic vasculitis (SV) or vasculopathy. Since there is currently no universal treatment strategy for COVID-19, better understanding of pathomorphology and pathogenesis will provide the foundation for potentially effective therapeutic interventions.

Along with severe progressive lung damage, patients with COVID-19 often have multiple organ symptoms resembling SV. Evidence of complement-mediated injury in severe COVID-19 comes with C5b-9 and C4d deposition in the microvasculature of lungs and other organs, which is consistent with generalized activation of both alternative and lectin-based pathways, accompanied by damage to endothelial cells, the inflammatory cascade, and hypercoagulation. Thus, there are arguments in favor of a number of therapeutic strategies for COVID-19.

Since inhibitors of the C5 component of the complement (eculizumab, ravulizumab) is effective in various thrombotic microangiopathies, and the selective C5aR1 receptor inhibitor avacopan has proven effective for ANCA-SV, strategy targeted at the complement system look as promising in severe COVID-19. The COVID-19 infection has been observed to induce pro-inflammatory cytokine and chemokines generation, which is associated with an unfavorable prognosis. Since interleukin-6 inhibitors are effective for the treatment of cytokine release syndrome in various conditions, tocilizumab and sarilumab are used in patients with severe/ catastrophic COVID-19. The relevance and potential effectiveness of JAK inhibitor baricitinib in COVID-19 originates from its anti-inflammatory activity and ability to suppress the early stage of coronavirus replication. Severe COVID-19 infection can be accompanied by generalized vascular pathology, mainly the microvascular, and thrombophilia, which should be considered when planning new treatment strategies.

Key words: COVID-19; treatment; vasculitis; vasculopathy.

For citation: Beketova T.V., Nasonov E.V. Vasculopathy in patients with severe COVID-19 infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):325–333. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-325-333>

For correspondence: Tatiana V. Beketova — MD, PhD, DSc, rheumatologist, leading researcher at the laboratory of microcirculation and inflammation; e-mail: tvbek@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Beketova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Nasonov E.V., <https://orcid.org/0000-0002-7177-2409>

Received 05.04.20

Стремительное развитие пандемии коронавирусной инфекции (corona virus disease-19, COVID-19) требует неотложного решения принципиально новых клинических и фундаментальных проблем иммунопатологии заболеваний человека, которые во многом еще только предстоит сформулировать [1]. В настоящее время универсальной стратегии лечения COVID-19 не найдено, что формирует высокую актуальность изучения патологических механизмов COVID-19, особенно при тяжелом и катастрофическом течении, расшифровка которых может стать основой для разработки эффективных методов лечения. Несмотря на большое количество публикаций, за последние 4 мес. насчитывающее более 6700 научных статей, посвященных COVID-19, в настоящее время представления о проблеме находятся лишь на этапе становления. В данном обзоре обсуждается литература, посвященная одному из проявлений тяжелого течения COVID-19, к которым относят распространенную сосудистую патологию, что можно рассматривать в рамках системного васкулита (СВ) или васкулопатии.

Некоторые особенности COVID-19 тяжелого течения свидетельствуют о присутствии патологических иммуновоспалительных реакций во время противовирусного ответа, способствующих генерализованной дисфункции микроциркуляторного русла, гиперкоагуляции, воспалительным реакциям, что может приводить к полиорганному поражению.

Через 1–2 нед. после манифестации COVID-19 состояние пациентов в ряде случаев резко ухудшается, тяжелому прогрессирующему поражению легких нередко сопутствуют симптомы поражения различных органов и систем, напоминающие СВ, вплоть до гангрены конечностей, что сопровождается гиперкоагуляцией с высоким уровнем D-димера и крайне высокой лабораторной воспалительной активностью с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), ферритина и провоспалительных цитокинов [2–4]. Полагают, что быстрое высвобождение широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов (так называемый цитокиновый шторм) приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациентов, находящихся в критическом состоянии [1, 5, 6]. На следующей стадии COVID-19, примерно 3–5-я нед. заболевания, на фоне обширного повреждения легких прогрессирует тромботическая микроангиопатия, продолжается проникновение компонентов плазмы во внесосудистое пространство и запускаются процессы фиброзной трансформации легочной ткани, что в исходе

может формировать поствоспалительный интерстициальный фиброз легких различной степени и протяженности [6, 7].

Для иммунных нарушений при COVID-19 характерна лимфопения со снижением в периферической крови содержания Т-клеток и естественных киллеров (NK клеток), в тяжелых случаях — снижение Т-клеток памяти и регуляторных Т-клеток, увеличение числа высоко патогенных CCR4+CCR6+ Th17-клеток и высокая цитотоксичность CD8+ Т-клеток, повышение числа Th1-клеток, синтезирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [3, 5, 8–12]. В легочной ткани преобладает инфильтрация моноцитами и макрофагами, присутствуют нейтрофилы и в небольшом количестве лимфоциты, наблюдается атрофия селезенки и лимфатических узлов, снижение количества лимфоцитов в лимфоидных органах [3, 13].

При крайне тяжелом или катастрофическом течении COVID-19 спектр цитокинов и хемокинов напоминает вторичный гемофагоцитарный синдром и характеризуется высокой гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) -6, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α , хемокинов CXCL10 и моноцитарного хемотаксического протеина-1 [3, 9, 14, 15]. Показано, что уровень ИЛ-6 коррелирует с вирусной нагрузкой и плохим прогнозом COVID-19 [16]. Высокая сывороточная концентрация ИЛ-6, ферритина и D-димера ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 и риском летального исхода, при этом повышение ИЛ-6 > 24,3 пг/мл рассматривают в качестве фактора неблагоприятного прогноза COVID-19 с чувствительностью и специфичностью 73,3 и 89,3% соответственно [16–18].

COVID-19 тяжелого течения протекает со значительными нарушениями системы гемостаза и может сопровождаться тромбозами легочных артерий, в ряде случаев с кровохарканьем, осложняться синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), развитие которого, по данным N. Tang и соавт., наблюдается в 2/3 случаев с летальным исходом COVID-19 и только у 6% выживших пациентов [19–21]. В некоторых случаях выявляют высокие уровни антифосфолипидных антител, антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину, что ассоциируется с тяжелыми тромботическими осложнениями [3, 4]. Следует отметить, что антифосфолипидные антитела могут повышаться транзиторно при различных острых инфекциях.

По данным D. Caruso и соавт. [22], у 52 (89%) из 58 пациентов с COVID-19 и поражением легких при МСКТ грудной клетки легких обнаружено расширение

субсегментарных легочных сосудов > 3 мм. I. Leonard-Lorant и соавт. [23] при КТ ангиографии у 32 (30%) из 106 обследованных пациентов с COVID-19 выявили признаки острой тромбоэмболии легочных артерий (в том числе у 14 из 32 с поражением сегментарных или субсегментарных артерий), что во всех случаях сочеталось с повышением D-димера > 2660 мкг/л. По данным F. Grillet и соавт. [24], у пациентов с COVID-19 тяжелого течения частота острой тромбоэмболии легочных артерий, диагностированной в среднем через 12 дней от начала заболевания, при КТ ангиографии составила 23% (у 23 из 100 пациентов). Голландские исследователи среди 184 больных COVID-19, находящихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и получавших лечение, направленное на профилактику тромбоза, у 31% выявили тромбоэмболические осложнения, при этом преобладали венозные тромбозы (27%), случаи ДВС-синдрома не отмечены [25]. В одном из итальянских центров 20 пациентов с COVID-19 получали лечение в связи с развитием острой ишемии конечности, при этом отмечено существенное повышение числа случаев острой ишемии конечностей в первом квартале 2020 г. в сравнении соответствующим периодом 2019 г. (соответственно 16,3 и 1,8%) [26].

Механизм поражения сосудов при COVID-19 тяжелого течения, возможно, обусловлен прямым повреждением эндотелиальных клеток различных органов коронавирусом и тромбофилией, что формирует патологический процесс, который можно описывать как СВ или васкулопатию [27]. Нередко наряду с пневмонией развивается системная патология с поражением почек, желудочно-кишечного тракта, кожи, центральной нервной системы, сердца [2, 5, 9, 13, 28–32]. Таким образом, COVID-19 может иметь черты вторичных системных васкулитов, таких как криоглобулинемический васкулит, ассоциированный преимущественно с вирусом гепатита С, и узелковый полиартериит, наиболее часто обусловленный вирусом гепатита В.

Частота внелегочных проявлений варьируется по данным различных авторов. Так, в китайском исследовании, проанализировавшем 1099 случаев COVID-19, среди 173 (15,7%) пациентов с тяжелым течением частота миалгий/артралгий составила 17,3%, диареи — 5,8%, острого поражения почек — 2,9%, конъюнктивита — 2,3%, кожных высыпаний — 1,2% [30]. В другой китайской когорте, включившей 140 госпитализированных пациентов с COVID-19, среди 58 (41%) случаев тяжелого течения заболевания желудочно-кишечные симптомы отмечались у 42,1%, в том числе диарея — у 15,8% [9]. S. Recalcati наблюдал выраженные кожные изменения, не связанные с приемом лекарственных препаратов, у 20% (18 из 88) госпитализированных пациентов с COVID-19, как правило, в виде эритематозных высыпаний (16%) прежде всего на туловище, реже — генерализованной крапивницы (3%), пятнисто-везикулезных высыпаний (1%) [31]. Испанские исследователи описали 375 пациентов с COVID-19

и поражением кожи, наиболее часто представленным макулопапулезными (47%) и уртикарными (19%) высыпаниями, акральным дерматитом, напоминающим обморожение, с эритематозными, везикулярными и пустулезными элементами (19%), реже — другими везикулярными высыпаниями (9%), ливедо или участками некроза (6%), при этом в 15% случаев поражение кожи было манифестным проявлением COVID-19 [32]. По данным L. Мао и соавт. [33], у 45,5% пациентов с тяжелым COVID-19 присутствовала неврологическая симптоматика, в том числе у 30,7% — поражение центральной нервной системы, включая острое нарушение мозгового кровообращения (5,7%) и расстройства сознания (14,8%), у 8% — периферическая нейропатия. Отмечается аносмия и дисгевзия, повреждение скелетных мышц с повышением уровня креатининкиназы (19,3%) [33, 34]. COVID-19 может осложняться полиорганным поражением со значительным повышением уровня печеночных ферментов и почечной недостаточностью [30, 32, 34], частота которой достигает 15% [35].

Несмотря на большое число летальных исходов в мире, исследования, посвященные патоморфологии COVID-19, в настоящее время крайне ограничены. Предварительные данные изучения аутопсий пациентов с COVID-19 в Италии выявили признаки тромбоза и тромбоваскулита в мелких сосудах легких, головного мозга, кожи, других органов, что дало основание авторам обсуждать возможность повреждения сосудов на ранних этапах интерстициальной пневмонии у пациентов с COVID-19 [2]. Это может объяснять преимущественное поражение нижних отделов легких, которым свойственны наиболее высокие значения легочного кровотока на единицу объема ткани и преобладание перфузии [7, 36].

У пациентов с COVID-19 тяжелого течения при морфологическом исследовании легочной ткани в сосудах альвеолярных перегородок обнаруживают застойные явления с отеком и умеренной периваскулярной инфильтрацией моноцитами и лимфоцитами, отмечается гиперплазия, утолщение стенок мелких сосудов со стенозом или окклюзией просвета, очаги кровоизлияния [3]. Могут присутствовать микрососудистые гиалиновые тромбы [9, 11, 37]. При исследовании пораженной кожи описаны микрососудистые тромбы, периваскулярная инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами, в небольшом количестве — эозинофилами [29]. В ткани почек больных COVID-19 выявлено присутствие вирионов в цитоплазме клеток канальцевого эпителия и подоцитах, выраженное острое повреждение проксимальных почечных канальцев, местами с некрозом, окклюзия мелких сосудов, преимущественно эритроцитами, при этом признаки интерстициального воспаления отсутствовали [35].

С. Magro и соавт. [13] представили результаты морфологического исследования кожи и легочной ткани у 5 пациентов с тяжелым течением COVID-19, во всех случаях с поражением легких и дыхательной недоста-

точностью, у 3 пациентов с изменениями кожи в виде пурпуры или ливедо, сопровождавшимися существенным повышением Д-димера. В легких описано поражение септальных капилляров с отложением фибрина, нейтрофильная инфильтрация межальвеолярных перегородок и значительные отложения в сосудах микроциркуляции компонентов терминального комплекса комплемента C5b-9 (мембраноатакующий комплекс), C4d и маннозо-связывающий лектин (MBL), ассоциированной сериновой протеазы (MASP) 2, что свидетельствует об активации альтернативного и лектинового путей системы комплемента. В коже с пурпурой или ливедо отмечались явления тромботической васкулопатии, а в образцах как интактной, так и измененной кожи отложения C5b-9 и C4d. У 2 из 5 пациентов в межальвеолярных перегородках легких и мелких сосудах кожи выявлено совместное отложение гликопротеинов коронавируса и C4d, C5b-9.

Следует упомянуть, что нейтрофилы, премированные в условиях инфекции и/или продукции провоспалительных цитокинов, высвобождают пропердин, активирующий альтернативный путь комплемента с расщеплением C5 на C5a и C5b. Последний приводит к формированию мембраноатакующего комплекса C5b-9, в то время как C5a связывается с соответствующими рецепторами на поверхности нейтрофилов и других клеток. Взаимодействие C5a с рецептором C5aR1, активирующим нейтрофилы, формирует амплификационную петлю за счет высвобождения нейтрофилами пропердина, что приводит к дальнейшему усилению альтернативного каскада с увеличением продукции C5a [38]. Неконтролируемое формирование терминальных компонентов активации комплемента C5a и C5b-9 способствует повреждению эндотелиальных клеток, тромбоцитов, эритроцитов.

Таким образом, COVID-19 может сопровождаться системной сосудистой патологией с активацией преимущественно альтернативного и лектинового путей системы комплемента, каскадом воспалительных реакций и тромбофилией, что дает основания рассматривать ряд стратегических направлений в лечении COVID-19.

Активация альтернативного пути комплемента с отложением C5b-9, повреждением эндотелиальных клеток и развитием микрососудистого тромбоза является ключевой особенностью таких тромботических микроангиопатий (ТМА), как катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС), атипичный гемолитический уремический синдром (АГУС), злокачественный атрофический папулез, трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия, при которых получены данные об эффективности терапевтической стратегии, направленной на систему комплемента [38]. Так, применение гуманизированного моноклонального IgG2/4k-антитела с высокой аффинностью к C5-компоненту комплемента экулизумаба при катастрофическом АФС позволяло контролировать острые про-

явления АФС и предотвращало повторные тромбозы [39]. При АГУС, в основе которого лежит ТМА с неконтролируемой активацией комплемента, в нескольких клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность экулизумаба, способствовавшего предотвращению явлений ТМА с нормализацией гематологических показателей и улучшением функции почек [40–43]. Для лечения АГУС и пароксизмальной ночной гемоглобинурии разработано еще одно моноклональное антитело — ингибитор комплемента C5 длительного действия равулизумаб [44]. Лечение антителами к C5-компоненту комплемента требует профилактики бактериальных инфекций, рекомендуют вакцинировать пациентов против менингококка за 2 нед. до применения экулизумаба или равулизумаба, при этом отмечают, что высокий риск менингококковой инфекции сохраняется, несмотря на вакцинацию [45]. В то же время, по данным японских исследователей, среди 27 детей с АГУС, получавших лечение экулизумабом (54% — на фоне менингококковой вакцинации, 15% — с профилактическим приемом антибиотиков), не было зарегистрировано летальных исходов, связанных с применением препарата или менингококковой инфекцией [46].

Получены предварительные положительные результаты исследования (NCT02464891) у пациентов с АГУС, находящихся на программном гемодиализе, нового перорального низкомолекулярного селективного ингибитора рецептора C5aR1 авакопана (CCX168). Авакопан доказал свою эффективность при АНЦА-ассоциированных СВ как альтернатива глюкокортикоидам (ГК) в 2 предварительных клинических исследованиях II фазы и по результатам рандомизированного плацебо-контролируемого (РПКИ) III фазы ADVOCATE, в котором использование авакопана вместо ГК в схеме индукционной терапии, включавшей циклофосфан или ритуксимаб, позволяло достигать полной и устойчивой ремиссии АНЦА-СВ при удовлетворительном профиле безопасности [47–49]. Поскольку авакопан селективно блокирует C5aR1 и не связывается с ингибирующим нейтрофилы рецептором C5aR2, то в отличие от блокаторов расщепления C5 (экулизумаб, равулизумаб), не оказывает влияния на образование C5b и мембраноатакующего комплекса C5b-9, тем самым не повышает риск развития тяжелых бактериальных инфекций, в том числе менингококковой.

Таким образом, имеются основания обсуждать перспективы применения для лечения COVID-19 тяжелого течения селективного ингибитора рецептора C5aR1 (авакопан) и ингибиторов C5-компонента комплемента (экулизумаб, равулизумаб). F. Diurno и соавт. [50] опубликовали подробный отчет применения экулизумаба у 4 больных COVID-19 с тяжелой пневмонией или ОРДС. В результате лечения все пациенты успешно восстановили функции, уровень СРБ снизился в среднем с 146 до 35 мг/л, при этом средняя продолжительность заболевания составила 12,8 дня. Вместе с тем для применения ингибиторов C5-компонента комплемента при

COVID-19 имеются ограничения, поскольку механизм их действия предполагает повышение развития бактериальных инфекций, прежде всего менингококковой. Внедрение в клиническую практику дополнительно сдерживает высокая стоимость экулизумаба, который относят к числу наиболее дорогостоящих генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Разработка авакопана в настоящее время находится на дорегистрационном этапе.

Активация системы комплемента альтернативного и лектинового путей при COVID-19 может быть связана с провоспалительными механизмами действия ангиотензина II [51]. S-гликопротеин коронавируса имеет высокую аффинность к мембранному протеину ангиотензин-превращающему ферменту (АПФ) 2, присутствующему в клетках альвеолярного эпителия легких, тканях сердца, почек, мозга, кровеносных сосудов, и использует его как точку входа в клетку [28, 52, 53]. Следует упомянуть, что на АПФ2, в отличие от АПФ1, не оказывают действие препараты из класса ингибиторов АПФ. Биологическая функция АПФ2 включает превращение ангиотензина I в ангиотензин 1–9, ангиотензина II в ангиотензин 1–7, при этом происходит инактивация ангиотензина II, являющегося медиатором окислительного стресса и стимулирующего экспрессию молекул клеточной адгезии и продукцию провоспалительных цитокинов. Образующийся ангиотензин 1–7, напротив, способствует уменьшению оксидативного стресса, пролиферации и фиброза [54]. Предполагают, что коронавирус может подавлять АПФ2 и приводить к избыточному накоплению ангиотензина II и брадикинина, тем самым способствуя эндотелиальной дисфункции, воспалению, рекрутированию тромбоцитов [27, 55, 56]. Активация легочного эндотелия может приводить к быстрому, но непродолжительному высвобождению АПФ1, катализирующему расщепление ангиотензина I до ангиотензина II, что вызывает увеличение количества последнего, усиливая воспаление, нарушения гемостаза. Последующая фаза со снижением АПФ1 и ангиотензина II приводит к расширению сосудов, эндотелиальной дисфункции, низкая концентрация ангиотензина II активирует АПФ2, возможно, повышая восприимчивость тканей к коронавирусу. Все это провоцирует прогрессирование заболевания с развитием ОРДС и поражением различных органов [57, 58].

Интересно, что количество АПФ2 на клеточной мембране потенциально может уменьшать плейотропный препарат мелатонин, тем самым снижая способность коронавируса прикрепляться к клеткам различных органов, что было выявлено при интегративном биоинформатическом анализе ранжирования потенциальных мишеней коронавируса и противовирусных препаратов [59]. Это может косвенно свидетельствовать в пользу участия в качестве переносчиков коронавируса летучих мышей, ночных животных с возможной естественной защитой от вирусов, аффинных к АПФ2. В этой связи обсуждается потенциальная эффективность при-

менения на ранней стадии COVID-19 мелатонина в сочетании с гидроксихлорохином, а также затемнение палат интенсивной терапии для усиления синтеза эндогенного мелатонина у пациентов с COVID-19 [56, 59].

Прогрессированию ОРДС способствует снижение фибринолитической активности, что преимущественно объясняют повышением ингибитора активатора плазминогена-1 в плазме и жидкости бронхоальвеолярного лаважа [60]. В экспериментальных и клинических исследованиях получены свидетельства улучшения выживаемости при остром повреждении легких и ОРДС в результате фибринолитической терапии ($p = 0,0008$), что стало основанием обсуждения перспектив применения активатора тканевого плазминогена у больных COVID-19 для снижения тяжести ОРДС и улучшения прогноза, получившего подтверждение в имитационной аналитической модели [60–62]. J. Wang и соавт. [63] опубликовали положительный опыт лечения 3 пациентов с COVID-19 и ОРДС активатором тканевого плазминогена (альтеплаза) и гепарином. Во всех случаях введение альтеплазы способствовало выраженному улучшению, которое сохранялось в течение всего периода введения препарата. После завершения лечения альтеплазой умер 1 из 3 пациентов, имевший полиорганную недостаточность и потребность в гемодиализе.

Тяжелое и катастрофическое течение COVID-19 с развитием ОРДС и полиорганной недостаточности связывают с синдромом высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм), при этом ключевую роль отводят ИЛ-6 и ИЛ-1 [1, 5, 14, 64, 65]. Поскольку для лечения синдрома высвобождения цитокинов при различных состояниях эффективны ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1, их применение рассматривают как перспективное направление лечения пациентов с тяжелым/катастрофическим COVID-19 [65–72]. Ингибицию плейотропного цитокина ИЛ-6 применяют при широком круге заболеваний, прежде всего в ревматологии [66]. Тоцилизумаб, моноклональное антитело IgG1 к рецептору ИЛ-6, зарегистрирован в мире и России к применению в детском возрасте при ювенильном идиопатическом артрите, у взрослых — при ревматоидном артрите и гигантоклеточном артериите, васкулите крупных сосудов, преимущественно развивающемся в пожилом возрасте и нередко у пациентов с мультиморбидной патологией. Эффективность ингибиторов ИЛ-6 продемонстрирована в клинических исследованиях и при других СВ (АНЦА-СВ артериит Такаясу, болезнь Бехчета), а также системной красной волчанке [66, 71]. Поскольку при COVID-19 в исходе пневмонии может формироваться интерстициальный фиброз легких, большой интерес представляет потенциальный эффект тоцилизумаба при системной склеродермии в отношении сдерживания прогрессирования фиброза легких и кожи [73].

Эффективность тоцилизумаба при COVID-19 продемонстрирована в небольшом числе клинических исследований и в последнее время получает подтверждение в клинической практике. В Китае были опублико-

ваны (без внешнего рецензирования) предварительные результаты применения тоцилизумаба у 21 пациента с тяжелым/катастрофическим течением COVID-19. После введения тоцилизумаба внутривенно (в/в) 400 мг однократно (у 3 пациентов дополнительно еще 1 раз через 12 ч) отмечено быстрое снижение лихорадки, нормализация уровня СРБ, а у 15 (75%) из 20 пациентов — снижение потребности в терапии кислородом, 19 пациентов были выписаны в среднем через $13,5 \pm 3,1$ дня госпитализации после лечения тоцилизумабом [74]. Эти результаты стали основанием для включения тоцилизумаба в протоколы лечения COVID-19 в различных странах, в том числе в России, при тяжелом поражении легких с высоким содержанием в сыворотке крови ИЛ-6.

В настоящее время эффективность и безопасность применения ингибиторов ИЛ-6 при осложненном течении COVID-19 продолжают уточнять. Большое число исследований посвящены тоцилизумабу. Так, в 2 китайских клинических исследованиях изучают тоцилизумаб как в сочетании с противовирусным препаратом фавипиравиром (ChiCTR2000030894), так и в виде монотерапии (ChiCTR2000029765). В крупное двойное слепое РПКИ III фазы COVACTA (NCT04320615), изучающее эффективность тоцилизумаба в дополнение к стандартной терапии при тяжелом COVID-19, планируют включить 330 пациентов, госпитализированных в США и других странах, конечные точки будут включать потребность в искусственной вентиляции легких и госпитализации в ОИТ. Еще в одном РПКИ (NCT04306705) у пациентов с COVID-19 будут сравнивать влияние на синдром высвобождения цитокинов лечения тоцилизумабом и экстракорпоральной детоксикации с использованием продленной заместительной почечной терапии. В США проводится двойное слепое РПКИ II/III фазы другого моноклонального антитела IgG1, специфичного к рецептору ИЛ-6, сарилумаба у пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19 (NCT04315298). Запланировано сравнительное исследование сарилумаба и тоцилизумаба в/в или подкожно (NCT04322773). В нескольких исследованиях планируют изучать моноклональное антитело против ИЛ-6 силтуксимаб (NCT04322188, NCT04329650, NCT04330638), в одном из них силтуксимаб будут сравнивать с другими ГИБП, включая тоцилизумаб, рецепторный антагонист ИЛ-1 анакинру, сочетание тоцилизумаба и анакинры или силтуксимаба и анакинры (NCT04330638).

Перспективным направлением при COVID-19 является воздействие на Jak-STAT путь внутриклеточной сигнализации, играющей центральную роль в реализации сигнальной трансдукции, специфичной для цитокинов [65]. Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства ингибиторов JAK обусловлены многообразным влиянием на эффекты широкого спектра цитокинов, включая ИЛ-6. Таким образом, пероральные малые молекулы можно условно рассматривать

как неселективные ингибиторы ИЛ-6 [75]. Ингибиторы JAK, применяемые в настоящее время при ревматоидном артрите, перспективны для лечения других иммуновоспалительных заболеваний, включая СВ [75, 76]. В эксперименте на химерной модели продемонстрировано влияние тофацитиниба на ключевые механизмы патогенеза васкулита крупных сосудов [77]. Таким образом, ингибиторы JAK потенциально способны подавлять воспаление, индуцированное коронавирусом, предотвращать повреждение легких и других органов.

Эффективность барицитиниба при COVID-19, помимо противовоспалительной активности, может быть обусловлена способностью регулировать раннюю стадию вирусной репликации за счет специфического ингибирования адаптерной киназы (adaptor-associated kinase, AAK) 1, играющей регуляторную роль в эндоцитозе, опосредованном клатрином, а также связывания еще с одним регулятором эндоцитоза, циклин G-ассоциированной киназой [78, 79]. Полагают, что для ингибирования AAK1 достаточно дозы барицитиниба 2–4 мг в сутки, другие ингибиторы JAK в нетоксичных дозах не проявили способность ингибировать AAK1 [78, 79].

В настоящее время опубликованы результаты пилотного исследования барицитиниба у 12 больных COVID-19 с пневмонией средней тяжести (у 5 из 12 человек сопровождавшейся головной болью, у 2 — диареей), которые в течение 2 нед. получали препарат в дозе 4 мг в сутки. При этом клинико-лабораторное улучшение со снижением лихорадки, уровня СРБ и улучшением SpO₂ было значительно более выражено в группе барицитиниба, по сравнению с контролем ($p = 0,000$; $0,023$; $0,000$ соответственно). Перевод в ОИТ потребовался 4 (33%) из 12 пациентов контрольной группы и ни одному в группе лечения барицитинибом ($p = 0,093$). На 2-й неделе лечения были выписаны 7 (58%) из 12 пациентов, получавших барицитиниб, и только один из 12 (8%) в контрольной группе ($p = 0,027$) [80]. Лечение хорошо переносилось, не отмечено присоединения других инфекций, развития сердечно-сосудистых или гематологических нежелательных лекарственных реакций. Вместе с тем вопросы эффективности и безопасности ингибиторов JAK при COVID-19, в том числе тяжелого и катастрофического течения, требуют всестороннего анализа. Запланированы клинические испытания барицитиниба у госпитализированных пациентов с COVID-19 (NCT04340232, NCT04321993).

Обсуждая безопасность применения ГИБП и ингибиторов JAK при COVID-19, следует рассматривать течение COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, но сведения об этом в настоящее время немногочисленны. Предварительные данные показывают, что пациенты с хроническим артритом, несмотря на лечение ГИБП или ингибиторами JAK, по-видимому не имеют повышенного риска осложненного течения COVID-19, по сравнению с общей популяци-

ей. Так, по данным S. Monti и соавт., среди 700 пациентов с тяжелым COVID-19 ни один не получал ранее лечение ГИБП или ингибиторами JAK, а среди заболевших COVID-19 4 пациентов с хроническим артритом (3 — ревматоидный артрит, 1 — спондилоартрит), ранее получавших лечение этанерцептом (2 пациента), абатацептом (1 пациент) или тофацитинибом (1 пациент) и низкими дозами ГК (2 пациента), случаи тяжелого COVID-19 отсутствовали [81]. Вместе с тем данные вопросы требуют дальнейшего углубленного изучения.

Таким образом, COVID-19 тяжелого течения может сопровождаться распространенной патологией сосудов, прежде всего микроциркуляторного русла, опосредованной активацией преимущественно альтернативного и лектинового путей системы комплемента и тромбофилией, что следует учитывать при планировании новых стратегий лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections of a rheumatologist. *Scientific and practical rheumatology*. 2020;58(2):123–32. (in Russian). doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132. [Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123–32. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132.]
2. Boraschi P. COVID-19 Pulmonary Involvement: Is Really an Interstitial Pneumonia? *Acad. Radiol.* 2020 Apr. pii: S1076-6332(20)30202-6. doi:10.1016/j.acra.2020.04.010.
3. 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.
4. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575.
5. 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(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Pan Y., Guan H., Zhou S., Wang Y., Li Q., Zhu T. et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur. Radiol.* 2020 Feb 13. doi:10.1007/s00330-020-06731-x.
7. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(4):425–434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
8. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
9. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238.
10. Wu D., Yang X.O. Th17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. *J. Microb. Immun. Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
11. 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(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
12. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Abberant pathogenic GM-CSF+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocyte in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.12.945576.
13. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020;(20):1931–5244. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007.
14. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770.
15. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *Medrxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
16. Chen X., Zhao B., Qu Y., Chen Y., Xiong J., Feng Y. et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Apr 17. pii: ciaa449. doi:10.1093/cid/ciaa449.
17. Liu T., Zhang J., Yang Y. et al. The potential role of interleukin 6 in monitoring severe case of coronavirus disease. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020/03/01/20029769.
18. Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770.
19. 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 Feb 19. doi: 10.1111/jth.14768.
20. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0188.
21. Casey K., Itean A., Nicolini R., Auten J. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. *Am. J. Emerg. Med.* 2020 Apr 8. pii: S0735-6757(20)30239-4. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.011.
22. Caruso D., Zerunian M., Polici M., Pucciarelli F., Polidori T., Rucci C. et al. Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 2020;201237. doi: 10.1148/radiol.2020201237.
23. Leonard-Lorant I., Delabranche X., Severac F., Helms J., Pauzet C., Collange O. et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on ct angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology.* 2020;201561. doi: 10.1148/radiol.2020201561.
24. Grillet F., Behr J., Calame P., Aubry S., Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology.* 2020;201544. doi: 10.1148/radiol.2020201544.
25. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020 Apr. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
26. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani L., Cosu L.G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* 2020 Apr 29. doi: 10.1016/j.jvs.2020.04.483. Epub ahead of print. PMID: PMC7188654.
27. Leisman D.E., Deutschman C.S., Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020 Apr 28. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
28. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020 May;17(5):259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
29. Gianotti R., Veraldi S., Recalcati S., Cusini M., Ghislanzoni M., Boggio F., Fox L.P. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. *Acta Derm. Venereol.* 2020 Apr 21. doi: 10.2340/00015555-3490.
30. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
31. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020 Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387.
32. Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G., Rodríguez-Jiménez P., Fernández Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A. et al.

- Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br. J. Dermatol.* 2020 Apr 29. doi: 10.1111/bjd.19163.
33. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Apr 10. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
 34. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreani L. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Mar 26. pii: ciaa330. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
 35. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Apr 9. pii: S0085-2538(20)30369-0. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
 36. Naumenko ZK, Chernyak AV, Neklyudova GV, Chuchalin AG. Ventilation-perfusion ratio. Practical pulmonology. 2018;4:86–90. (in Russian). [Науменко ЖК, Черняк АВ, Неклюдова ГВ, Чучалин АГ. Вентиляционно-перфузионное отношение. Практическая пульмонология. 2018;4:86–90.]
 37. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(0):E009. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
 38. Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2019;18(9):707–29. doi:10.1038/s41573-019-0031-6.
 39. Tinti M.G., Carnevale V., Inglese M., Molinaro F., Bernal M., Migliore A., De Cata A. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin. Exp. Med.* 2019;19(3):281–288. doi: 10.1007/s10238-019-00565-8.
 40. Legendre C.M., Licht C., Muus P., Greenbaum L.A., Babu S., Bedrosian C. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(23):2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
 41. Licht C., Greenbaum L.A., Muus P., Babu S., Bedrosian C.L., Cohen D.J. et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015;87(5):1061–1073. doi: 10.1038/ki.2014.423.
 42. Greenbaum L.A., Fila M., Ardisino G., Al-Akash S.I., Evans J., Henning P. et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016;89(3):701–11. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.026.
 43. Fakhouri F., Hourmant J.M., Campistol J.M., Cataland S.R., Espinosa M., Gaber A.O. et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J. Kidney Dis.* 2016;68(1):84–93. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.034.
 44. McKeage K. Ravulizumab: *First Global Approval. Drugs.* 2019;79(3):347–352. doi: 10.1007/s40265-019-01068-2.
 45. McNamara L.A., Topaz N., Wang X., Hariri S., Fox L., MacNeil J.R. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2017;66(27):734–7. doi:10.15585/mmwr.mm6627e1.
 46. Ito S., Hidaka Y., Inoue N., Kaname S., Kato H., Matsumoto M. et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin. Exp. Nephrol.* 2019;23(1):112–121. doi: 10.1007/s10157-018-1610-2.
 47. Jayne D.R.W., Bruchfeld A.N., Harper L., Schaier M., Venning M.C., Hamilton P. et al.; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J. Am Soc. Nephrol.* 2017;28(9):2756–67. doi:10.1681/ASN.2016111179.
 48. Merkel P.A., Niles J., Jimenez R. et al. A randomized clinical trial of CCX168, an orally administered C5aR inhibitor for treatment of patients with ANCA-associated vasculitis. *Amer. Coll. Rheumatol.* 2016;978.
 49. Merkel P.A., Jayne D.R., Wang C., Hillson J., Bekker P. Evaluation of the safety and efficacy of avacopan, a c5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/azathioprine: protocol for a randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *JMIR Res. Protoc.* 2020;9(4):e16664. doi:10.2196/16664.
 50. Diurno F., Numis F.G., Porta G., Cirillo F., Maddaluno S., Ragozzino A. et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24(7):4040–4047. doi:10.26355/eurev_202004_20875.
 51. Shagdarsuren E., Wellner M., Braesen J.H. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. *Circ. Res.* 2005;97:716–724.
 52. Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infect. Genet. Evol.* 2020 Apr;79. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104211.
 53. Zhao Y., Zhao Y., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *Biorxiv.* 2020;2020(1):26.919985. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
 54. Rodrigues Prestes T.R., Rocha N.P., Miranda A.S., Teixeira A.L., Simoes-E-Silva A.C. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr. Drug. Targets.* 2017;18(11):1301–1313. doi: 10.2174/1389450117666160727142401.
 55. Van de Veerdonk F., Netea M.G., van Deuren M., van der Meer J.W., de Mast G., Bruggemann R.J., van der Hoeven H. Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. *Preprints.* 2020;2020040023. doi: 10.20944/preprints202004.0023.v1.
 56. Srivastava P., Badhwar S., Chandran D.S., Jaryal A.K., Jyotsna V.P., Deepak K.K. Imbalance between Angiotensin II — Angiotensin (1–7) system is associated with vascular endothelial dysfunction and inflammation in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13(3):2061–8. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.042.
 57. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System — a Call for Epidemiologic Investigations. *Clinical Infectious Diseases.* 2020. PMID 32215613 doi:10.1093/cid/ciaa329.
 58. 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 Mar 27. doi: 10.1002/jmv.25785.
 59. Zhou Y., Hou Y., Shen J., Huang Y., Martin W., Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell. Discov.* 2020;6:14. doi: 10.1038/s41421-020-0153-3.
 60. Liu C., Ma Y., Su Z. et al. Meta-Analysis of Preclinical Studies of Fibrinolytic Therapy for Acute Lung Injury. *Front Immunol.* 2018;9:1898. doi:10.3389/fimmu.2018.01898.
 61. Moore H.B., Barrett C.D., Moore E.E., McIntyre R.C., Moore P.K., Talmor D.S., Moore F.A., Yaffe M.B. Is there a role for tissue plasminogen activator (tPA) as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS)? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020 Mar 20. doi: 10.1097/TA.0000000000002694.
 62. Choudhury R., Barrett C.D., Moore H.B., Moore E.E., McIntyre R.C., Moore P.K. et al. Salvage use of tissue plasminogen activator (tPA) in the setting of acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19 in the USA: a Markov decision analysis. *World J. Emerg. Surg.* 2020;15(1):29. doi:10.1186/s13017-020-00305-4.
 63. Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E., McIntyre R.C., Moore P.K., Veress L.A. et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A Case Series. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Apr 8. doi: 10.1111/jth.14828.
 64. Wong C.K., Lam C.W., Wu A.K., Ip W.K., Lee N.L., Chan I.H. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2004;136(1):95–103.
 65. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 66. Nasonov E.L., Lila A.M. Interleukin 6 inhibition in immuno-inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects and hopes. *Scientific and practical rheumatology.* 2017;55(6):590–599. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>. (in Russian). [Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590–9. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>.]
 67. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., Stemmler H.J., Schlöber H.A., Schlaak M. Et al. Cytokine release syndrome. *J. Immunother. Cancer.* 2018;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-16.

68. Behrens E.M., Koretzky G.A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheum.* 2017;69(6):1135–1143. doi: 10.1002/art.40071.
69. Yildiz H., Neste E.V.D., Defour J.P., Danse E., Yombi J.C. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. *Qjm. Mon. J. Assoc. Physicians.* 2020. doi: 10.1093/qjmed/hcaa011.
70. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020;34(2). pii: 1. doi: 10.23812/CONTI-E.
71. Harigai M., Tsutsumino M., Takada H., Nagasaka K. Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Korean J. Intern. Med.* 2019;34(3):492–503. doi: 10.3904/kjim.2018.366.
72. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biology Rev. Mmbr.* 2012;76:16–32. doi: 10.1128/mmbr.05015-11.
73. Misra D.P., Ahmed S., Agarwal V. Is biological therapy in systemic sclerosis the answer? *Rheumatol. Int.* 2020;40(5):679–694. doi: 10.1007/s00296-020-04515-6.
74. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *China Xiv.*
75. Nasonov E.L., Lila A.M. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Scientific and practical rheumatology.* 2019;57(1):8–16. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>. (in Russian). [Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8–16. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>.]
76. You H., Xu D., Zhao J., Li J., Wang Q., Tian X. et al. JAK inhibitors: prospects in connective tissue diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s12016-020-08786-6.
77. Zhang H., Watanabe R., Berry G.J., Tian L., Goronzy J.J., Weyand C.M. Inhibition of JAK-STAT Signaling Suppresses Pathogenic Immune Responses in Medium and Large Vessel Vasculitis. *Circulation.* 2018 May;137(18):1934–48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030423.
78. Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30–31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
79. Stebbing J., Phelan A., Griffin I. et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Feb 27. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
80. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J. Infect.* 2020 Apr 22. pii: S0163-4453(20)30228-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
81. Monti S., Balduzzi S., Delvino P., Bellis E., Quadrelli V.S., Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann. Rheum. Dis.* 2020 May;79(5):667–668. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217424.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Потапова К.В., Носов В.П., Королева Л.Ю., Аминев Н.В.

СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

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

Цель — изучить эффективность и безопасность чреспищеводной электрокардиостимуляции в комбинации с внутривенным введением амиодарона в сравнении с медикаментозной кардиоверсией и электроимпульсной терапией при типичном трепетании предсердий (ТП). **Материал и методы.** Обследовано 129 пациентов с пароксизмальным или персистирующим типичным ТП. Средний возраст пациентов составил $57,87 \pm 7,43$ года. С целью восстановления синусового ритма использовались медикаментозная кардиоверсия амиодароном парентерально; электроимпульсная терапия; чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧП-ЭКС), сочетающаяся при необходимости с внутривенным введением амиодарона. **Заключение.** Не выявлено статистически значимых различий в частоте достижения синусового ритма у разных видов классического консервативного купирования типичного ТП. Добавление амиодарона в ходе ЧП-ЭКС сопровождается достоверным повышением эффективности в сравнении с медикаментозной кардиоверсией ($p = 0,0380$).

Ключевые слова: типичное трепетание предсердий; медикаментозная кардиоверсия; электроимпульсная терапия; чреспищеводная электрокардиостимуляция.

Для цитирования: Потапова К.В., Носов В.П., Королева Л.Ю., Аминев Н.В. Способ повышения эффективности консервативного лечения типичного трепетания предсердий. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):334–340.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-334-340>

Для корреспонденции: Потапова Ксения Васильевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика; e-mail: ksenia_medical@mail.ru

Potapova K.V., Nosov V.P., Koroleva L.Yu., Amineva N.V.

INCREASING EFFECTIVENESS METHOD OF CONSERVATIVE TREATMENT OF TYPICAL ATRIAL FLUTTER

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

Purpose — to study the efficacy and safety of transesophageal atrial stimulation in combination with intravenous administration of amiodarone in comparison with pharmacological or device cardioversion in patients with typical atrial flutter (AF). **Material and methods.** 129 patients with a typical paroxysmal or persistent AF were examined. The average patients age was 57.87 ± 7.43 years. The effectiveness and safety of pharmacological cardioversion with amiodarone iv, electrical cardioversion, transesophageal atrial stimulation, combined, if necessary, with intravenous amiodarone were compared. **Conclusion.** Statistically significant differences were not found in the frequency of sinus rhythm achievement for different types of a typical AF classical conservative treatment. The amiodarone addition during transesophageal atrial stimulation leads to a significant increasing in the efficacy in comparison with pharmacological cardioversion ($p = 0.0380$).

Key words: typical atrial flutter; drug cardioversion; device cardioversion; transesophageal atrial stimulation.

For citation: Potapova K.V., Nosov V.P., Koroleva L.Yu., Amineva N.V. Increasing effectiveness method of conservative treatment of typical atrial flutter. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):334–340. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-334-340>

For correspondence: Ksenia V. Potapova — graduate student of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice. V.G. Vogradlik; e-mail: ksenia_medical@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Potapova K.V., <https://orcid.org/0000-0002-8161-3882>

Nosov V.P., <https://orcid.org/0000-0003-0061-1250>

Koroleva L.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-7843-6128>

Amineva N.V., <https://orcid.org/0000-0001-5864-8174>

Received 10.04.20

Трепетание предсердий (ТП) относится к часто встречающимся сердечным аритмиям (0,4–0,7% в общей популяции), уступая по распространенности только фибрилляции предсердий (ФП). Итальянскими учеными показано увеличение частоты ТП в структуре

причин экстренной госпитализации за 10-летний период наблюдения (с 0,075 до 0,104%) [1]. В связи с неуклонным старением населения к 2050 г. прогнозируется двукратный рост распространенности как изолированного ТП, так и в сочетании с ФП [2]. ТП развивается

в основном на фоне существующей кардиальной патологии (ИБС, клапанные и неклапанные пороки сердца), хронической сердечной недостаточности, а также при хронической обструктивной болезни легких (риск увеличивается в 3,5 и 1,9 раза соответственно) и легочной гипертензии [3]. Около 60% случаев ТП приходится на экстренные ситуации — острый инфаркт миокарда, обострение ХОБЛ или после оперативных вмешательств на сердце и легких [4]. Без структурных изменений сердца изолированное ТП возникает редко.

К основным факторам риска развития и поддержания ТП могут быть отнесены пол (диагностируется в 2–5 раз чаще у мужчин), пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и злоупотребление алкоголем [3]. Не исключается и генетическая предрасположенность к возникновению ТП. Выявлена аллель rs2200733 (4q25), наличие которой в 2,06 раза повышает риск изолированного ТП и в 2,79 раза — сочетания ТП и ФП [2].

В настоящее время под ТП понимают правильный, регулярный, скоординированный ритм предсердий с частотой от 240 в минуту и выше (до 390 в минуту), обусловленный механизмом *macro re-entry* [4–6].

Известно, что при ТП отмечается быстро прогрессирующее ремоделирование камер сердца с развитием предсердной дилатации даже на фоне эусистолии и высокий риск ургентных желудочковых аритмий (при атриовентрикулярном проведении 1:1), поэтому восстановление синусового ритма (СР) в кратчайшие сроки является приоритетной задачей в плане ведения таких пациентов. Сохранение аритмии возможно только в крайних случаях: когда контроль ритма не может существенно повлиять на прогноз и продолжительность жизни больного при выраженных полиорганных изменениях либо при высоком риске тромбоэмболических осложнений [4, 5, 7, 8].

Основой начального этапа лечения ТП в практической медицине до сих пор остается консервативное купирование аритмии. К данным методам восстановления СР относятся медикаментозная и электрическая кардиоверсии (МКВ и ЭКВ). Последняя включает электроимпульсную терапию (ЭИТ) — наружную трансторакальную электрическую синхронизированную кардиоверсию постоянным током и чреспищеводную электрическую кардиостимуляцию (ЧП-ЭКС). Вопросы эффективности консервативных методов лечения типичного (классического) ТП, несмотря на большое число исследований, остаются не до конца изученными. К тому же объективная оценка эффективности этих методов при ТП значительно затруднена, так как доказательная база на сегодняшний день представлена большей частью исследованиями, включавшими в первую очередь пациентов с ФП. Общее мнение сводится к тому, что фармакотерапия ТП менее эффективна, чем при ФП [2, 4, 7]. Поэтому ЭКВ является приоритетным методом в купировании ТП [9–11]. ЭИТ демонстрирует высокую эффективность при ТП — 95–100%, но ее

применение всегда сопряжено с анестезиологическим риском и другими осложнениями, связанными с непосредственным воздействием электрического разряда, из которых наиболее опасны брадиаритмии вплоть до асистолии, частота последних нарастает до 3,1% у лиц старших возрастных групп [4, 7, 12, 13]. Литературные данные об эффективности ЧП-ЭКС значительно варьируют: восстановление СР может наблюдаться в 44–100% случаев; трансформация ТП в ФП — в 6–56% случаев, а сохранение аритмии — в 0–16%; в 7–40% случаев возможно не прямое восстановление СР через ФП, купирующуюся спонтанно за несколько минут/часов, или на фоне антиаритмической терапии в течение нескольких суток [4, 8, 14, 15]. При этом большинство исследователей отмечают высокую безопасность данной процедуры [4, 7, 15]. Ряд работ демонстрирует повышение купирующей способности ЧП-ЭКС при ТП (до 92,86%) на фоне применения антиаритмических препаратов I и III классов (особенно амиодарона), вероятно, за счет улучшения проникновения электроимпульса в цепь *re-entry* [15]. Таким образом, актуальным является уточнение этих данных и поиск путей повышения эффективности данной процедуры при типичном ТП.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность ЧП-ЭКС предсердий в комбинации с внутривенным введением амиодарона в сравнении с МКВ и ЭИТ при типичном ТП.

Материал и методы

Сравнительное нерандомизированное исследование было выполнено в 2010–2018 гг. на базе ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» (Нижний Новгород).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии включения: типичное ТП (впервые выявленное, пароксизмальное или персистирующее согласно данным анамнеза и первичной медицинской документации), установленное в соответствии с критериями ВНОА (2017 г.); длительность пароксизма до 1 года; возраст старше 18 лет; способность полностью выполнить объем исследований согласно протоколу; подписанное пациентом информированное согласие по форме, одобренной локальным этическим комитетом [10].

Критерии исключения: давность трепетания предсердий — 1 год и более, наличие рубца/рубцов (атриотомного, постабляционного, постинфарктного) левого предсердия, острый коронарный синдром, активный миокардит, перикардиты, внутрисердечные тромбы; тромбоэмболия легочной артерии и другие системные тромбоэмболии в анамнезе; гипертиреоз; клапанные и неклапанные врожденные и приобретенные пороки сердца; кардиомиопатии; неконтролируемая артериальная гипертензия III ст.; хроническая сердечная недостаточность IV ФК; выраженная легочная гипертензия при сопутствующей хронической обструктивной

болезни легких (ХОБЛ) (среднее давление в легочной артерии ≥ 35 мм рт. ст.); ожирение 3-й степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²); тяжелые нарушения функции печени и почек в анамнезе; злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе; беременность и лактация.

В исследование были включены 129 пациентов, из них 79 (61,24%) мужчин и 50 (38,76%) женщин с зафиксированным пароксизмом типичного ТП на ЭКГ покоя. Средний возраст пациентов составил $57,87 \pm 7,43$ года (от 42 до 75 лет). Обследование пациентов включало общеклинические методы с обязательным установлением давности существования и характера аритмии, наличия сопутствующей ФП; изучение параметров липидного профиля и системы гемостаза; исследование гормонов щитовидной железы. Уточнялось наличие дополнительных факторов риска: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, избыточной массы тела или ожирения, хронической сердечной недостаточности и ее функционального класса по NYHA, ХОБЛ, сахарного диабета. Всем пациентам проводилась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе Cardisunny C-300 BX (Fukuda M-E, Япония).

Эхоплерокардиография (ЭхоДКГ) проводилась на стационарном цветном ультразвуковом сканере iE33 xMATRIX Echocardiography System (Philips, Нидерланды) методом двухмерной ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивались линейные и объемные параметры правого и левого предсердий (ПП, ЛП), правого и левого желудочков (ПЖ и ЛЖ), фракция выброса (ФВ) и фракционная сократимость (ФС). Для исключения внутрисердечных тромбов в ряде случаев проводилась чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ).

Суточное холтеровское ЭКГ-мониторирование проводилось с использованием аппарата для проведения суточного холтеровского мониторирования ЭКГ Астрокард HS-200018, (Медитек, РФ) с целью уточнения характера существующей аритмии, диагностики сопутствующей бессимптомной формы ФП, а также контроля сохранения СР после эффективной кардиоверсии.

Антикоагулянтная подготовка пациентов осуществлялась по тем же принципам, что и при ФП, согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям [16, 17]. Так, при коротких пароксизмах менее 48 ч/наличии тяжелых гемодинамических нарушений проводилась неотложная/экстренная кардиоверсия под прикрытием гепаринотерапии с последующим переходом на оральные антикоагулянты. Если непрерывная продолжительность пароксизма была более 48 ч, то оральные антикоагулянты назначались на срок не менее 3 нед. до предполагаемой кардиоверсии. При этом кроме антагониста витамина К (варфарин), требующего еженедельного контроля МНО и достижения целевого диапазона 2,0–3,0, применялись новые оральные антикоагулянты: дабигатрана этексилат (прадакса), ривароксабан (ксарелто), апиксабан (элик-

вис) [16]. При исключении внутрисердечного тромбоза левого предсердия по данным ЧПЭхоКГ кардиоверсия проводилась в более ранние сроки. Лечение оральными антикоагулянтами (в том числе новыми) продолжалось не менее 4 нед. после эффективной кардиоверсии или же неопределенно долго в случае сохранения аритмии, сочетания ТП и ФП и/или наличия факторов риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (≥ 2) с учетом риска кровотечений (шкала HAS-BLED) [9, 16, 18].

В зависимости от способа выполненной кардиоверсии все пациенты были разделены на 3 группы.

1-я группа (группа МКВ) — 61 (47,29%) пациенту проводилась попытка восстановления СР амиодароном в стандартной дозировке 5–7 мг/кг в/в капельно за 30–60 мин (15 мг/мин), затем 50 мг/ч в течение 1–2 сут [16]. При неэффективности МКВ у 28 (45,90%) больных проводилась ЭИТ (в 20 случаях, 71,43%) или ЧП-ЭКС (в 8 случаях, 28,57%), в зависимости от согласия пациента и технических возможностей на момент проведения ЭКВ.

2-я группа (группа ЭИТ) — ЭКВ методом ЭИТ осуществлена 20 (15,50%) пациентам в условиях реанимационного отделения под общим наркозом согласно рекомендациям Европейского совета по реанимации 2010 г. с использованием дефибрилляторов — PRIMEDIC™ Defi-B (METRAX GmbH, ФРГ) и Cardiolife Defibrillator ActiBiphasic (NIHON KONDEN, Япония). При кардиоверсии ТП использовался разряд монофазного импульса, синхронизированного с комплексом QRS, начиная с мощности 100 Дж, в случае сохранения аритмии наносились повторные разряды более высокой мощности, но не выше 360 Дж [19].

3-я группа (группа ЧП-ЭКС ± амиодарон) — 48 (37,21%) пациентам осуществлялась ЭКВ методом ЧП-ЭКС под непрерывным кардиомониторным контролем в помещении, оснащенном средствами для оказания неотложной помощи и проведения реанимационных мероприятий с использованием чреспищеводного кардиостимулятора Transesophageal cardiostimulator SP-5E (OBR TEMED — Zabrze, Польша). С целью стимуляции ЛП трансэзофагеальный электрод вводился в пищевод, как правило, через нос в положении больного лежа на спине на глубину в среднем 35–45 см до появления максимального вольтажа предсердных потенциалов. Оптимальное позиционирование в пищеводе определялось также наименьшей силой тока, способной вызвать эффективную стимуляцию. Последнее определяется появлением неритмичности зубцов R, если исходно ТП было ритмизированным; удлинения/дестабилизации цикла ТП или кратковременного эпизода ФП, что соответствует критериям вхождения в цикл ТП [2, 5, 7, 20]. В качестве протокола стимуляции предсердий нами использовалась залповая частая стимуляция как наиболее эффективная, согласно литературным данным, при восстановлении СР в случае ТП. Данная стимуляция проводится в течение 5–10 с с частотой на 15–25% превышающей частоту волн FF', но не свыше 320 в мин из-за большой вероят-

ности трансформации ТП в устойчивую ФП, что в последнее время не рассматривается как положительный результат лечения [2, 7, 14]. При неэффективности стандартной ЧП-ЭКС нами внутривенно медленно вводился амиодарон в дозе 150 мг, и через 10–15 мин попытка восстановления СР по указанной методике повторялась.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с применением прикладных программ STATISTICA version 10.0 (StatSoft. Inc., США), MedCalc Software version 11.5.0 (2011) и Microsoft Office Excel 2010 для ОС Windows. Оценка распределения количественных показателей проводилась с помощью критериев Уилка–Шапиро ($n < 30$) и Колмогорова–Смирнова ($n \geq 30$). При нормальном распределении признака рассчитывались среднее значение (M) и стандартное отклонение ($\pm SD$). Непараметрические методы статистического анализа применяли при ненормальном распределении признака. В таком случае для количественных показателей рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й квартиль). Для сравнения 2 независимых групп по количественным показателям применялись непарный t -критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и U -критерий Манна–Уитни (при ненормальном распределении). Для сравнения качественных показателей использовались критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность Йетса и критерий Фишера. Также проводился корреляционный анализ с оценкой силы связи между показателями для параметрических и непараметрических критериев — критерии Пирсона (r) и Спирмена (R) соответственно. При значении $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

Анализ клинико-anamnestических данных обследованных пациентов показал достоверное преобладание лиц мужского пола (в 1,58 раза; $\chi^2 = 13,039$, $p < 0,001$), что соответствует литературным данным о более частом развитии ТП у мужчин (в 2–5 раз чаще, чем у женщин) [3]. Впервые выявленное ТП отмечалось у 46 больных (35,65%), а у остальных обследованных давность от первого пароксизма до настоящего эпизода

Таблица 1

Общая характеристика всех обследованных пациентов с типичным ТП

Показатель	Значение
Общее количество обследованных пациентов, n (%)	129 (100)
Средний возраст, годы	57,87 $\pm$ 7,43
Мужчины/женщины, n (%)	79 (61,24)/50 (38,76)
Впервые выявленное ТП, n (%)	46 (35,65)
Длительность анамнеза ТП, мес.	36,00 [12,00; 48,00]
Длительность эпизода ТП, сут	30,00 [12,00; 60,00]
Наличие в анамнезе ФП, n (%)	43 (33,33)

типичного ТП колебалась от 1 мес. до 10 лет (медиана составила 36 мес.). Текущий эпизод ТП длился в среднем 30 дней, варьируя от 2 ч до 1 года. У 15 (11,63%) больных давность пароксизма аритмии была не более 48 ч. У 1/3 пациентов в анамнезе имела место ФП, зарегистрированная на ЭКГ покоя или при суточном ЭКГ-мониторировании (табл. 1).

Детальная характеристика пациентов в различных группах консервативного купирования типичного ТП представлена в табл. 2.

Сравнительный анализ выявил сопоставимость групп по возрасту и полу, частоте впервые выявленного ТП, длительности существования данной аритмии, наличию ФП в анамнезе. Исключение составила длительность настоящего эпизода типичного ТП, статистически значимо большая в случае ЭИТ, в сравнении с группами МКВ ($p = 0,0009$) и ЧП-ЭКС ($p = 0,0001$) (см. табл. 2). Корреляционный анализ установил достоверную позитивную связь между анамнестической давностью типичного ТП и длительностью настоящего эпизода аритмии ($R = 0,51$ для группы МКВ и $R = 0,53$ для ЭИТ, $p < 0,05$ для обоих случаев). В первой группе также была выявлена прямая зависимость общей длительности существования ТП с частотой выявления ФП в анамнезе ($R = 0,51$, $p < 0,05$). Таким образом, чем дольше пациент страдал ТП, тем чаще выявлялась склонность к затягиванию текущего эпизода данной аритмии, а также с наибольшей вероятностью отмечалось сочетание с ФП.

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от вида консервативного купирования типичного ТП

Показатель	1-я группа (группа МКВ) ($n = 61$)	2-я группа (группа ЭИТ) ($n = 20$)	3 группа (группа ЧП-ЭКС) ($n = 48$)
Средний возраст, годы	57,00 $\pm$ 7,45	55,00 $\pm$ 6,81	55,35 $\pm$ 6,45
Мужчины/женщины, n (%)	40 (65,57)/21 (34,43)	13 (65,00)/7 (35,00)	32 (66,67)/16 (33,33)
Впервые выявленное ТП, человек (%)	18 (29,50)	6 (30,00)	22 (45,83)
Длительность анамнеза ТП, мес.	24,00 [9,00; 48,00]	43,43 $\pm$ 27,26	36,00 [12,00; 36,00]
Длительность эпизода ТП, сут	23,50 [7,00; 60,00]	86,32 $\pm$ 58,28	14,00 [8,00; 40,00]
Наличие в анамнезе ФП, n (%)	16 (26,67)	7 (36,84)	17 (35,42)

Таблица 3

Параметры ЭхоКГ обследованных пациентов в зависимости от вида консервативного купирования типичного ТП

Показатель	1-я группа (группа МКВ) (n = 61)	2-я группа (группа ЭИТ) (n = 20)	3-я группа (группа ЧП-ЭКС) (n = 48)
Ширина ПП, см	4,24 ± 0,39	4,45 ± 0,38	4,20 ± 0,35
Длина ПП, см	5,44 ± 0,42	5,58 ± 0,50	5,37 ± 0,63
Площадь ПП, см ²	23,08 ± 2,97	23,20 ± 2,77	22,89 ± 3,69
Ширина ЛП, см	4,28 ± 0,40	4,45 ± 0,35	4,22 ± 0,40
Длина ЛП, см	5,71 ± 0,33	5,75 [5,40; 6,00]	5,58 ± 0,69
Площадь ЛП, см ²	24,62 ± 3,10	25,00 ± 3,36	23,89 ± 5,01
КДР ЛЖ, см	5,25 ± 0,48	5,34 ± 0,51	5,23 ± 0,36
КСР ЛЖ, см	3,70 [3,40; 4,05]	3,97 ± 0,56	3,20 [3,20; 3,80]
ФВ, %	49,68 ± 6,60	49,00 [46,00; 50,00]	50,00 [47,00; 54,00]
ФС, %	25,13 ± 4,34	23,84 ± 4,40	25,35 ± 4,36

Примечание. КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка.

Анализ ЭхоКГ показал, что типичное ТП характеризуется развитием дилатации как правого, так и левого предсердий (у 114 (88,37%) и 107 (82,94%) больных соответственно), и сопровождается систолической дисфункцией ЛЖ у 104 (80,62%) обследованных. При сравнительном анализе эхокардиографических данных (табл. 3) в группе ЭИТ пациенты имели достоверно более выраженные структурные изменения камер сердца (ширина ПП ($p = 0,0161$) и ЛП ($p = 0,0274$), а также конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) ($p = 0,0027$), чем в случае ЧП-ЭКС, а также для МКВ (только для КСР ЛЖ ($p = 0,0081$)). Нарастание ширины обоих предсердий позитивно коррелировало с длительностью настоящего эпизода ТП и наличием ФП в анамнезе ($R = 0,30$, $p < 0,05$ для обоих случаев).

Сопутствующая патология пациентов с типичным ТП была представлена следующими заболеваниями: хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III функционального класса (ФК), артериальной гипертен-

зией (АГ), сахарным диабетом (СД) 2-го типа, избыточной массой тела (ИМТ), ожирением 1-й и 2-й степени, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стационарного течения, диффузно-узловым эутиреоидным зобом 1-й степени (по ВОЗ). При сравнительном анализе не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте сопутствующей патологии (табл. 4).

Корреляционный анализ подтвердил наличие положительной корреляционной зависимости между ФК ХСН и шириной ПП ($R = 0,38$, $p < 0,05$) и ЛП ($R = 0,50$, $p < 0,05$) во всех группах. Кроме того, ХСН статистически чаще наблюдалась у больных СД 2-го типа ($R = 0,35$, $p < 0,05$) и ожирением ($R = 0,29$, $p < 0,05$).

Выявление диффузно-узловых эутиреоидных зобов 1-й степени (по ВОЗ) у обследованных ассоциировалось с наличием ФП в анамнезе в 1-й и 3-й группах ($R_1 = 0,32$, $R_3 = 0,35$, $p < 0,05$), а также длительностью существования ТП в 3-й группе ($R = 0,39$, $p < 0,05$). Веро-

Таблица 4

Сопутствующая патология у обследованных больных в зависимости от вида консервативного купирования типичного ТП

Сопутствующие заболевания	1-я группа (группа МКВ) (n = 61)	2-я группа (группа ЭИТ) (n = 20)	3-я группа (группа ЧП-ЭКС) (n = 48)
ХСН:			
I ФК, n (%)	5 (8,20)	0	4 (8,34)
II ФК, n (%)	21 (34,43)	4 (19,05)	22 (45,83)
III ФК, n (%)	35 (57,38)	15 (71,43)	22 (45,83)
АГ, n (%)	51 (83,61)	15 (71,43)	38 (79,17)
СД 2-го типа, n (%)	10 (16,39)	4 (19,05)	10 (20,83)
ИМТ, n (%)	3 (4,92)	1 (4,76)	3 (6,25)
Ожирение:			
1-й степени, n (%)	8 (13,11)	3 (14,29)	13 (27,08)
2-й степени, n (%)	6 (9,84)	2 (9,52)	3 (6,25)
ХОБЛ, n (%)	9 (14,75)	2 (9,52)	9 (18,75)
Диффузно-узловый эутиреоидный зоб, n (%)	8 (13,11)	4 (19,05)	3 (6,25)

ятно, это связано с более частым и продолжительным использованием амиодарона с профилактической или лечебной целью у данных пациентов.

В группе МКВ СР удалось восстановить у 33 (54,10%) больных, у оставшихся 28 (45,90%) сохранялось ТП, что потребовало дополнительного проведения ЭКВ. При этом предикторами неудачи восстановления СР являлись длительность существования данного эпизода ТП ($R = 0,60$, $p < 0,05$) и увеличение ширины ПП и ЛП ($R = 0,49$ и $R = 0,41$ соответственно, $p < 0,05$).

ЭИТ оказалась эффективной у 20 (95,23%) пациентов, ТП сохранялось только у 1 (4,76%) пациента. Ургентных осложнений при выполнении данной процедуры не отмечалось, однако у 7 (35,00%) пациентов наблюдалась частая желудочковая экстрасистолия, которая купировалась на фоне проводимой профилактической антиаритмической терапии. Минимальная мощность эффективного разряда составила 100 Дж, максимальная — 300 Дж. При этом большая мощность разряда применялась у женщин ($R = 0,76$, $p < 0,05$).

В случае ЧП-ЭКС СР восстановился у 35 (72,92%) больных с типичным ТП, подключение амиодарона обеспечило кардиоверсию у оставшихся 11 (22,92%) человек, ТП сохранилось у 2 (4,17%) пациентов. Таким образом, общая эффективность ЧП-ЭКС по восстановлению СР достигла 46 (95,83%) человек. Каких-либо осложнений не наблюдалось.

Не выявлено статистически значимых различий в частоте достижения СР различных видов классического консервативного купирования типичного ТП. Добавление амиодарона в случае ЧП-ЭКС сопровождается достоверным повышением эффективности в сравнении с медикаментозной кардиоверсией ($p = 0,0380$).

Обсуждение

Полученные нами результаты соответствуют имеющимся на сегодняшний день данным о том, что ТП приводит к структурно-функциональным и электрофизиологическим изменениям не только предсердий, но и всех камер сердца. Все это в свою очередь способствует стабилизации и хронизации как самой аритмии, так и создает субстрат для последующего развития ФП и ХСН [5, 20].

С целью медикаментозного восстановления СР нами был выбран препарат III класса амиодарон, ранее продемонстрировавший среднюю эффективность в купировании типичного ТП (54,10%), снижавшуюся по мере увеличения времени существования данной аритмии. Сходная эффективность была показана ранее в других клинических исследованиях [9, 21]. Высокую купирующую способность демонстрирует ЭИТ, эффективность которой сохраняется даже при длительно персистирующем ТП. Но не следует забывать о потенциальных рисках данной процедуры, нарастающих с возрастом пациента [13].

Весьма перспективными выглядят полученные нами данные о повышении эффективности более без-

опасного метода купирования типичного ТП — путем комбинирования ЧП-ЭКС с парентеральным введением амиодарона. Прерывание волны *macro re-entry* при ЧП-ЭКС обусловлено способностью внешнего стимула проникать в цикл аритмии за счет наличия «окна возбудимости» — интервала времени, в течение которого конкретный участок волны циркуляции находится в состоянии покоя, выйдя из состояния рефрактерности. Ряд ученых отмечает возможность улучшения проникновения электроимпульса в цепь *re-entry* на фоне применения антиаритмиков I и III классов и, соответственно, повышения купирующей способности ЧП-ЭКС при ТП (до 92,86% в случае применения амиодарона) [15]. Нам удалось достичь сопоставимых результатов обоих методов ЭКВ в купировании типичного ТП.

Заключение

Достоверного различия в эффективности разных методов консервативного лечения трепетания предсердий не установлено.

Медикаментозная кардиоверсия оправдана при коротких сроках возникновения пароксизмального трепетания предсердий.

Наиболее перспективными в плане купирования типичного ТП являются методы ЭКВ, при этом безопасной и эффективной альтернативой ЭИТ может служить ЧП-ЭКС, усиленная однократным парентеральным введением амиодарона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cemin R., Manfrin M., Daves M., Rauhe W., Maggioni A.P. Ten years differences in recently onset atrial fibrillation and flutter incidence and management. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2014;82:153–9. DOI: 10.4081/monaldi. 2014. 56.
2. Zipes D.P., Jalife J., Stevenson W.G. *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside, 7th Edition.* Philadelphia: Elsevier. 2018.
3. Rahman F., Wang N., Yin X., Ellinor P.T., Lubitz S.A., LeLorier P.A. et al. Atrial flutter: clinical risk factors and adverse outcomes in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm.* 2016;13:233–40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.07.031.
4. Zipes D., Libby P., Bonow R., Mann D., Tomaselli G. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, 2-Volume Set 11th.* Philadelphia: Elsevier, 2019;2128.
5. Ардашев А.В. Трепетание предсердий: клиническая электрофизиология и катетерная абляция. М.: Медпрактика-М, 2012;232.
6. Manolis A.S. Contemporary diagnosis and management of atrial flutter: a continuum of atrial fibrillation and vice versa? *Cardiol. Rev.* 2017;25(6):289–97. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000162.
7. Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение: Руководство для врачей. 4-е изд., испр. и доп. СПб: Фолиант, 2014;719.
8. Josephson M.E. *Josephson's clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations.* 5th ed. Boston: Wolters Kluwer. 2016;890.
9. Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediat-

- ric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2019;1–65. DOI:10.1093/eurheartj/ehz467.
10. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьников М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ВНОА. 2017;702.
 11. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J. et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2016 Apr 5;133(14):471–505. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000310.
 12. Kirkland S., Stiell I., AlShawabkeh T., Campbell S., Dickinson G., Rowe B.H. The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review. *Acad. Emerg. Med.* 2014;21(7):717–26. <https://doi.org/10.1111/acem.12407>.
 13. Grönberg T., Nuotio I., Nikkinen M. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: The FinCV study. *Europace.* 2013 Oct; 15(10):1432–1435. <https://doi.org/10.1093/europace/eut106>.
 14. Сулимов В. А., Дубровский И. А., Канорский С. Г. и др. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. 2-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015;216.
 15. Олесин А.И., Смолин З.Ю., Коновалова О.А., Шабров А.В. Оценка эффективности чреспищеводной электрокардиостимуляции для купирования впервые выявленного трепетания предсердий I типа у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2009;81(9):37–41.
 16. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019 Jan 28. DOI: S1547-5271(19)30037-2. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
 17. Gula L.J., Redfearn D.P., Jenkyn K.B. et al. Elevated incidence of atrial fibrillation and stroke in patients with atrial flutter — a population-based study. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(6):774–783. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.06.005.
 18. Jin M.N., Song C., Kim T.H. et al. CHA₂DS₂-VASc score in the prediction of ischemic stroke in patients after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Yonsei Med. J.* 2018;59(2):236–42. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.2.236.
 19. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010.// *Resuscitation*, 81. 2010;1218–86.
 20. Stiles M. K., Wong C. X., John B. et al. Characterization of atrial remodeling studied remote from episodes of typical atrial flutter. *Am J. Cardiol.* 2010;106(4):528–534. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.069.
 21. Hamilton A., Clark D., Gray A. et al. The epidemiology and management of recent-onset atrial fibrillation and flutter presenting to the emergency department. *Eur. J. Emerg. Med.* 2015;22(3):155–61. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000198.
 5. Ardashev A.V. *Atrial flutter: clinical electrophysiology and catheter ablation.* Moscow: Medpraktika-M., 2012;232. (in Russian)
 6. Manolis A.S. Contemporary diagnosis and management of atrial flutter: a continuum of atrial fibrillation and vice versa? *Cardiol. Rev.* 2017;25(6):289–97. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000162.
 7. Kushakovskij M.S., Grishkin Yu.N. *Aritmii serdca. Rasstrojstva serdechnogo ritma i narusheniya provodimosti. Prichiny, mekhanizmy, elektrokardiograficheskaya i elektrofiziologicheskaya diagnostika, klinika, lechenie: Rukovodstvo dlya vrachej.* 4-e izd. ispr. i dop. SPb: Foliant. 2014;719. (in Russian)
 8. Josephson M.E. Josephson's clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations. 5th ed. Boston: Wolters Kluwer. 2016;890.
 9. Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2019;1–65. DOI:10.1093/eurheartj/ehz467.
 10. Revišvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkolnikova M.A., Sulimov V.A. et al. *Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices.* М.: VNOA.2017;702. (in Russian)
 11. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J. et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2016;133(14):471–505. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000310.
 12. Kirkland S., Stiell I., AlShawabkeh T., Campbell S., Dickinson G., Rowe B.H. The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review. *Acad. Emerg. Med.* 2014;21(7):717–26. <https://doi.org/10.1111/acem.12407>.
 13. Grönberg T., Nuotio I., Nikkinen M. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: The FinCV study. *Europace.* 2013; 15(10):1432–1435. <https://doi.org/10.1093/europace/eut106>.
 14. Sulimov V.A., Dubrovsky I.A., Kanorsky S.G. *Transesophageal electrical heart stimulation.* 2nd ed. М.: GEOTAR-Media. 2015;216. (in Russian)
 15. Olesin A.I., Smolin Z.Yu., Konovalova O.A., Shabrov A.V. Evaluation of the effectiveness of transesophageal electrocardiostimulation for the treatment of the first detected atrial flutter type I in patients with coronary heart disease. *Therapeutic Archive.* 2009;81(9):37–41. (in Russian).
 16. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019 Jan 28. DOI: S1547-5271(19)30037-2. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
 17. Gula L.J., Redfearn D.P., Jenkyn K.B. et al. Elevated incidence of atrial fibrillation and stroke in patients with atrial flutter — a population-based study. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(6):774–783. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.06.005.
 18. Jin M.N., Song C., Kim T.H. et al. CHA₂DS₂-VASc score in the prediction of ischemic stroke in patients after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Yonsei Med. J.* 2018;59(2):236–42. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.2.236.
 19. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010.// *Resuscitation*, 81. 2010;1218–1286.
 20. Stiles M. K., Wong C. X., John B. et al. Characterization of atrial remodeling studied remote from episodes of typical atrial flutter. *Am J. Cardiol.* 2010;106(4):528–534. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.069.
 21. Hamilton A., Clark D., Gray A. et al. The epidemiology and management of recent-onset atrial fibrillation and flutter presenting to the emergency department. *Eur. J. Emerg. Med.* 2015;22(3):155–161. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000198.

REFERENCES

Звездочетова Н.А.^{1,2}, Королева Л.Ю.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА БИОМАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ДО 12 МЕСЯЦЕВ

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603950, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

Высокочувствительные тесты для определения уровня сердечного тропонина в крови имеют ряд преимуществ и в настоящее время рекомендованы для использования в клинической практике. С целью своевременной диагностики и выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома принимаются попытки комплексного подхода с применением нескольких биологических маркеров. **Цель** — изучить прогностическую значимость определения высокочувствительного тропонина (high sensitive cardiac troponin — hs-cTnI) в комплексе с натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) в оценке исходов острого коронарного синдрома (ОКС). **Материал и методы.** В условиях ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» проведен анализ возможности использования комплекса биологических маркеров у пациентов с ОКС ($n = 120$), экстренно госпитализированных в отделение неотложной кардиологии (РЦ № 2). Группу сравнения составили пациенты с различными функциональными классами стабильной ИБС ($n = 37$), госпитализированные в кардиологическое отделение. Период наблюдения составил 42–72 мес. (с февраля 2014 по февраль 2020 г.). Пациентам проведено общеклиническое обследование, а также исследование уровня тропонина I (cTnI), hs-cTnI, NT-proBNP, выполнены электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), коронароангиография (КАГ). При помощи статистического анализа оценивали прогностическую ценность комплекса биологических маркеров при ОКС. Анализ полученного материала проводился с применением прикладных программ IBM SPSS Statistics for Mac, version 26.0 (IBM Corporation, www.ibm.com) (2019), Microsoft Office Excel for Mac (2016), Prism 8 for macOS, version 8.4.2 (464), April 7, 2020 (1994–2020 GraphPad Software, LLC). **Результаты.** Построена прогностическая модель ближайших исходов ОКС (госпитальных и до 12 мес.), которая включает концентрацию hs-cTnI (количественный показатель), значение NT-proBNP (качественный показатель), элевацию сегмента ST, многососудистое поражение, повышение уровня глюкозы. Значение интегрального показателя «PROGNOSIS FOR ACS+5» $\geq 0,5926$ ассоциируется с высоким риском развития неблагоприятного прогноза ОКС в течение 12 мес., а значение показателя меньше 0,5926 свидетельствует о низком риске развития неблагоприятного прогноза. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой значимости прогностической модели в оценке исходов ОКС в течение 12 мес.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; острый коронарный синдром; высокочувствительный тропонин (hs-cTn); натрийуретический пептид (NT-proBNP).

Для цитирования: Звездочетова Н.А., Королева Л.Ю. Прогностическое значение комплекса биомаркеров в оценке исходов острого коронарного синдрома до 12 месяцев. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):341–348.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-341-348>

Для корреспонденции: Звездочетова Наталья Анатольевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика Нижегородской государственной медицинской академии, заведующая кардиологическим отделением Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко; e-mail: natzvezdochetova@yandex.ru

Zvezdochetova N.A.^{1,2}, Koroleva L.Yu.¹

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE BIOMARKER COMPLEX IN ASSESSING THE OUTCOMES OF ACUTE CORONARY SYNDROME UP TO 12 MONTHS

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 603126, Nizhny Novgorod, Russia

Introduction. Highly sensitive tests to determine the level of cardiac troponin in the blood are currently recommended and have a number of advantages. For the purpose of timely diagnosis and identification of patients with a high risk of adverse outcomes of acute coronary syndrome, attempts are made to take a comprehensive approach using several biological markers. **The purpose of the study.** To study the prognostic significance of the determination of highly sensitive troponin (highly sensitive cardiac troponin — hs-cTn) in the complex with natriuretic peptide (NT-proBNP) in assessing the outcomes of acute coronary syndrome (ACS). **Material and methods.** The analysis of the possibility of using a complex of biological markers in patients with ACS ($n = 120$), urgently hospitalized in the State Budgetary Institution of Health Nizhny Novgorod region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. Comparison Group for Existing Patients IHD ($n = 37$), hospitalized in the cardiology department of the State Budgetary Institution of Health Nizhny Novgorod region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko». Observation period showed 42–72 months (from February 2014 to August 2016). Patients underwent a general clinical examination, determination of the level of troponin I (cTnI), hs-cTnI, NT-proBNP, electrocardiogram (ECG), echocardiography, coronary angiography. Using statistical analysis, the prognostic value of the complex of biological markers in ACS was evaluated. The analysis of the obtained material was carried out using the application programs IBM SPSS Statistics for Mac, version 26.0 (IBM Corporation, www.ibm.com) (2019), Microsoft Office Excel for Mac (2016), Prism 8 for macOS, version 8.4.2 (464), April 7, 2020 (1994–2020 GraphPad Software, LLC). **Results.** A prognostic model of the immediate outcomes of ACS (hospital and up to 12 months) was constructed, which includes the concentration of hs-cTnI (quantitative), the value of NT-proBNP (qualitative), ST segment elevation, and multi-vessel lesion, hyperglycemia. It is shown that the value of the integral index «PROGNOSIS FOR ACS+5» ≥ 0.5926 is associated with a high risk of poor prognosis in ACS for 12 months, and the index value < 0.5926 indicates a low risk of an adverse forecast. **Conclusion.** The results of the study indicate the high importance of the prognostic model in assessing the outcomes of acute coronary syndrome (ACS) for 12 months.

Key words: *myocardial infarction; acute coronary syndrome; high-sensitive troponin hs-cTn; natriuretic peptide (NT-proBNP).*

For citation: Zvezdochetova N.A., Koroleva L.Yu. The prognostic value of the biomarker complex in assessing the outcomes of acute coronary syndrome up to 12 months. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):341–348.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-341-348>

For correspondence: Natalya A. Zvezdochetova — graduate student of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice name after V.G. Vogralika; State Budgetary Institution of Health Nizhny Novgorod region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko», Head of the Cardiology Department, e-mail: natzvezdochetova@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Zvezdochetova N.A., ORCID: 0000-0003-1765-5364

Koroleva L.Yu., ORCID: 0000-0001-7843-6128

Received 02.04.20

По данным мировой статистики сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. В России коэффициент смертности от болезней системы кровообращения (стандартизованный с устранением влияния возрастной структуры населения) составляет 270 на 100 000 человек населения, из них 140,4 на 100 000 человек населения приходится на смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). В США данный коэффициент составляет 133,5 на 100 000 человек населения, из них 79,2 приходится на смертность от ИБС, в Японии — 72,8 на 100 000 человек населения, из них 31,5 на 100 000 человек населения приходится на смертность от ИБС. В странах Европы показатель смертности от болезней системы кровообращения варьирует от 70,6 (Франция), из них 31,0 на 100 000 населения приходится на ИБС, до 393,6 (Румыния), из них 179,4 на 100 000 населения приходится на ИБС [1, 2].

В связи с этим для снижения уровня коэффициентов заболеваемости, смертности от ИБС, инвалидизации населения важны меры профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также своевременная диагностика и оценка сердечно-сосудистого риска возможных осложнений и летального исхода [3].

С появлением более чувствительных кардиальных биомаркеров Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) совместно с Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology) пересмотрели клинические и лабораторные критерии инфаркта миокарда (ИМ) и указали на повреждение миокарда в условиях острой ишемии миокарда, выявляемое при помощи изменений биомаркеров [4].

Сердечные тропонины I и T (сTnI и сTnT) являются основными биомаркерами, рекомендованными в диагностике ОКС [5–8]. Согласно рекомендациям ведущих кардиологических сообществ, при подозрении на ОКС предпочтительными являются высокочувствительные тропониновые тесты [4, 5, 9–11].

Высокочувствительные кардиальные тропонины (высокочувствительный кардиальный тропонин — high-sensitive cardiac troponin, hs-cTn) показали свою

диагностическую и прогностическую ценность в многочисленных крупных многоцентровых исследованиях [4, 5].

Высокая чувствительность и диагностическая точность hs-cTn для постановки диагноза острого инфаркта миокарда (ОИМ) позволяют сократить временной интервал вторичной оценки hs-cTn. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (2015), рекомендуется использовать утвержденные короткие алгоритмы 0/3 ч, при использовании высокочувствительных тропониновых тестов возможно сокращение сроков до 0/1 ч [10].

Для прогнозирования исходов ОКС созданы различные прогностические модели. Свою эффективность показали шкалы TIMI, GRACE, PURSUIT, РЕКОРД и др. [12–16].

С 1980-х годов проводятся исследования роли натрийуретических пептидов в патогенезе ССЗ. К настоящему времени накоплен опыт использования NT-proBNP в диагностике и определении прогноза при хронической сердечной недостаточности [17]. Однако исследования, касающиеся необходимости определения NT-proBNP при ОКС, обсуждаются. Рекомендации ACC/AHA (2014), ESC (2015) по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST указывают, что определение NT-proBNP должно использоваться для оценки риска у пациентов с ОКС [9, 10].

Ученые предполагают, что использование комплексного подхода в стратификации риска у пациентов с ОКС улучшит прогнозирование исходов [18]. Так, в исследовании Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide — LAMP показана прогностическая ценность NT-proBNP в сравнении с копептином [19]. Dong и соавт. оценивали активность рокиназы в комплексе с NT-proBNP [20]. D. Lindholm и соавт. [21] сделали вывод, что NT-proBNP и фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) улучшают прогнозирование исходов у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. В исследовании OASIS (2016) NT-proBNP и HbA1C улучшили прогнозирование у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) [22]. P.A. Kavsak и соавт. [23] оценивали возможность использования

hs-cTn, уровня глюкозы и расчетной СКФ для выявления 30-дневного риска развития ИМ или смертельного исхода.

Остается ряд вопросов, касающихся интерпретации результатов NT-proBNP при ОКС: отсутствуют данные о краткосрочных изменениях концентрации, оптимальных временных точках для отбора проб, возможных возрастных и гендерных различиях уровней данного маркера.

Учитывая вышеизложенное, была запланирована настоящая работа. Цель — изучить прогностическую значимость определения высокочувствительного тропонина (hs-cTn) в комплексе с натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) в оценке исходов острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы

Научное исследование проводилось на базе кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко») и кардиологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». В основную группу проспективного исследования включили 120 пациентов с ОКС, зарегистрированным в период с февраля 2014 г. по август 2016 г. (83 пациента с острым инфарктом миокарда и 37 пациентов с нестабильной стенокардией). Исходную проспективную группу сравнения составили 37 пациентов с ИБС с различными функциональными классами (ФК) стабильной стенокардии. Данная группа сформирована в период с июня 2015 г. по июнь 2016 г.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 28.04.2020). Всеми участниками исследования подписано письменное информированное согласие.

Согласно протоколу в исследовании принимали участие пациенты обоих полов в возрасте старше 18 лет при наличии информированного согласия. **Критериями включения** пациентов в основную группу являлись установленный диагноз ИМ/НС с учетом клинических, электрокардиографических (ЭКГ) и лабораторных критериев [4, 5, 9, 10, 24]; для пациентов группы сравнения: установленный диагноз стабильной ИБС (с различными ФК) на основании клинических критериев и отсутствия острых ишемических изменений по данным ЭКГ [25]; проведение коронароангиографии (КАГ).

Критериями исключения пациентов во всех группах являлись возраст моложе 18 лет; отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследо-

вании; невозможность проведения КАГ и чрескожного вмешательства (ЧКВ) или отказ от них; отказ пациента от последующего приема двойной дезагрегантной терапии по любым причинам; возраст более 90 лет (долгожители); острое желудочно-кишечное кровотечение; ДВС-синдром; острые инфекционные заболевания, сепсис; системные аутоиммунные заболевания; психические заболевания; выраженные нарушения функции органов дыхания, хроническая печеночная недостаточность, терминальная почечная недостаточность; онкологические заболевания, диагностированные в период госпитализации.

С учетом вышеуказанных критериев из исследования было исключено 19 человек. Наблюдение за пациентами фактически продолжалось в течение 42–72 мес. Контрольные точки — 6, 12, 24 мес. и более. Проводилось телефонное анкетирование, визиты в клинику осуществлялись в связи с повторными ишемическими эпизодами с выполнением КАГ и в ряде случаев — в связи с повторной реваскуляризацией коронарных артерий. Анализировалась частота развития ишемических событий, случаев повторной реваскуляризации, смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин в течение госпитализации, до 12 мес., в период 12–24 мес. и более 24 мес.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, расчет индекса массы тела (ИМТ). Выполнялись исследования биомаркеров некроза миокарда (тропонина I — cTnI, *высокочувствительного тропонина I* — hs-cTnI), *натрийуретического пептида* (NT-proBNP); липидного профиля: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); исследование биохимических маркеров (глюкоза, креатинин).

Исследование уровня тропонина I выполняли с помощью диагностического набора для определения тропонина I RAMP на экспресс-анализаторе «Ramp Clinical Reader» (Канада, 2013). Исследование уровня высокочувствительного тропонина I и натрийуретического пептида выполняли с помощью анализатора иммунохемилюминесцентного PATHFAST компании LSI Medience Corporation (Япония, 2015). Учитывались результаты ЭКГ, Эхо-КГ, суточного мониторирования ЭКГ, КАГ. Регистрация ЭКГ проводилась на аппаратах «Электрокардиограф MAC 500» (GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Германия, 2015), электрокардиограф многоканальный с автоматическим режимом переносной ЭК12Т модели «E-104» (Россия, 2015), «Cardiofax electrocardiograph ECG 8820K» (Япония, 1995). Эхо-КГ выполнялась на ультразвуковых системах Vivid Q (GE Medical Systems, США, 2012), «Philips iE 33» (Нидерланды, 2014). КАГ выполнялась с помощью ангиографического комплекса «Siemens Artis Zee biplane» (Германия, 2013).

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	НС ($n = 37$)	ОИМ ($n = 83$)	Контрольная группа ($n = 37$)	p
Средний возраст мужчин, Ме [P25; P75], годы	61,0 [55,0; 67,0]	58,5 [55,0; 67,8]	63,5 [56,8; 68,3]	0,22
Средний возраст женщин, Ме [P25; P75], годы	70,5 [57,25; 77,0]	70,0 [64,0; 75,0]	71,0 [63,0; 75,0]	0,95
Пол (мужчины/женщины), n ($p \pm \sigma\%$)	25/12 (68 $\pm$ 8/32 $\pm$ 8)	52/31 (63 $\pm$ 5/37 $\pm$ 5)	22/15 (60 $\pm$ 8/41 $\pm$ 8)	0,77
АГ в анамнезе, n ($p \pm \sigma\%$)	34 (92 $\pm$ 5)	78 (94 $\pm$ 3)	36 (97 $\pm$ 3)	—
СД 2-го типа, n ($p \pm \sigma\%$)	15 (41 $\pm$ 8)	25 (30 $\pm$ 5)	12 (32 $\pm$ 8)	0,53
Дислипидемия, n ($p \pm \sigma\%$)	28 (76 $\pm$ 7)	56 (67 $\pm$ 5)	25 (68 $\pm$ 8)	0,64
Постинфарктный кардиосклероз	14 (38 $\pm$ 8)	26 (31 $\pm$ 5)	21 (57 $\pm$ 8)	0,03
ОИМ с зубцом Q	—	47 (57 $\pm$ 5)	—	—
ОИМ без зубца Q	—	36 (43 $\pm$ 5)	—	—
Тяжесть ХСН по классификации Killip				
I, n ($p \pm \sigma\%$)		67 (81 $\pm$ 4)		—
II, n ($p \pm \sigma\%$)	—	6 (7 $\pm$ 3)	—	
III, n ($p \pm \sigma\%$)		2 (2 $\pm$ 2)		
IV, n ($p \pm \sigma\%$)		8 (10 $\pm$ 3)		

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и (процентных долей и стандартного отклонения процентных долей в виде $p \pm \sigma\%$) или в виде медианы (Ме) и квартилей (P25; P75), где P25 и P75 — нижний и верхний квартили. Сокращения: АГ — артериальная гипертензия; НС — нестабильная стенокардия; ОИМ — острый инфаркт миокарда; СД 2-го типа — сахарный диабет 2-го типа; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Риск летального исхода в группе ОИМ оценивался с применением шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Risk Score 1.0 [26–28]. В контрольной группе использовалась российская шкала оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000) для более точной оценки тяжести клинических проявлений болезни [29]. Все пациенты получали лечение согласно действующим стандартам^{1–4}.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением прикладных программ IBM SPSS Statistics for Mac, version 26.0 (IBM Corporation, www.ibm.com) (2019), Microsoft Office Excel for Mac (2016), Prism 8 for macOS, version 8.4.2 (464), April 7, 2020 (1994–2020 GraphPad Software, LLC). Характер распределения величин оценивался при помощи критериев Шапиро–Уилка. Значение $p > 0,05$ соответствовало нормальному характеру распределения. При нормальном распределении признака проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений ($\pm SD$). Непараметрические

методы статистического анализа применялись при ненормальном распределении признака, для количественных показателей рассчитывались медиана (Ме) и интерквартильный размах (25-й квартиль; 75-й квартиль). Для сравнения несвязанных групп при отсутствии признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовался критерий Краскела–Уоллиса. Независимость выборок оценивали с помощью таблиц сопряженности, частотного критерия Пирсона (χ^2) и двустороннего критерия Фишера. Итоговый отчет по логистическому регрессионному анализу включил следующие данные: общее количество наблюдений, регрессионный коэффициент, p -значение, отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ), который соответствовал каждой предикторной переменной, и стандартная ошибка (σ), связанная с ним. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) проводился для определения характеристик полученной математической модели (с построением ROC-кривой (ROC-curve) и указанием площади под кривой AUC (Area Under the Curve)) [30].

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с ОИМ, НС и контрольной группы представлена в табл. 1. Во всех группах преобладали лица пожилого возраста ($p > 0,05$, 60–74 лет по классификации ВОЗ, 2012); гендерный состав не отличался, во всех группах преобладали мужчины ($p > 0,05$).

В группах пациентов с ОИМ и НС среди факторов сердечно-сосудистого риска преобладали АГ — 92 $\pm$ 5% в группе НС, 94 $\pm$ 3% в группе ОИМ; дислипидемия — 76 $\pm$ 7% в группе НС, 67 $\pm$ 5% в группе ОИМ ($p > 0,05$); СД 2-го типа — 41 $\pm$ 8% в группе

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.07.2015 № 404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)».

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.07.2015 № 405ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)».

³ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 20.04.2007 № 288 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со стабильной стенокардией».

⁴ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 05.07.2016 № 460н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при сердечной недостаточности».

НС, $30 \pm 5\%$ в группе ОИМ ($p > 0,05$). Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) в анамнезе зарегистрирован у $38 \pm 8\%$ пациентов в группе с НС и $31 \pm 5\%$ пациентов в группе ОИМ ($p = 0,03$). В группе ОИМ преобладали пациенты с ИМ с зубцом Q по данным ЭКГ ($57 \pm 5\%$), у $43 \pm 5\%$ пациентов зарегистрирован ИМ без зубца Q по данным ЭКГ. В группе ОИМ тяжесть острой сердечной недостаточности по классификации Killip (1967) распределялась следующим образом: I ФК — $81 \pm 4\%$, IV ФК наблюдался у $10 \pm 3\%$ пациентов, в меньшей степени II ФК — $7 \pm 3\%$ пациентов и III ФК — $2 \pm 2\%$ пациентов [29].

В контрольной группе пациентов факторы риска преобладали в той же последовательности, что и в основной группе (АГ — в $97 \pm 3\%$, дислипидемия — в $68 \pm 8\%$, СД 2-го типа — в $32 \pm 8\%$ случаев); диагноз ПИКС в анамнезе зарегистрирован у $57 \pm 8\%$ пациентов.

Согласно рекомендациям АСС/АНА (2005) проводилась ангиографическая классификация стенозов [31]. Ангиографическая характеристика больных основной и контрольной групп представлена в табл. 2.

По характеру поражения коронарного русла группы не отличались ($p > 0,05$). В период госпитализации не проводилось стентирование пациентов из группы сравнения. В группе НС стентирование проведено 17 пациентам ($46 \pm 8\%$), в группе ОИМ — 62 пациентам ($75 \pm 5\%$), $p = 0,003$.

В последующем был проведен корреляционный анализ с целью выявления значимых корреляционных связей между различными факторами и развитием неблагоприятного прогноза до 12 месяцев, наиболее значимые из них представлены в табл. 3.

С учетом вышеуказанных факторов была построена прогностическая модель логистической регрессии, в анализ вошло 35 пациентов. Параметры данной модели представлены в табл. 4.

Прогностическая точность модели составила 77,1%, прогностическая мощность — 80,0%. Чувствительность модели составила 38%, специфичность — 93%, отрицательная прогностическая ценность 83%, положительная прогностическая ценность 60%. Результаты ROC-анализа показали, что в нашей выборке

Таблица 2

Сравнительная ангиографическая характеристика пациентов

Параметры коронароангиографии	Группа с НС ($n = 37$)	Группа с ОИМ ($n = 83$)	Контрольная группа ($n = 37$)	p
Многососудистое поражение, n ($p \pm \sigma\%$)	9 (24 ± 7)	28 (34 ± 8)	9 (24 ± 7)	0,43
Хроническая окклюзия, n ($p \pm \sigma\%$)	8 (22 ± 7)	19 (23 ± 5)	13 (35 ± 8)	0,30
ЧКВ в стационаре, n ($p \pm \sigma\%$)	17 (46 ± 8)	62 (75 ± 5)	0	0,003
ЧКВ первичное/отсроченное, n ($p \pm \sigma\%$)	15 (88 ± 5)/2 (12 ± 5)	52 (84 ± 4)/10 (16 ± 4)	—	

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и процентных долей со стандартным отклонением процентных долей ($p \pm \sigma\%$). НС — нестабильная стенокардия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

Таблица 3

Корреляционные взаимодействия между независимыми предикторами и развитием неблагоприятного прогноза ОКС в течение 12 мес. от начала ОКС

Факторы	Хи-квадрат независимости Пирсона	Критерий Фишера	ϕ -коэффициент	V Крамера
Общий холестерин	0,004	0,008	0,3	0,3
ЛПНП	0,009	0,009	0,25	0,25
Подъем сегмента ST	0,034	0,045	0,2	0,2
ЧКВ в период госпитализации	0,489	0,646	0,07	0,07
Многососудистое поражение	0,003	0,004	0,278	0,278
Глюкоза	0,272	0,283	0,104	0,104

Таблица 4

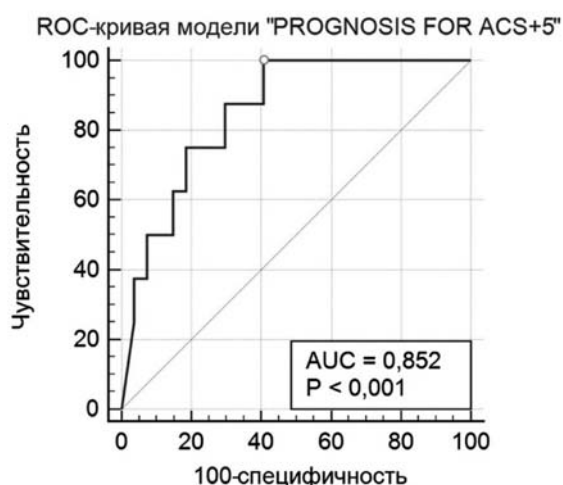
Параметры модели логистической регрессии для прогнозирования исходов в течение 12 мес. от начала ОКС ($n = 35$)

Переменная	Регрессионный коэффициент	Стандарт. ошибка (σ)	p	ОШ	Wald	95% ДИ
hs-cTn I	0,109	0,050	0,031	1,115	4,669	1,010–1,231
NT-proBNP	3,080	2,046	0,132	21,749	2,265	0,394–1200,193
Элевация сегмента ST	–1,521	1,228	0,216	0,219	1,533	0,020–2,428
Многососудистое поражение	–3,727	2,055	0,070	0,024	3,289	0–1,351
Глюкоза	0,549	1,188	0,644	1,732	0,214	0,169–17,790
Константа	–0,619	1,130	0,584	0,538	0,300	

интегральный показатель данной модели выступает в качестве значимого предиктора развития неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС как в госпитальном периоде, так и в течение 12 мес. (AUC-0,852; 95% ДИ 0,721–0,983, $p < 0,0001$).

ROC-кривая модели с предикторными переменными (hs-cTnI количественный, NT-proBNP качественный, элевация сегмента ST, многососудистое поражение, гипергликемия) для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС в течение 12 мес.

На основании данных, указанных в табл. 4, принято решение построить уравнение логистической регрессии, позволяющее прогнозировать риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС в течение 12 мес.,



где:

- (неблагоприятный исход)/(благоприятный исход) — натуральный логарифм отношения вероятности неблагоприятного исхода к благоприятному исходу;
- переменная X1 — концентрация hs-cTnI (нг/мл);
- переменная X2 — уровень NT-proBNP (X2 = 1, если NT-proBNP повышен);
- X2 = 0, если NT-proBNP не повышен с учетом возрастных референсных интервалов (выше 125 пг/мл — у пациентов до 75 лет, выше 450 пг/мл — у пациентов старше 75 лет);
- переменная X3 — элевация сегмента ST по данным ЭКГ — в двух смежных отведениях $\geq 2,5$ мм у мужчин < 40 лет, ≥ 2 мм у мужчин ≥ 40 лет либо $\geq 1,5$ мм у женщин в отведениях V2-V3 и/или ≥ 1 мм в других отведениях при отсутствии гипертрофии ЛЖ или блокады левой ножки пучка Гиса (X4 = 1, если элевация сегмента ST присутствует, X4 = 0, если элевация сегмента ST отсутствует);
- переменная X4 — многососудистое поражение коронарных артерий (более 2) по данным коронароангиографии (X5 = 1, если многососудистое поражение присутствует, X5 = 0, если многососудистое поражение отсутствует);

- переменная X5 — гипергликемия (повышение уровня глюкозы $> 6,1$ ммоль/л (X3 = 1, если гипергликемия присутствует, X2 = 0, если гипергликемия отсутствует). Полученному интегральному показателю присвоено имя «PROGNOSIS FOR ACS+5».

При значении интегрального показателя «PROGNOSIS FOR ACS+5» $\geq 0,5926$ риск развития неблагоприятного прогноза в течение 12 мес. у пациентов с ОКС увеличивается и расценивается как высокий, а значение показателя $< 0,5926$ свидетельствует о низком риске развития неблагоприятного прогноза.

Модель «PROGNOSIS FOR ACS+5» была протестирована в период с мая по июнь 2020 г. у пациентов ($n = 60$), госпитализированных с марта по апрель 2019 г. Ретроспективно у 29 пациентов прогноз был неблагоприятный, из них у 26 неблагоприятный прогноз в течение 12 мес. был подтвержден.

На заключительном этапе проведено сравнение параметров полученной модели «PROGNOSIS FOR ACS+5» с известными прогностическими моделями. У пациентов с ОКС при прогнозировании неблагоприятных исходов в течение 12 мес. в нашей выборке незначимыми были интегральные показатели следующих моделей: GRACE (AUC — 0,648; 95% ДИ 0,511–0,786, $p = 0,03$); PEKOPD (AUC — 0,651; 95% ДИ 0,531–0,772, $p = 0,014$); FRISC (AUC — 0,654; 95% ДИ 0,493–0,814, $p = 0,08$); PERSUIT (AUC — 0,666; 95% ДИ 0,562–0,770, $p = 0,002$).

Интегральный показатель модели CADILLAC показал свою значимость при прогнозировании неблагоприятных исходов ОКС в течение 12 мес. (AUC — 0,837; 95% ДИ 0,711–0,963, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует положительные результаты и перспективы использования комплексного мультимаркерного подхода в прогнозировании исходов ОКС для персонального подхода в ведении пациентов высокого риска. Расширение использования комплекса биомаркеров в клинической практике является актуальными в настоящее время. Полученные результаты требуют валидации на других независимых когортах пациентов с ОКС.

Заключение

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод о необходимости дальнейшего научного поиска в отношении оптимальных временных интервалов наибольшей активности комплекса маркеров, их гендерных и возрастных взаимодействий для оптимальной риск-стратификации пациентов с ОКС. Модель включает 5 независимых предикторов: 1) концентрацию hs-cTnI (нг/мл); 2) уровень NT-proBNP (повышен/не повышен); 3) элевацию сегмента ST по данным ЭКГ; 4) многососудистое поражение коронарных артерий (более 2); 5) гипергликемию (более 6,1 ммоль/л).

В нашей выборке предсказательная ценность модели «PROGNOSIS FOR ACS+5» была выше по сравнению с моделями GRACE, РЕКОРД, FRISC, PERSUIT и CADILLAC. Использование комплекса биомаркеров может быть полезным в развитии стратегии персонального подхода в медицине.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малков П.В., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С. и др. *Российский статистический ежегодник. Крат. стат. сб. Росстат.* М., 2019; 549 с. Doi: <https://gks.ru/storage/mediabank/rus19.pdf>
2. Theo V. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100): 1211–59. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. и др. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал.* 2017;6(146):7–85.
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. и др. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(3):107–38. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
5. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. и др. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2013;2(100), прил. 1:1–16.
6. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012;(33):2252–7.
7. Rittoo D., Jones A., Lecky B., Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;(63):2411–20. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.027.
8. Goodman S.G., Steg P.G., Eagle K.A. et al. GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 2006;151:654–60. Doi: 10.1016/j.ahj.2005.05.014.
9. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;130:344–426. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
10. Roffi M., Patrono C., Collet J.-P. et al. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(3):9–63.
11. Wu A.H.B., Christenson R.H., Greene D.N. et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry.* 2018;64(4):645–55. Doi: 10.1373/clinchem.2017.277186.
12. Kavsak P.A., Neumann J.T., Cullen L., Than M., Shortt C., Greenslade J.H. et al. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ.* 2018;190(33):974–84. Doi: 10.1503/cmaj.180144.
13. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031–7. Doi: 10.1161/01.CIR.102.17.2031.
14. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(19):2345–53. Doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
15. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-segment Elevation. Results From an International Trial of 9461 Patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101(22):2557–67. Doi: 10.1161/01.CIR.101.22.2557.
16. Эрлих А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД). *Кардиология.* 2010;50(10):11–6.
17. Gaggin H.K., Januzzi J.L. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin. Lab. Med.* 2014;34(1):43–58. Doi: 10.1016/j.cl.2013.11.007.
18. Хафизов Р.Р., Загидуллин Б.И., Загидуллин Н.Ш. и др. «Новые» биомаркеры при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Практическая медицина.* 2014;6(82):48–52.
19. Khan S.Q., Dhillon O., Kelly D. et al. Plasma N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Long-Term Survival After Acute Myocardial Infarction: Comparison With Plasma Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide. *JACC.* 2008;51(19):1857–64. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.041.
20. Dong M.A., Liao J.K., Yan B. et al. A combination of increased Rho kinase activity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts worse cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(6):2813–9. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.07.007.
21. Lindholm D., James S.K., Bertilsson M. et al. Biomarkers and Coronary Lesions Predict Outcomes after Revascularization in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin. Chem.* 2017;63(2):573–84. Doi: 10.1373/clinchem.2016.261271.
22. Shamir R.M., Eikelbpm J.W., Rao-Melacini P. et al. A Risk Assessment Tool Incorporating New Biomarkers for Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndromes: The Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS) Risk Score Canadian Journal of Cardiology. *Can. J. Card.* 2016;32(11):1332–9. Doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.029.
23. Kavsak P.A., Neumann J.T., Cullen L. et al. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ.* 2018;190(33):974–84. Doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180144>.
24. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(5):103–58. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
25. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2014;7(111):7–79.
26. The Center for Outcomes Research (COR). Risk Assessment Models. University of Massachusetts Medical School. [сайт: https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx].
27. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(19):2345–53. Doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345>.
28. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;(333):1091. Doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
29. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8–158. Doi: 10.18087/cardio.2475.
30. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов.* пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: *Практическая медицина*, 2016; 480 с. ISBN 978-1-930513-69-3.
31. Smith S.C., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI

Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(1):1–121. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.001

REFERENCES

- Malkov P.V., Baranov E.F., Bezborodova T.S. et al. Russian Statistical Yearbook. *Krat. stat. Sat / Rosstat.* M., 2019; 549. (in Russian). Doi: <https://gks.ru/storage/mediabank/rus19.pdf>.
- Theo V. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211–59. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016;37(29):2315–81. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019; 40(3): 237–269. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):–67. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
- Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012;(33):2252–7.
- Rittoo D., Jones A., Lecky B., Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;(63):2411–20. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.027.
- Goodman S.G., Steg P.G., Eagle K.A. et al. GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 2006;151:654–60. Doi: 10.1016/j.ahj.2005.05.014.
- Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;130:344–426. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P. 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. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Wu A.H.B., Christenson R.H., Greene D.N. et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry.* 2018;64(4):645–55. Doi: 10.1373/clinchem.2017.277186.
- Kavsak P.A., Neumann J.T., Cullen L. et al. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ.* 2018;190(33): 74–84. Doi: 10.1503/cmaj.180144.
- Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031–7. Doi: 10.1161/01.CIR.102.17.2031.
- Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345–53. Doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345>.
- Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-segment Elevation. Results From an International Trial of 9461 Patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101(22):2557–67. Doi: 10.1161/01.CIR.101.22.2557.
- Erlich A.D. Scale for early assessment of the risk of death and the development of myocardial infarction during a hospital stay in patients with acute coronary syndromes (based on RECORD registration data). *Cardiology.* 2010;50(10):11–6. (in Russian)
- Gaggin H.K., Januzzi J.L. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin. Lab. Med.* 2014;34(1):43–58. Doi: 10.1016/j.cll.2013.11.007.
- Khafizov R.R., Zagidullin B.I., Zagidullin N.Sh. et al. «New» biomarkers for myocardial infarction with ST segment elevation. *Practical medicine.* 2014;6(82):48–52. (in Russian)
- Khan S.Q., Dhillon O., Kelly D. et al. Plasma N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Long-Term Survival After Acute Myocardial Infarction: Comparison With Plasma Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide. *JACC.* 2008;51(19):1857–64. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.041.
- Dong M.A., Liao J.K., Yan B. et al. A combination of increased Rho kinase activity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts worse cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(6):2813–9. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.07.007.
- Lindholm D., James S.K., Bertilsson M. et al. Biomarkers and Coronary Lesions Predict Outcomes after Revascularization in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin. Chem.* 2017;63(2):573–84. Doi: 10.1373/clinchem.2016.261271.
- Shamir R.M., Eikelbpm J.W., Rao-Melacini P. et al. A Risk Assessment Tool Incorporating New Biomarkers for Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndromes: The Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS) Risk Score Canadian Journal of Cardiology. *Can. J. Card.* 2016;32(11):1332–9. Doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.029.
- Kavsak P.A., Neumann J.T., Cullen L. et al. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ.* 2018;190(33):974–84. Doi: 10.1503/cmaj.180144.
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 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). *Eur. Heart J.* 2017;39(2):119–77. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013;34(38):2949–3003. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv296.
- The Center for Outcomes Research (COR): [https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx]. Risk Assessment Models. University of Massachusetts Medical School.
- Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(19):2345–53. Doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
- Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;(333)1091. Doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations OSSN-RKO-RNMOT. Heart failure: chronic heart failure (CHF) and acute heart failure (AHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology.* 2018;58(6S):8–158. Doi: 10.18087/cardio.2475.
- Lang T. A., Sesik M. *How to describe statistics in medicine: The management for authors, editors and reviewers.* The translation for English by Leonov V.P. Moscow: Practical medicine. 2016.. ISBN 978-1-930513-69-3.
- Smith S.C., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(1):1–121. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.001.

Ситко И.Г.¹, Базанов И.С.¹, Молохоев Е.Б.², Руденко Б.А.³, Локишина М.В.⁴,
Закарян Н.В.², Ардашев В.Н.²

ОСЛОЖНЕНИЯ В МЕСТЕ ДОСТУПА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ: СРАВНЕНИЕ МАНУАЛЬНОЙ КОМПРЕССИИ И КЛИППИРУЮЩИХ ЗАКРЫВАЮЩИХ УСТРОЙСТВ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского», 124489, Москва, Зеленоград, Россия

²ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, 124489, Москва, Зеленоград, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Минздрава России, 101000, Москва, Россия

⁴ФГБУ «Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны
Российской Федерации, 143420, Красногорск, Россия

Сосудистые закрывающие устройства (СЗУ) более 20 лет используются в качестве альтернативы мануальной компрессии для достижения гемостаза. Несмотря на то что клиническая эффективность и безопасность СЗУ клиппирующего типа нашли свое подтверждение в ряде исследований, их использование остается спорным из-за формирования осложнений в месте доступа при использовании этих устройств. Цель данного исследования — сравнение частоты формирования регионарных сосудистых осложнений (РСО), факторов риска возникновения этих осложнений, времени гемостаза, длительности иммобилизации, периода нахождения в стационаре и уровня комфорта пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с традиционным мануальным гемостазом и при использовании СЗУ. Для ретроспективного анализа были отобраны истории болезни 246 взрослых пациентов, которым в ГКБ им. М.П. Кончаловского г. Москвы и ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины», ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ произведены ЧКВ. Основную группу, где гемостаз после ЧКВ достигался с помощью клиппирующего устройства StarClose SE (Abbott Vascular), составили 128 больных, контрольную — 118 пациентов с проведением мануального гемостаза. Оценка субъективных ощущений (боль, онемение и т.п.) проводилась с использованием рейтинговой шкалы со значениями. Частота осложнений в основной группе составила 6,25%, в контрольной группе — 6,78%. Уровень комфорта пациентов был выше в основной группе. Результаты исследования показали, что использование устройства StarClose для достижения гемостаза после терапевтических рентгенэндоваскулярных процедур не увеличивает частоту регионарных сосудистых осложнений по сравнению с мануальным гемостазом. Но в то же время применение СЗУ является эффективным способом сокращения времени гемостаза, позволяет уменьшить период иммобилизации больного, что повышает комфорт пациента и сокращает время пребывания пациента в стационаре.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство; сосудистое закрывающее устройство; мануальный гемостаз; регионарные сосудистые осложнения.

Для цитирования: Ситко И.Г., Базанов И.С., Молохоев Е.Б., Руденко Б.А., Локишина М.В., Закарян Н.В., Ардашев В.Н.

Осложнения в месте доступа после чрескожных коронарных вмешательств: сравнение мануальной компрессии и клиппирующих закрывающих устройств для достижения гемостаза. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):349–355.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-349-355>

Для корреспонденции: Ситко Игорь Геннадьевич — зав. отделением рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения, e-mail: hugodoc@inbox.ru

Sitko I.G.¹, Bazanov I.S.¹, Molokhiov E.B.², Rudenko B.A.³, Lokshina M.V.⁴, Zakaryan N.V.², Ardashev V.N.²

COMPLICATIONS IN PLACES OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS: COMPARISON OF MANUAL COMPRESSION AND CLIP APPLICATION DEVICES TO ACHIEVE HEMOSTASIS

¹M.P. Konchalovskiy of Department of Healthcare of Moscow, 124489, Moscow, Zelenograd, Russia

²Clinical Hospital №1 Presidential Affairs Russian Federation, 124489, Moscow, Zelenograd, Russia

³SMRC Preventive Medicine of Department of Healthcare, 101000, Moscow, Russia

⁴A.A. Vishnevsky 3 Central Clinical Military Hospital Defense Ministry RF, 143420, Krasnogorsk, Russia

Vascular closure devices, used for over 20 years as an alternative to manual compression to achieve hemostasis. Although the clinical efficacy and safety of clip application devices type VCD have been confirmed in several studies, their use remains controversial due to complications in the access by using these devices.

The purpose of this study — comparing the frequency of formation of regional vascular complications, risk factors for these complications, hemostatic time, duration of immobilization, the period of stay in hospital and the patients comfort level after percutaneous coronary interventions (PCI) with the traditional manual hemostasis and using VCD.

For a retrospective analysis of medical records were selected 246 adult patients from City Hospital of Moscow n.a. M.P. Konchalovskiy, SMRC in Moscow which was performed PCI.

The main group, where hemostasis after endovascular procedures was achieved with the help of clip application device StarClose SE (Abbott Vascular), made up of 128 patients, control group — 118 patients with carrying out manual hemostasis. Evaluation of subjective sensations (pain, numbness, etc.) was carried out using a rating scale.

The frequency of complications in the study group was 6.25% in the control group — 6.78%. The comfort level of patients was higher in the study group.

The results showed that the use of StarClose device to achieve hemostasis after PCI does not increase the frequency of regional vascular complications compared with manual hemostasis. At the same time, the use of vascular closure devices is an effective way to reduce hemostasis time, can reduce the period of immobilization of the patient, which increases patient comfort and reduces the patient's stay in the hospital.

Key words: *percutaneous coronary intervention; vascular closure device; manual hemostasis; regional vascular complications.*

For citation: Sitko I.G., Bazanov I.S., Molokhoev E.B., Rudenko B.A., Lokshina M.V., Zakaryan N.V., Ardashev V.N. Complications in places of percutaneous coronary interventions: comparison of manual compression and clip application devices to achieve hemostasis. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):349–355.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-349-355>

For correspondence: Igor G. Sitko — head of the Department of Endovascular Diagnostics and Treatment; e-mail: hugodoc@inbox.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 19.02.20

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются технически самыми сложными и наиболее ответственными из всего спектра рентгенэндоваскулярных вмешательств [1]. Значительная часть осложнений, связанных с этими процедурами, это осложнения в месте доступа [2]. В структуре всех рентгенэндоваскулярных процедур (РЭП) в Российской Федерации ЧКВ занимают ведущее место. Соотношение ЧКВ и операций аортокоронарного шунтирования в последние годы в наиболее развитых странах мира составляет 5:1 [3]. Для профилактики кровотечения из места доступа пациентам назначается постельный режим, продолжительность которого при бедренном доступе составляет, как правило, 24 ч. Из-за давящей повязки, которую накладывают после мануального гемостаза, постельного режима с ограничением движений нижними конечностями появляются общие жалобы, например на боли по задней поверхности бедра, в паху на стороне доступа, тяжесть в пояснице. Частота регионарных сосудистых осложнений, по данным разных исследователей, составляет на сегодняшний день от 2 до 10%. Основные осложнения: образование гематомы (более 5 см), псевдоаневризмы, формирование артериовенозной фистулы, периферический артериальный тромбоз или эмболия, инфекция [4, 5].

Сосудистые закрывающие устройства (СЗУ) появились в середине 1990-х годов в качестве альтернативы традиционной мануальной компрессии. Все современные СЗУ условно делятся на пассивные (компрессары различных типов) и активные (созданы для закрытия пункционного отверстия). В настоящее время сформировались 3 группы СЗУ активного действия: лигирующие, обтурирующие, клиппирующие.

StarClose является единственным представителем клиппирующих СЗУ (рис. 1–3). Для закрытия пункционного отверстия используется нитиоловая клипса. При применении этого СЗУ требуется замена «рабочего» интродьюсера на собственный разрывной интродьюсер размером 6 Fr. В процессе использования StarClose клипса формирует металлический кисет на пункционном отверстии, со временем становясь частью артериальной стенки. Существуют особенности применения изучаемого устройства: корректная пункция (передняя стенка общей бедренной артерии), ангиография области доступа перед применением

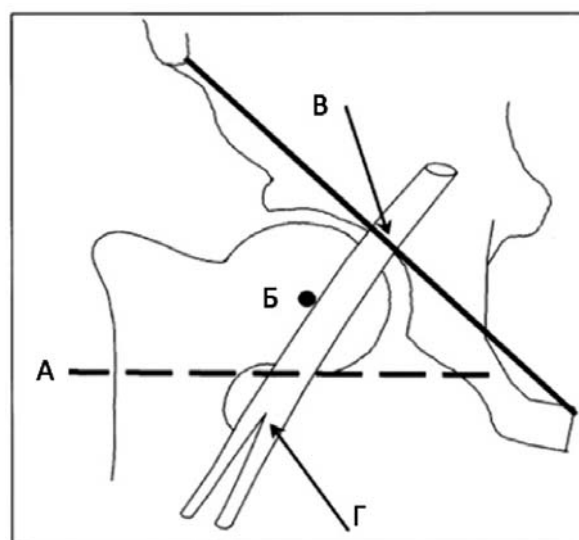


Рис. 1. Схема расположения правой общей бедренной артерии по отношению к костным ориентирам

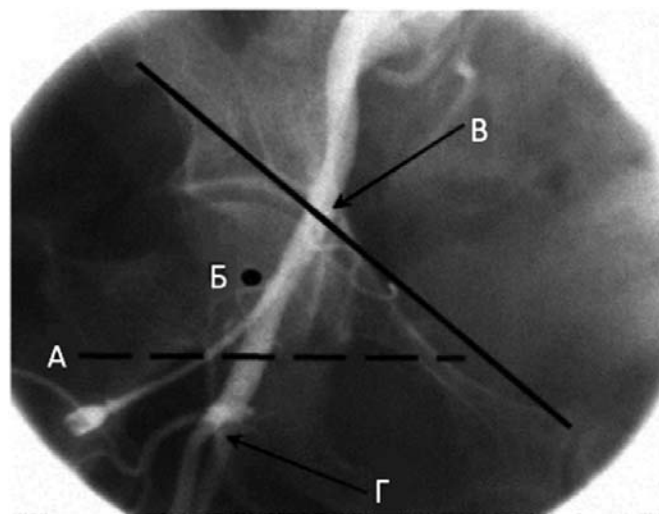


Рис. 2. Артериография правого подвздошно-пахового сегмента:

А — нижняя граница головки бедренной кости, Б — место артериальной пункции (установлен интродьюсер), В — проекция пупартовой связки, Г — бифуркация общей бедренной артерии [Schnyder G. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2001;53:289–95]

устройства (рис. 4, 5, см. 3-ю стр. обложки), расширение раневого канала тупым способом до артериальной стенки для свободной доставки клипсы. Применение изучаемого СЗУ доставляет пациенту болезненные

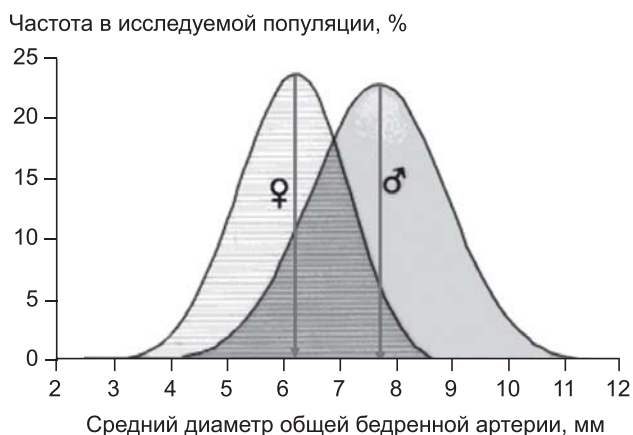


Рис. 3. Средний диаметр общей бедренной артерии [Schnyder G. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2001;53:289–295]

ощущения, в связи с чем требуется дополнительная инфильтрация места пункции местным анестетиком. После смены интродьюсера и введения в него устройства клипса низводится до места пункции ножом-толкателем, в процессе движения разрезающем предусмотренный интродьюсер. Далее клипса фиксируется вокруг пункционного отверстия внутренними лучиками, а после высвобождения разворачивается, следуя памяти своей формы, и формирует кисет на отверстии, затем СЗУ извлекается (рис. 6, см. 3-ю стр. обложки) [6]. Осуществляется контроль гемостаза и накладывается асептическая повязка. Гемостаз при использовании StarClose длится от 4 до 7 мин. Постельный режим назначается на 4–6 ч после вмешательства, что способствует скорейшему возвращению пациента к повседневной деятельности.

Частота РСО после ЧКВ с применением StarClose составляет, по данным разных авторов, от 4 до 9%. Рядом исследований доказано, что частота РСО увеличивается с увеличением диаметра инструмента, зависит от места доступа (минимальна при радиальном) и существенно отличается при диагностических и лечебных вмешательствах [4, 7, 8].

В доступной литературе основными факторами, влияющими на частоту регионарных осложнений, обозначены пол, возраст, анамнез, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия [9–11]. Исследование, проведенное С.Л.Р. Dumon и соавт. [10], показало, что такие факторы риска, как женский пол, возраст старше 70 лет, почечная недостаточность и предшествующие лечебные интервенционные процедуры, приводят к увеличению частоты сосудистых осложнений. В другом исследовании были проанализированы данные об оперативных вмешательствах у пациентов, перенесших лечебные коронарные процедуры. При этом было выявлено увеличение частоты осложнений места доступа у пациентов женского пола старше 70 лет и пациентов с почечной недостаточностью, геморрагическими заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, сердечной недостаточностью и периферическими сосудистыми заболеваниями [8]. Кроме

этого, частота РСО оказалась выше у пациентов с артериальной гипертензией при коронарографии по сравнению с нормотониками [10].

Боль в спине является распространенной жалобой после РЭП и составляет 35,8% от всех жалоб. Доля пациентов, указавших на дискомфорт, значительно увеличивается после 6 ч иммобилизации [12]. Однако при двигательных ограничениях менее 4 ч процент пожаловавшихся на дискомфорт пациентов был минимальным [12, 13]. А.С. Augustin и соавт. [14] оценили частоту жалоб на боли в спине у больных с 3-часовым и 10-часовым постельным режимом после ЧКВ и выявили значительное снижение изучаемого параметра в первой группе. Обобщая результаты проведенных исследований, хотим отметить, что комфорт пациента находится в обратной зависимости от длительности постельного режима [15]. Тем не менее I.E.J.M. Schiks и соавт. [16] сообщили, что уровень комфорта пациентов после ЧКВ с разным временем иммобилизации существенно не отличались.

Цель и задачи. Основной целью данного исследования стало сравнение частоты РСО при применении мануального и аппаратного гемостазов. Задачей проведенного исследования стало изучение факторов риска возникновения осложнений, времени гемостаза, длительности иммобилизации, периода нахождения в стационаре и оценка уровня комфорта пациентов после ЧКВ с традиционным мануальным гемостазом и при использовании клиппирующего СЗУ (StarClose).

Диаметр и длина общей бедренной артерии в популяции различаются по половому признаку. Средний диаметр у женщин составляет 6,2 мм, у мужчин — 7,6 мм. Длина ОБА у женщин — 38 мм, у мужчин — 47 мм (рис. 7, см. 3-ю стр. обложки).

Материал и методы

В основную группу ретроспективного исследования были включены 128 пациентов ГКБ им. М.П. Кончаловского г. Москвы, ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» и ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ после ЧКВ, выполненных бедренным доступом, у которых для достижения гемостаза использовалось клиппирующее СЗУ StarClose. Группу контроля составили 118 пациентов после ЧКВ, которым выполнялся мануальный гемостаз. Информированное согласие на проведение оперативного вмешательства было получено до сбора данных. Критерии включения были следующими: возраст 50–80 лет; наличие патологии коронарных артерий, требующей вмешательства; наличие нормальной функции свертывания крови перед процедурой (тромбоциты — 150 000–250 000 мм³); международное нормализованное отношение менее 2; способность самостоятельно ходить; отсутствие хронической боли в пояснице перед процедурой. Критерии исключения: использование СЗУ на фоне действия тромболитической терапии (до 6 ч от начала введения тромболитика) у больных с острым инфарктом миокарда; нарушение функции свертывания кро-

ви; наличие тяжелой печеночной и (или) почечной недостаточности; все случаи использования СЗУ после диагностических процедур; «неправильная» пункция общей бедренной артерии (пункция глубокой или поверхностной бедренных артерий, области бифуркации и т.п.); малый диаметр общей бедренной артерии (менее 5 мм), выраженный кальциноз и (или) атеросклеротическое поражение целевого сегмента с сужением более 50%; использование для артериального доступа интродьюсера менее или более 6 F. Первичной конечной точкой являлась частота сосудистых осложнений места доступа. Вторичные конечные точки: время, затраченное на гемостаз; успех при использовании СЗУ; период иммобилизации пациента и длительность нахождения в стационаре.

В соответствии с протоколом, длительность назначаемого постельного режима отличалась при использовании после ЧКВ StarClose и мануального гемостаза. Закрывающее устройство применялось ограниченно — только на фоне назначения клопидогреля, аспирина и гепарина при показателе времени формирования активированного сгустка (АСТ) в диапазоне 250–350 с. Во всех случаях для ЧКВ применялся интродьюсер диаметром 6 F. Интродьюсер после процедуры удалялся сразу и затем применялось СЗУ. Давящая повязка накладывалась на место пункции на 2 ч, еще через 2 ч больным разрешали вставать. Таким образом, основная группа была на постельном режиме после процедуры около 4 ч. У пациентов контрольной группы после РЭП интродьюсер фиксировали к коже, через 3–6 ч после снижения АСТ ниже 70 с его удаляли с выполнением мануального гемостаза и наложением давящей повязки на 20–24 ч, через 4 ч после этого разрешалось поднять изголовье кровати до 70–90°. Таким образом, контрольная группа оставалась на постельном режиме около 24–30 ч.

В ежедневной практике СЗУ чаще используются в случаях проведения срочных или плановых процедур. У экстренных пациентов, которым проводится агрессивная дезагрегантная и антикоагулянтная терапия,

интродьюсер оставляется в артерии на 3–6 ч до снижения АСТ. Пациент в это время уже находится кардиореанимационном блоке, условия которого затрудняют применение СЗУ из-за трудностей соблюдения требований к стерильности. Еще один фактор, уменьшающий возможность использования СЗУ у экстренных пациентов, — это применение лучевого доступа у этой категории больных (более 70%), где гемостаз достигается давящей асептической повязкой.

Осложнения наблюдались в разные моменты времени в соответствии с методом гемостаза. Для оценки уровня болезненности, тяжести в пояснице, онемения оперированной нижней конечности в месте пункции использовалась цифровая рейтинговая шкала с опросом через 1 ч после удаления интродьюсера и непосредственно перед отменой постельного режима. Остальные демографические и клинические данные получены из истории болезни.

Первичный материал состоял из 3 частей.

Демографические характеристики (возраст, пол, ИМТ и т.п.), клинические характеристики (сопутствующие заболевания, вид РЭП, ее продолжительность, доза антикоагулянтов и др.).

Регионарные сосудистые осложнения: гематома более 5 см, забрюшинная гематома, псевдоаневризма, артериовенозная фистула, инфекция, эмболия или тромбоз артерии.

Рейтинговая шкала для оценки дискомфорта, боли в спине, паху (0 — отсутствие боли, 1–3 — слабый уровень, 4–6 — умеренный уровень, 7–10 — выраженный уровень).

Результаты

В группах преобладали мужчины (68,75% в 1-й основной группе и 63,56% в контрольной). Средний возраст больных составил $62,4 \pm 9,96$ года в основной группе и $62 \pm 13,25$ года в контрольной группе. Распространенность в группах основных факторов риска была сопоставима (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Параметр	StarClose (n = 128)	Мануальный гемостаз (n = 118)	Уровень значимости p
Женский пол, n (%)	40 (31,25)	43 (36,44)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	24 (18,75)	19 (16,1)	>0,05
Периферический атеросклероз, n (%)	48 (37,5)	49 (41,53)	>0,05
Гиперлипидемия, n (%)	99 (77,34)	87 (73,73)	>0,05
Артериальная гипертензия (степень), n (%)			
0	27 (21,09)	20 (16,95)	>0,05
1-я	4 (3,12)	3 (2,54)	>0,05
2-я	29 (22,66)	32 (27,12)	>0,05
3-я	68 (53,12)	63 (53,38)	>0,05
Курение, n (%)	75 (58,59)	72 (61,02)	>0,05
Предшествующие РЭП, n (%)	13 (10,16)	36 (30,51)	<0,05

Таблица 2

Осложнения при использовании СЗУ StarClose и при мануальном гемостазе

Вид осложнения	StarClose (<i>n</i> = 128)	Мануальный гемостаз (<i>n</i> = 118)	<i>p</i>
Гематома мягких тканей бедра >5 см, <i>n</i> (%)	4 (3,12)	4 (3,39)	>0,05
Забрюшинная гематома, <i>n</i> (%)	1 (0,78)	1 (0,85)	>0,05
Ложная аневризма, <i>n</i> (%)	1 (0,78)	2 (1,69)	>0,05
Артерио-венозная фистула, <i>n</i> (%)	1 (0,78)	1 (0,85)	>0,05
Инфекция в ране, <i>n</i> (%)	1 (0,78)	-	>0,05
Эмболия и тромбоз артерии, <i>n</i> (%)	-	-	
Итого, <i>n</i> (%)	8 (6,25)	8 (6,78)	>0,05

Из приведенных данных можно сделать вывод о том, что группы пациентов были сопоставимы по наиболее значимым клиническим и соматическим характеристикам. Удельный вес пациентов с использованием прямого ингибитора тромбина (бивалирудин) и блокаторов 2b/3a гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (монафрам, интегрилин) в группах был невысок. Это связано в основном с использованием этих препаратов у больных с острым коронарным синдромом, у которых мы часто используем радиальный доступ.

В табл. 2 приведены показатели регионарных осложнений.

Из данных таблицы видно, что частота регионарных осложнений в группах была сопоставима и составила в основной группе 6,25% (*n* = 8), в контрольной группе — 6,78% (*n* = 8).

В табл. 3 приведены некоторые данные по хронометражу использования различных методов гемостаза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование СЗУ StarClose позволяет в несколько раз уменьшить время гемостаза, период двигательных ограничений больного и сокращает период нахождения пациента в стационаре.

Статистический анализ показал, что длительность стояния интродьюсера являлась предиктором увеличения длительности госпитализации ($r = 0,909$; $p < 0,05$; 95% ДИ 0,89–0,92), а также дискомфорта перед снятием повязки ($r = 0,523$; $p < 0,05$; 95% ДИ 0,46–0,58); время гемостаза в свою очередь — длительности иммобилизации ($r = 0,665$; $p < 0,05$; 95% ДИ 0,62–0,71), дискомфорта перед снятием ($r = 0,6$; $p < 0,05$; 95% ДИ 0,54–0,67), дискомфорта через 1 ч ($r = 0,54$; $p < 0,05$; 95% ДИ 0,48–0,6).

Следует помнить, что при использовании данного устройства есть ряд характерных особенностей, знание которых позволит избежать некоторых осложнений и ненужных манипуляций.

Пациенту В., который получает двойную дезагрегантную терапию клопидогрелем и аспирином, выполнена механическая реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии (ПКА) с хорошим ангиографическим результатом, для профилактики тромбообразования введено 10 000 Ед гепарина (время стояния интродьюсера 125 мин). По завершении процедуры выполнена ангиография правой

нижней конечности для определения области пункции и, соответственно, безопасности применения СЗУ StarClose.

Хотя на ангиограммах видно, что пункция выполнена в области нижней трети головки бедренной кости, так же видно, что ОБА пунктирована выше стеноза в неизменной области, что является неотъемлемым условием для использования данного типа СЗУ (рис. 8).

Выполнено успешное закрытие места доступа устройством StarClose (рис. 9, см. 3-ю стр. обложки), однако следует учитывать, что гемостаз наступает не сразу и требуется кратковременный мануальный гемостаз (около 5 мин).

После краткого мануального гемостаза наложена асептическая давящая повязка. Пациент испытывал сильный дискомфорт при использовании устройства, однако после наложения повязки и через час после вмешательства дискомфорта не испытывал. После снятия повязки пульсация артерии сохранена, место пункции без особенностей.

При использовании данного устройства, в отличие от некоторых других устройств, необходимо всегда расширять раневой канал (рис. 10, см. 3-ю стр. обложки).

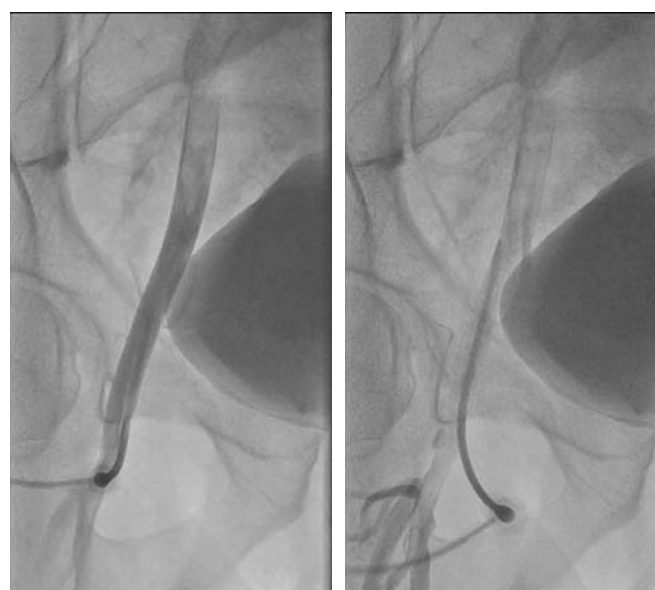


Рис. 8. Ангиография места доступа

Пациенту М. на двойной дезагрегантной терапии клопидогрелем и аспирином выполнена механическая реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование огибающей ветви левой коронарной артерии, за время вмешательства введено 10 000 Ед гепарина, время стояния интродьюсера — 40 мин. После завершения процедуры и контрольной ангиографии нижней конечности принято решение о закрытии пункционного отверстия устройством StarClose, однако при попытке закрытия клипса не была доставлена к стенке артерии и фиксировалась в пункционном канале на глубине около 1,5 см, далее выполнены мануальный гемостаз в течение 60 мин, клипса иссечена на столе (рис. 11, см. 3-ю стр. обложки), наложена асептическая давящая повязка, после снятия повязки в месте пункции определялась гематома 3 × 3 см, мягкая, не шумела, не пульсировала. Хирургического лечения не потребовала.

Обсуждение

Из всех СЗУ StarClose является наиболее сложным для использования и довольно болезненным для пациента. Кроме этого, были отмечены случаи безуспешной попытки использования устройства, в основном на этапе освоения. Встречались также осложнения, связанные с некорректным положением клипсы. Применение StarClose — это прерогатива опытного хирурга. Конкретно для этого устройства является принципиальным, чтобы решение об использовании StarClose было принято специалистом еще до выполнения артериальной пункции. Однако использование изучаемого устройства позволяет решать клинические задачи, которые невозможно решить ни с одним из других СЗУ [17–28].

На основании проведенного исследования сделаны следующие основные выводы.

1. Общий уровень регионарных осложнений в группе с использованием StarClose достоверно не отличался от результатов в группе с мануальным гемостазом.
2. Уровень комфорта пациентов был выше в основной группе.
3. Применение StarClose позволяет уменьшить время гемостаза, период иммобилизации больного, что сокращает время пребывания пациента в стационаре.

Эти результаты аналогичны полученным в исследованиях других авторов [29, 30].

Из перечисленных выше общеизвестных факторов риска возникновения сосудистых осложнений (возраст пациента, пол, сопутствующие заболевания, ИМТ, артериальная гипертензия, длительность стояния интродьюсера) в настоящем исследовании нашел подтверждение лишь возраст более 70 лет [31, 32]. Это соответствует данным С.Ж.Р. Dumont и соавт. [33].

Выводы

Использование для достижения гемостаза после ЧКВ устройства StarClose не увеличивает частоту

регионарных сосудистых осложнений по сравнению с мануальным гемостазом, но является эффективным способом сокращения времени гемостаза, позволяет уменьшить период иммобилизации больного, что повышает комфорт пациента и сокращает время пребывания его в стационаре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bokeria L.A. *Complications arising in the performance of endovascular interventions. Prevention and treatment. Interventional treatment of coronary heart disease.* М.: NTSSSH them. Bakulev RAMS. 2002:322. (in Russian) [Бокерия Л.А. осложнения, возникающие при выполнении эндоваскулярных вмешательств. Профилактика и лечение. Интервенционное лечение ишемической болезни сердца. М.:НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2002:322.]
2. Byrne R.A., Cassese S, Linhardt M, Kastrati A. Vascular access and closure in coronary angiography and percutaneous intervention. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013;10(1):27–40.
3. Bokeria L.A. *Endovascular diagnosis and treatment of diseases of the heart and blood vessels in the Russian Federation.* М.: NTSSSH them. Bakulev RAMS. 2010:44–45. (in Russian) [Бокерия Л.А. Эндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. М.:НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2010:44–45.]
4. Batoryaliev T., Ayalp M.R., Sercelek A., Karben Z., Dinler G., Besnili F. et al. Complications of cardiac catheterization: a single center study. *Angiology.* 2005;56(1):75–80.
5. Hamel W.J. Femoral artery closure after cardiac catheterization. *Crit. Care Nurse.* 2009;29(1):39–46.
6. Semitko S.P., Babenko I.M., Imanaliev A.I., Azarov A.V., Maisky V.V., Karpun N.A., Ioseliani D.G. Vascular complications of percutaneous coronary interventions and clinical results of the use of various devices providing hemostasis. *Consilium medicum.* 2012;10:51–57. (in Russian) [Семитко С.П., Губенко И.М., Аналеев А.И., Азаров А.В., Майсков В.В., Карпун Н.А., Иоселиани Д.Г. Сосудистые осложнения при чрескожных коронарных вмешательствах и клинические результаты применения различных устройств, обеспечивающих гемостаз. *Consilium medicum.* 2012;10:51–57.]
7. Grossman P.M., Gurm H.S., Mcnamara R., Lalonde T., Changezi H., Share D. et al. Percutaneous coronary intervention complications and guide catheter size: bigger is not better. *JACC-Cardiovasc. Int.* 2009;2(7):636–44.
8. Steffenino G., Dutto S., Conte L., Dutto M., Lice G., Tomatis M., et al. Vascular access complications after cardiac catheterisation: a nurse-led quality assurance program. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2006;5(1):31–6.
9. Hoglund J., Stenestrand U., Todt T. The effect of early mobilization for patient undergoing coronary angiography: a pilot study with focus on vascular complications and back pain. *Eur. J. Cardiovasc. Nur.* 2011;10:130–6.
10. Dumont C.J.P. Blood pressure and risks of vascular complications after percutaneous coronary intervention. *Dimen. Crit. Care Nurs.* 2007;26(3):121–7.
11. Cheng K.Y., Chair S.Y., Choi K.C. Access site complications and puncture site pain following transradial coronary procedures: a correlational study. *Int. J. Nurs. Stud.* 2013;50:1303–13.
12. Chair S.Y., Thompson D.R., Li S.K. The effect of ambulation after cardiac catheterization on patient outcomes. *J. Clin. Nurs.* 2007;16(1):212–4.
13. Hoglund J., Stenestrand U., Todt T. The effect of early mobilization for patient undergoing coronary angiography: a pilot study with focus on vascular complications and back pain. *Eur. J. Cardiovasc. Nur.* 2011;10:130–136.
14. Augustin A.C., Quadros A.S., Sarmento-Leite R.E. Early sheath removal and ambulation in patients submitted to percutaneous coronary intervention: a randomized clinical trial. *Int. J. Nurs. Stud.* 2010;47:939–45.

15. Mohammady M., Atoof F., Sari A.A., Zolfaghari M. Bed rest duration after sheath removal following percutaneous coronary interventions: a systematic review and meta analysis. *J. Clin. Nurs.* 2013. doi: 10.1111/jocn.12313.
16. Schiks I.E.J.M., Schoonhoven L., Aengevaeren W.R.M., Nogaredo-Hockstra C., van Achterberg T., Verheugt F.W.A. Ambulation after femoral sheath removal in percutaneous coronary intervention: a prospective comparison of early vs. late ambulation. *J. Clin. Nurs.* 2009;18(13):1862–1870.
17. Tapping C.R., Dixon S., Little M.W., Bratby M.J., Anthony S., Uberoi R. StarClose arterial closure after conversion from retrograde to antegrade access. *Clin. Radiol.* 2012.
18. Gaba R.C., Parvinian A., Trinos E.M., Padayao S.V., Francisco R.M., Yap F.Y., Knuttinen M.G., Owens C.A., Bui J.T. Safety and efficacy of StarClose SE Vascular Closure System in high-risk liver interventional oncology patients. *J. Vasc. Access.* 2012.
19. Resnic F.S., Wang T.Y., Arora N., Vidi V., Dai D., Ou F.S., Matheny M.E. Quantifying the learning curve in the use of a novel vascular closure device: an analysis of the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) CathPCI registry. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012;5(1):82–9.
20. Burke M.N., Hermiller J., Jaff M.R. StarClose® vascular closure system (VCS) is safe and effective in patients who ambulate early following successful femoral artery access closure—results from the RISE clinical trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2012;80(1):45–52.
21. Durack J.C., Thor Johnson D., Fidelman N., Kerlan R.K., Lamberge J.M. Entrapment of the StarClose Vascular Closure System After Attempted Common Femoral Artery Deployment. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012;35(4):942–4.
22. Chodór P., Kurek T., Kowalczyk A., Świerad M., Wąs T., Honisz G., Świątkowski A., Streb W., Kalarus Z. Radial vs femoral approach with StarClose clip placement for primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. RADIAMI II: a prospective, randomised, single centre trial. *Kardiol. Pol.* 2011;69(8):763–71.
23. Spiliopoulos S., Katsanos K., Karnabatidis D., Diamantopoulos A., Nikolaos C., Siablis D. Safety and efficacy of the StarClose vascular closure device in more than 1000 consecutive peripheral angioplasty procedures. *J. Endovasc. Ther.* 2011;18(3):435–443.
24. Rodriguez A., Katz S.G. The use of the StarClose device for obtaining femoral artery hemostasis. *Vasc. Endovascular Surg.* 2011;45(7):627–30.
25. Bangalore S., Vidi V.D., Liu C.B., Shah P.B., Resnic F.S. Efficacy and safety of the nitinol clip-based vascular closure device (StarClose) for closure of common femoral arterial cannulation at or near the bifurcation: a propensity score-adjusted analysis. *J. Invasive Cardiol.* 2011;23(5):194–9.
26. Iqtidar A.F., Li D., Mather J., McKay R.G. Propensity matched analysis of bleeding and vascular complications associated with vascular closure devices vs standard manual compression following percutaneous coronary intervention. *Conn. Med.* 2011;75(1):5–10.
27. Schwartz B.G., Burstein S., Economides C., Kloner R.A., Shavelle D.M., Mayeda G.S. Review of vascular closure devices. *J. Invasive Cardiol.* 2010;22(12):599–607.
28. Chiu A.H., Coles S.R., Tibballs J., Nadkarni S. The StarClose vascular closure device in antegrade and retrograde punctures: a single-center experience. *J. Endovasc. Ther.* 2010;17(1):46–50.
29. Høglund J., Stenestrand U., Todt T. The effect of early mobilization for patient undergoing coronary angiography: a pilot study with focus on vascular complications and back pain. *Eur. J. Cardiovasc. Nur.* 2011;10:130–136.
30. Augustin A.C., Quadros A.S., Sarmiento-Leite R.E. Early sheath removal and ambulation in patients submitted to percutaneous coronary intervention: a randomized clinical trial. *Int. J. Nurs. Stud.* 2010;47:939–945.
31. Arora N., Matheny M.E., Sepke C., Resnic F.S. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am. Heart J.* 2007;153(4):606–611.
32. Grossman P.M., Gurm H.S., Mcnamara R., Lalonde T., Changezi H., Share D. et al. Percutaneous coronary intervention complications and guide catheter size: bigger is not better. *JACC-Cardiovasc. Inte.* 2009;2(7):636–644.
33. Dumont C.J.P., Keeling A.W., Bourignon C., Sarembock I.J., Turner M. Predictors of vascular complications post diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary interventions. *Dimen. Crit. Care Nur.* 2006;25(3):137–142.

© УСЫЧЕНКО Е.Н., 2020

Усыченко Е.Н.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Одесский национальный медицинский университет, 65062, Одесса, Украина

По последним оценкам ВОЗ, хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), является одной из основных причин смерти и инвалидизации больных с инфекционной патологией. Ежегодно в мире регистрируется от 780 тыс. до 1 млн летальных исходов в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Патогенетические особенности течения и исходов хронического гепатита В определяются иммунологическими, генетическими факторами хозяина, а также молекулярно-биологической структурой вируса. **Целью** выполненного пилотного исследования явилось изучение полиморфных локусов генов цитокинов SMAD7 (rs4939827), TNFα (rs1800620), IL-10 (rs1800896), IL-4 (rs2243250) и степени структурных изменений печени на основании неинвазивной методики Fibrotest у больных хроническим гепатитом В в рамках поиска возможных предикторов предрасположенности к быстрому прогрессированию фиброза печени.

Материал и методы. В пилотное исследование был включен 41 пациент с ХГВ. Оценка морфологических изменений (стадия фиброза) проводилась методом неинвазивной диагностики Fibrotest, которая является альтернативой пункционной биопсии печени.

Результаты. Было высказано предположение, что гомозиготные аллели CC IL-4 (rs2243250), GG TNFα (rs1800620), CC SMAD family member 7 (rs4939827) обладают протективным влиянием на течение хронического гепатита В, так как эти варианты аллельного полиморфизма генов цитокинов обнаружены преимущественно у пациентов с ХГВ со степенью фиброза F0–F1. Гетерозиготные генотипы CT IL-4 (rs2243250) и GA TNFα (rs1800620), мутантный гомозиготный генотип TT SMAD family member 7 (rs4939827) имеют профибротическое влияние на течение ХГВ, так как они обнаружены преимущественно у пациентов с ХГВ со степенью фиброза F3.

Обсуждение. Установленная взаимосвязь стадии фиброза печени по шкале METAVIR и полиморфизма генов цитокинов SMAD 7 (rs4939827), TNFα (rs1800620) и IL-4 (rs2243250) позволила сделать предположение о возможности создания прогностической шкалы для оценки индивидуального риска быстрого прогрессирования фиброза печени.

Предложенная шкала за счет комплексной оценки полиморфизма аллелей генов цитокинов и стадии фиброза печени по шкале METAVIR дает возможность с высокой степенью достоверности осуществить индивидуальную оценку риска прогрессирования хронического гепатита и, возможно, составить персонализированный план терапии пациента. Кодирование изученных полиморфизмов и последующий подсчет могут быть автоматизированы, что не требует значительных финансовых вложений.

Ключевые слова: хронический гепатит В, фиброз печени, прогноз, аллельный полиморфизм генов цитокинов SMAD 7 (rs4939827), TNFα (rs1800620), IL-10 (rs1800896), IL-4 (rs2243250).

Для цитирования: Усыченко Е.Н. Возможности прогнозирования скорости прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом В. Клиническая медицина. 2020;98(5):356–362.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-356-362>

Для корреспонденции: Усыченко Екатерина Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней; e-mail: usichenko2006@gmail.com

Usychenko K.M.

POSSIBILITIES OF PREDICTING THE RATE OF PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Odessa National Medical University, 65062, Odessa, Ukraine

According to recent WHO estimates, chronic HBV infection is one of the leading causes of death and disability in patients with infectious diseases. From 780 thousand to 1 million deaths are annually recorded in the world as a result of cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. Pathogenetic features of the course and outcomes of chronic hepatitis B are determined by the immunological, genetic factors of the host, as well as the molecular biological structure of the virus. **The aim** of the pilot study was to study the polymorphic loci of the cytokine genes SMAD 7 (rs4939827), TNFα (rs1800620), IL-10 (rs1800896), IL-4 (rs2243250) and the degree of structural changes in the liver based on the non-invasive Fibrotest technique in patients with chronic hepatitis B as part of a search for possible predictors of predisposition to the rapid progression of liver fibrosis.

Material and methods. The pilot study included 41 patients with chronic hepatitis B. Assessment of morphological changes (stage of fibrosis) was carried out by the method of non-invasive diagnosis of Fibrotest, which is an alternative to puncture biopsy of the liver.

Results. It has been suggested that homozygous SS alleles IL-4 (rs2243250), GG TNFα (rs1800620), SS SMAD family member 7 (rs4939827) have a protective effect on the course of chronic hepatitis B, as these variants of allelic polymorphism of cytokine genes were found mainly in patients with CHB with a degree of fibrosis F0–F1. The heterozygous genotypes CT IL-4 (rs2243250) and GA TNFα (rs1800620), the mutant homozygous TT genotype SMAD family member 7 (rs4939827) have a profibrotic effect on the course of chronic hepatitis B, as they are found mainly in patients with chronic hepatitis B with degree of fibrosis F3.

Discussion. The established relationship between the liver fibrosis stage according to the METAVIR scale and the polymorphism of the cytokine genes SMAD 7 (rs4939827), TNFα (rs1800620) and IL-4 (rs2243250) made it possible to create a prognostic scale for assessing the individual risk of rapid progression of liver fibrosis. The proposed scale, due to a comprehensive assessment of the polymorphism of cytokine gene alleles and the stage of liver fibrosis using the METAVIR scale, makes it possible to carry out an individual assessment of the risk of progression of chronic hepatitis and, possibly, draw up a personalized treatment plan for the patient. Coding of the studied polymorphisms and subsequent counting can be automated, which does not require significant financial investments.

Key words: *chronic hepatitis B; liver fibrosis; prognosis; allelic polymorphism of cytokine genes SMAD 7 (rs4939827); TNFα (rs1800620); IL-10 (rs1800896); IL-4 (rs2243250).*

For citation: Usychenko K.M. Possibilities of predicting the rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):356–362.

doi: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-356-362>

For correspondence: Kateryna M. Usychenko — MD, PhD, associate professor of the department of infectious diseases; e-mail: usichenko2006@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Usychenko Kateryna, ORCID 0000-0002-2973-3852

Received 15.03.20

Хронический гепатит В (ХГВ) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной медицины вследствие значительной распространенности и большого риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–3].

По последним оценкам ВОЗ, хроническая инфекция, вызванная HBV, является одной из основных причин смерти и инвалидизации больных с инфекционной патологией. Ежегодно в мире регистрируется от 780 тыс. до 1 млн летальных исходов в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [4].

Патогенетические особенности течения и исходов ХГВ определяются иммунологическими, генетическими факторами хозяина, а также молекулярно-биологической структурой вируса [5, 6].

Одной из основных причин хронизации вирусного гепатита В является наличие особой стабильной формы ДНК вируса — кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ккзДНК), которая длительно персистирует в гепатоцитах и вызывает их гибель либо злокачественную трансформацию [7–9].

Развитие патогенеза ХГВ и элиминация возбудителя определяются взаимодействием между иннантной и адаптивной системой иммунитета. Иннантный иммунитет обеспечивают различные клеточные и гуморальные компоненты: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, дендритные клетки, натуральные киллеры — NK-клетки, Toll-подобные рецепторы (TLR), а также цитокины. Семейство Toll-подобных рецепторов активируется на внедрение широкого спектра патогенов, что приводит к экспрессии многих генов провоспалительных цитокинов [10–13].

Установлено, что TLR на гепатоцитах снижают уровень продукции HBV; это свидетельствует о том, что активация иммунного ответа через TLR может контролировать HBV-инфекцию [14].

Основой прогрессирования воспалительных, фиброзных изменений в печени при ХГВ, а также канцерогенеза является взаимодействие вируса гепатита В с иммунной системой организма хозяина, которое сопровождается развитием феномена иммунологического ускользания [2, 15].

Патогены, способные к длительной персистенции в организме человека, — герпесвирусы, вирусы гепатитов, ВИЧ и др. — используют механизм иммунной эва-

зии. Иммунный ответ при этом завершается путем супрессии и уничтожения эффекторных клеток иммунной системы Т-регуляторными клетками (Treg) и незрелыми дендритными клетками, индуцируя в других клетках IL-10, обладающий выраженным иммуносупрессирующим эффектом, а также IL-35 и TGF-β [16, 17].

В регуляции иммунного ответа важнейшую роль играют цитокины как медиаторы межклеточного взаимодействия. Функционирование цитокиновой сети определяется многими факторами, в том числе и генетическими. Молекулярной основой функционирования цитокинов является полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов [18, 19].

Известно, что фиброз печени опосредован активированными звездчатыми клетками, портальными фибробластами, а также некоторыми цитокинами, которые регулируют синтез многих ферментов и определяют течение воспалительного процесса — IL-1β, IL-6, IL-10, IFN-γ, TNFα [20].

Аллельный полиморфизм генов иммунной системы определяет индивидуальные особенности прогрессирования фиброза у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии.

Таким образом, актуально выявление связанных с индивидуальной реакцией организма на воздействие вирусов гепатита В и С генетических маркеров, которые позволят прогнозировать скорость прогрессирования фиброза печени. Однако данные о полиморфизме генов цитокинов у больных ХГВ немногочисленны и нередко противоречивы, что, вероятно, связано с обследованием определенной популяции, а также с тем, что в группу исследования включаются лица с поражением различными гепатотропными вирусами.

Целью выполненного пилотного исследования являлось изучение полиморфных локусов генов цитокинов *SMAD 7 (rs4939827)*, *TNFα (rs1800620)*, *IL-10 (rs1800896)*, *IL-4 (rs2243250)* и степени структурных изменений печени на основании неинвазивной методики Fibrotest у больных ХГВ в рамках поиска возможных предикторов предрасположенности к быстрому прогрессированию фиброза печени.

Материал и методы

В пилотное проведенное исследование включались пациенты с подтвержденным (в соответствии с клиниче-

ским протоколом) хроническим вирусным гепатитом В. Для этого были изучены рутинные биохимические показатели: активность ферментов АЛТ и АСТ, количество общего билирубина и содержание его фракций. Методом полимеразной цепной реакции в венозной крови пациентов определяли количественно и качественно DNA HBV. Для исследований образцы крови отбирали натощак в утренние часы из периферической вены, центрифугировали, плазму использовали для необходимых биохимических анализов.

Среди пациентов (всего 41 человек) — 29 мужчин и 12 женщин, средний возраст которых составил $40,4 \pm 1,05$ года. Контрольная группа составлена из 30 практически здоровых добровольцев — 15 мужчин и 15 женщин (средний возраст добровольцев $38,4 \pm 1,6$ года) без признаков патологии печени различной этиологии.

Исключались из пилотного проекта пациенты с выявленными алкоголизмом и наркоманией, положительным ВИЧ-статусом, а также инфицированные другими гепатотропными вирусами (А, С, D). Регламент проведенного пилотного проекта одобрен этическим комитетом по биоэтике Одесского национального медицинского университета (протокол №179 от 19.11.2010 г.).

Степень выраженности структурных изменений печени (стадия фиброза) оценивалась при помощи неинвазивной методики Fibrotest, являющейся альтернативой пункционной биопсии печени. В основе методики — математические формулы, которые являются интеллектуальной собственностью компании-разработчика. Включенные в Fibrotest биохимические показатели определяют те молекулярные соединения, которые участвуют в патофизиологии процесса образования внеклеточного матрикса или являются активаторами фиброгенеза. Оцениваются такие биохимические показатели, как альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А-1, общий билирубин, ГГТП, АЛТ. Алгоритм включает также данные о весе, росте, возрасте и поле пациента. Результат оценивается как степень фиброза печени по шкале METAVIR.

В группу для проведения генотипирования SNP-локусов была включена вся исследуемая группа — 41 пациент с хроническим гепатитом В и все практически здоровые добровольцы. Все обследованные — пациенты европеоидной расы, проживающие в Одесском регионе.

С целью идентификации полиморфных аллелей генов цитокинов *SMAD 7* (*rs4939827*), *TNFA* (*rs1800620*), *IL-10* (*rs1800896*), *IL-4* (*rs2243250*) применяли полимеразную цепную реакцию с последующим электрофорезом в агарозном геле. Использовались тест-системы «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», РФ). Идентификация проводилась на базе лабораторного комплекса «Немецкий диагностический центр Св. Павла» при кирхе (Одесса, Украина).

Статистический анализ проводили с использованием программ Statistica 6.1 и SPSS19.0.0.1. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмана (*r*). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Частоты аллелей и генотипов в группах сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1. Частота аллелей рассчитана в соответствии с законом Харди–Вайнберга.

Результаты

Результаты изучения полиморфизма генов цитокинов *SMAD 7* (*rs4939827*), *TNFA* (*rs1800620*), *IL-10* (*rs1800896*), *IL-4* (*rs2243250*) представлены в табл. 1–4.

Гомозиготная мутантная аллель *TT rs2243250 IL-4* обнаруживалась только у небольшого количества здоровых добровольцев и не была обнаружена ни у одного пациента с ХГВ. Гомозиготная нормальная аллель *CC rs2243250 IL-4* отмечалась как среди пациентов с ХГВ (61%), так и среди здоровых добровольцев (88%) ($p < 0,05$). Гетерозиготная аллель *CT rs2243250 IL-4* преобладала у пациентов с ХГВ (39%), в сравнении с практически здоровыми добровольцами (6%) ($p < 0,05$).

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей цитокина *IL-4* (*rs2243250*) у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев

Аллель	Пациенты с ХГВ	Частота, %	Практически здоровые добровольцы	Частота, %	χ^2	<i>p</i>
<i>TT</i>	—	—	2	6		
<i>CT</i>	16	39	2	6	9,59	< 0,01
<i>CC</i>	25	61	26	88	5,65	< 0,05

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей цитокина *IL-10* (*rs1800896*) у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев

Аллель	Пациенты с ХГВ	Частота, %	Практически здоровые добровольцы	Частота, %	χ^2	<i>p</i>
<i>AA</i>	3	8	8	26	4,954	< 0,05
<i>GA</i>	25	60	8	26	8,197	< 0,005
<i>GG</i>	13	32	14	48	1,645	> 0,02

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей цитокина *TNFA* (*rs1800620*) у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев

Аллель	Пациенты с ХГВ	Частота (%)	Практически здоровые добровольцы	Частота (%)	χ^2	p
AA	—	—	1	3		
GA	6	15	2	6	1,1	> 0,05
GG	35	85	27	91	0,336	> 0,05

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей цитокина *SMAD family member 7* (*rs4939827*) у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев

Аллель	Пациенты с ХГВ	Частота, %	Практически здоровые добровольцы	Частота, %	χ^2	p
TT	9	22	12	31	0,80	> 0,1
CT	16	39	6	15	5,60	< 0,05
CC	16	39	21	54	1,77	> 0,5

Статистически достоверная разница частоты встречаемости аллелей цитокина *IL-4* у здоровых добровольцев и пациентов с ХГВ выявлена для генотипов *CC rs2243250 IL-4* ($p < 0,05$) и *CT rs2243250 IL-4* ($p < 0,01$).

Гомозиготная мутантная аллель *AA IL-10 (rs1800896)* преобладала у практически здоровых добровольцев (26%) в сравнении с пациентами с ХГВ (8%). Гомозиготная нормальная аллель *GG IL-10 (rs1800896)* практически в равной степени встречалась как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ХГВ. Гетерозиготная аллель *GA IL-10 (rs1800896)* преобладала у пациентов с ХГВ (60%) в сравнении с практически здоровыми добровольцами (26%). Статистически достоверная разница частоты встречаемости аллелей цитокина *IL-10* у добровольцев и пациентов с ХГВ выявлена для генотипов *AA IL-10 (rs1800896)* ($p < 0,05$) и *GA IL-10 (rs1800896)* ($p < 0,005$).

Гомозиготная мутантная аллель *AA TNFA (rs1800620)* была обнаружена только у здоровых добровольцев (3%), в исследуемой группе пациентов с ХГВ такая аллель не выявлена. Статистически достоверной разницы частоты встречаемости аллелей *GG* и *GA TNFA (rs1800620)* у добровольцев и пациентов с ХГВ выявлено не было ($p > 0,05$).

Гетерозиготная аллель *CT SMAD family member 7 (rs4939827)* преобладала у пациентов с ХГВ ($p < 0,05$). Статистически достоверной разницы частоты встречаемости аллелей *TT* и *CC SMAD family member 7 (rs4939827)* у добровольцев и пациентов с ХГВ выявлено не было ($p > 0,05$).

Статистически достоверной разницы частоты встречаемости аллелей цитокина *IL-10 (rs1800896)* у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев не выявлено.

По результатам Fibrotest среди пациентов с ХГВ преобладали пациенты с минимальной степенью фиброза. Стадия F0–F1 диагностирована у 41% (17 человек), F2 — у 34% (14 человек), F3 — у 25% (10 человек).

По результатам корреляционного анализа была установлена взаимосвязь определенных аллелей генов цитокинов и стадии фиброза печени по исследованию Fibrotest.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ХГВ (табл. 5) со статистической достоверностью $p < 0,05$ было установлено наличие:

- прямой умеренной связи между генотипами *IL-4 (rs2243250)* и стадией фиброза F (у пациентов с ХГВ носителей нормальной гомозиготной ал-

Таблица 5

Корреляционная взаимосвязь между разными генотипами цитокинов и степенью фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В

	<i>IL-4 (rs2243250)</i>	<i>IL-10 (rs1800896)</i>	<i>TNFA (rs1800620)</i>	<i>SMAD family member 7 (rs4939827)</i>	Степень фиброза, F
<i>IL-4 (rs2243250)</i>	1	0,095	–0,663*	0,704*	0,735*
<i>IL-10 (rs1800896)</i>	0,095	1	–0,082	0,095	0,003
<i>TNFA (rs1800620)</i>	–0,663*	–0,082	1	–0,583*	–0,561*
<i>SMAD family member 7 (rs4939827)</i>	0,704*	0,095	–0,583*	1	0,947*
Степень фиброза, F	0,735*	0,003	–0,561*	0,947*	1

Примечание. * — статистически значимая связь ($p < 0,01$).

лели *CC IL-4 (rs2243250)* чаще отмечается степень фиброза F0–F1);

- умеренной обратной связи между генотипами *TNFA (rs1800620)* и стадией фиброза F (у пациентов с ХГВ носителей нормальной гомозиготной аллели *GG TNFA (rs1800620)* чаще отмечается степень фиброза F0–F1);
- сильной прямой связи между генотипами *SMAD family member 7 (rs4939827)* и стадией фиброза F (у пациентов с ХГВ носителей нормальной гомозиготной аллели *CC SMAD family member 7 (rs4939827)* чаще отмечается степень фиброза F0–F1);
- умеренной обратной связи между генотипами *TNFA (rs1800620)* и *IL-4 (rs2243250)* (гомозиготная аллель *CC IL-4 (rs2243250)* чаще сочетается гомозиготной аллелью *GG TNFA (rs1800620)*);
- умеренной прямой связи между генотипами *SMAD family member 7 (rs4939827)* и *IL-4 (rs2243250)*; гомозиготная аллель *CC IL-4 (rs2243250)* чаще сочетается с гомозиготной аллелью *CC SMAD family member 7 (rs4939827)*.

Таким образом, отмечается определенная взаимосвязь между разными генотипами цитокинов и степенью фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В.

Обсуждение

В результате проведенного пилотного исследования сделано предположение, что гомозиготные аллели *CC IL-4 (rs2243250)*, *GG TNFA (rs1800620)*, *CC SMAD family member 7 (rs4939827)* обладают протективным влиянием на течение хронического гепатита В, так как эти варианты аллельного полиморфизма генов цитокинов обнаружены преимущественно у пациентов с ХГВ со степенью фиброза F0–F1. Гетерозиготные генотипы *CT IL-4 (rs2243250)* и *GA TNFA (rs1800620)*, мутантный гомозиготный генотип *TT SMAD family member 7 (rs4939827)* имеют профибротическое влияние на течение ХГВ, так как они обнаружены преимущественно у пациентов с ХГВ со степенью фиброза F3.

Аналогичные результаты относительно взаимосвязи аллельного полиморфизма генов и морфологических изменений в печени отмечаются в публикациях других авторов. В работе Л.И. Николаевой и соавт. [21] уста-

новлено, что быстрое развитие цирроза печени у больных хроническим гепатитом С (ХГС) ассоциируется с генотипом *AA IL-10* и генотипом *AA TNFA*. Л.В. Мороз и соавт. [22] обследовали 121 больного с ХГС и установили, что полиморфизмы *511 C > T IL-1β*, *-1082 G > A IL-10 1ΔD* гена АПФ оказывают влияние на темпы прогрессирования фиброза печени.

Взаимосвязь полиморфизма гена *SMAD family member 7 (rs4939827)* и степени фиброза печени у больных ХГВ переплетается с исследованиями участия белка *SMAD 7* в регуляции клеточной пролиферации, дифференциации, апоптозе клеток и функционировании иммунной системы, которые проводит ряд авторов [23]. *SMAD 7* является важнейшим антагонистом *TGF-β* и регулирует широкий спектр биологических процессов, в том числе и канцерогенез. На экспериментальной модели для изучения фиброгенеза установлено, что *SMAD 7* предотвращает активацию звездчатых клеток и фиброз печени [24]. Поскольку изучение ассоциации с полиморфным вариантом гена *SMAD 7* у больных ХГС и ХГВ не проводилось, то сравнить полученные нами результаты с литературными данными не представляется возможным. Таким образом, результаты нашего исследования совпадают с данными отечественных и зарубежных авторов о значении полиморфизма ряда генов в прогрессировании фиброза печени у больных с хронической патологией печени.

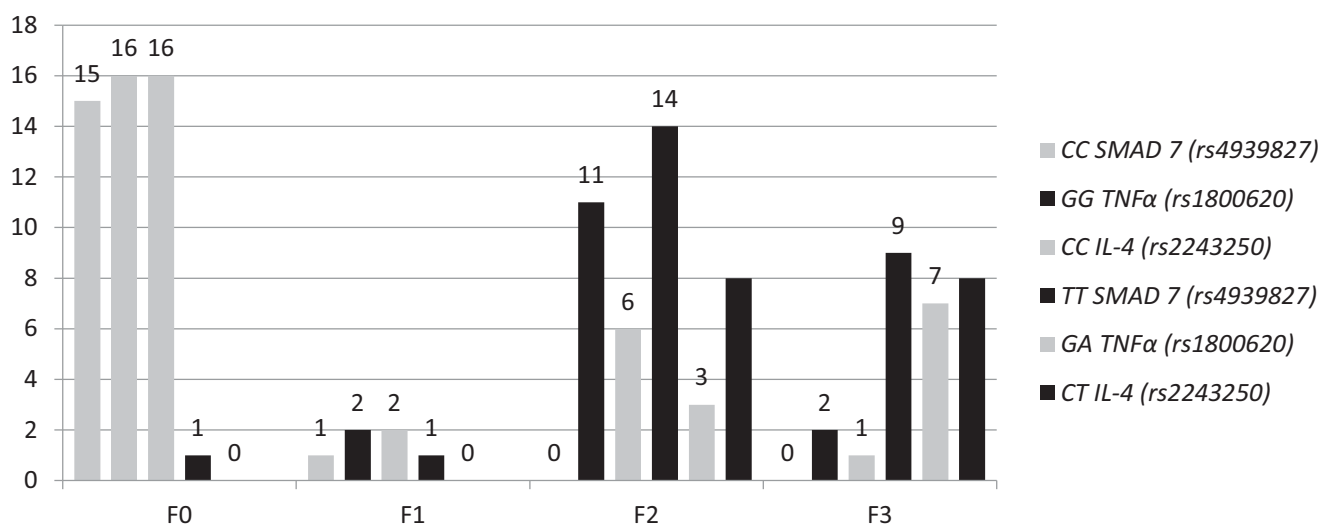
Установленная взаимосвязь стадии фиброза печени по шкале METAVIR и полиморфизма генов цитокинов *SMAD 7 (rs4939827)*, *TNFA (rs1800620)* и *IL-4 (rs2243250)* позволила сделать предположение о возможности создания прогностической шкалы для оценки индивидуального риска быстрого прогрессирования фиброза печени.

Для упрощения создания шкалы аллели генов цитокинов *SMAD 7 (rs4939827)*, *TNFA (rs1800620)*, *IL-4 (rs2243250)*, оцененные как «профибротические», были закодированы как «-1» балл; аллели генов цитокинов *SMAD 7 (rs4939827)*, *TNFA (rs1800620)*, *IL-4 (rs2243250)*, описанные как «протективные», были закодированы как «+1» балл; в дальнейшем произведено суммирование полученных результатов. Меньшая вероятность развития фиброза печени F3 предполагается у пациентов с большей суммой баллов (табл. 6).

Таблица 6

Количество пациентов с ХГВ с профибротическими и протективными аллелями исследуемых полиморфизмов в зависимости от степени фиброза печени

	Протективные			Профибротические		
	<i>CC SMAD 7 (rs4939827)</i>	<i>GG TNFA (rs1800620)</i>	<i>CC IL-4 (rs2243250)</i>	<i>TT SMAD 7 (rs4939827)</i>	<i>GA TNFA (rs1800620)</i>	<i>CT IL-4 (rs2243250)</i>
F0	15	16	16	1	–	–
F1	1	2	2	1	–	–
F2	–	11	6	14	3	8
F3	–	2	1	9	7	8



Распределение «протективных» (обозначены серым цветом) и «профибротических» (обозначены черным цветом) аллелей в зависимости от стадии фиброза печени у пациентов с ХГВ

На приведенной ниже диаграмме отмечается преобладание «профибротических» аллелей у пациентов с высокой степенью фиброза и «протективных» — у пациентов с ХГВ с минимальной стадией фиброза.

Заключение

Предложенная шкала за счет комплексной оценки полиморфизма аллелей генов цитокинов и стадии фиброза печени по шкале METAVIR дает возможность с высокой степенью достоверности осуществить индивидуальную оценку риска прогрессирования хронического гепатита и, возможно, составить персонализированный план терапии пациента. Кодирование изученных полиморфизмов и последующий подсчет могут быть автоматизированы, что не требует значительных финансовых вложений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Чуланов В.П., Зуева А.П., Костюшев Д.С. и др. Гепатит С стал излечим. Гепатит В — следующий? *Терапевтический архив*. 2017;11:4–13. DOI: 10.17116/terarkh201789114-13.
- Бакулин И.Г., Хийменова Т.Ю., Сидорова И.О. Лечение больных с циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы. *Терапевтический архив*. 2013;12:114–8.
- Kounbil L., Karajannis P. The epidemic control of hepatitis B virus modulates the outcome of infection. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6:49. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01491.
- European association for study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 2017;67:370–98.
- Bremer C., Glebe D. The Molecular Virology of hepatitis B virus. *Seminars in Liver Disease*. 2013;33(2):103–12. DOI: 10.1055/s-0033-1345717.
- Busca A., Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Virology*. 2014;11:1–8. DOI: 10.1186/1743-422X-11-22.
- Nassal M. HBVcccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*. 2015;64(12):1972–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309809.
- Yang H.-C., Kao J.-H. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerging Microbes and Infections*. 2014;3(9):e64. DOI: 10.1038/emi.2014.64.
- Li H., Yang F., Gao B. et al. Hepatitis B virus infection in hepatocellular carcinoma tissues upregulates expression of DNA methyltransferases. *J. Clin. Exp. Med*. 2015;8(3):4175–85.
- Wang L., Wang K., Zou Z.Q. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J. Hepatol*. 2015;7:2980–91. DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2980.
- Pei R.J., Chen X.W., Lu M.J. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(33):11618–29. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11618.
- Rehermann B. Natural Killer Cells in Viral Hepatitis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;1(6):578–88. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.09.004.
- Funk E., Kottlil S., Gilliam B., Talwani R. Tickling the TLR7 to cure viral hepatitis. *J. Transl. Med*. 2014;14:12:129. DOI: 10.1186/1479-5876-12-129.
- Gane E.J., Lim Y.S., Gordon S.C. et al. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 2015;63(2):320–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.037. Epub 2015 Feb 27.
- Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И., Малова Е.С. Молекулярная биология вируса гепатита В и иммунопатогенез хронического вирусного гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;(2):119–26. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-2-119-126.
- Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Стратегия иммунной эвазии патогенов: супрессия иммунного ответа путем активирования Т-регуляторных клеток хозяина. *Иммунология*. 2016;37(1):35–46. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-35-46.
- Liston A., Gray D.H. Homeostatic control of regulatory T-cell diversity. *Nat. Rev. Immunol*. 2014;14(3):154–65. DOI: 10.1038/nri3605.
- Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении болезней человека. СПб.: Фолиант, 2018.
- Шевченко А.В., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф. и др. Конституционные основы уровней спонтанной и индуцированной продукции цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6 и IL-10 у здоровых лиц европейского населения России. *Иммунология*. 2016;37(5):232–8. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-5-232-238.
- Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J. Hepatol*. 2015;62(1):15–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.039.
- Николаева Л.И., Колотвин А.В., Самоходская Л.М. и др. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;5:7–13.
- Мороз Л.В., Язык И.В., Очердько О.М., Лівшиць Л.А., Пампуха В.М. *Спосіб прогнозування темпу прогресування фіброзу*

печінки у хворих на хронічний гепатит С. Патент № 2015 03954 103143; 2015

23. Macias M.J., Martin-Malpartida P., Massagué J. Structural determinants of Smad function in TGF- β signaling. *Trends Biochem. Sci.* 2015;40(6):296–308. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.03.012
24. Feng T., Dzieran J., Yuan X., Dropmann A., Maass T. et al. Hepatocyte-specific Smad7 deletion accelerates DEN-induced HCC via activation of STAT3 signaling in mice *Oncogenesis*. 2017;6(1):e294. DOI: 10.1038/oncsis.2016.85

REFERENCES

1. Chulanov V.P., Zueva A.P., Kostjusev D.S. et al. Hepatitis C has become curable. Hepatitis B — next? *Terapevticheskiy arhiv*. 2017;11:4–13. DOI: 10.17116/terarkh201789114-13 (in Russian).
2. Bakulin I.G., Hijmenova T.Ju., Sidorova I.O. Treatment of patients with liver cirrhosis HBV — etiology: successes, unresolved issues. *Terapevticheskiy arhiv*. 2013;12:114–8. (in Russian)
3. Kounbil L., Karajannis P. The epidemic control of hepatitis B virus modulates the outcome of infection. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6:149. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01491.
4. European association for study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatology*. 2017;67:370–98.
5. Bremer C., Glebe D. The Molecular Virology of hepatitis B virus. Seminar in Liver Disease. 2013;33(2):103–12. DOI: 10.1055/s-0033-1345717.
6. Busca A., Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Virology J.* 2014;11:1–8. DOI: 10.1186 / 1743-422X-11-22.
7. Nassal M. HBVcccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*. 2015;64(12):1972–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309809.
8. Yang H.-C., Kao J.-H. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerging Microbes and Infections*. 2014;3(9):e64. DOI: 10.1038/emi.2014.64
9. Li H., Yang F., Gao B. et al. Hepatitis B virus infection in hepatocellular carcinoma tissues upregulates expression of DNA methyltransferases. *J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(3):4175–85.
10. Wang L., Wang K., Zou Z.Q. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J. Hepatol.* 2015;7:2980–91. DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2980.
11. Pei R.J., Chen X.W., Lu M.J. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways. *World J. Gastroenterol.* 2014;7;20(33):11618–29. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11618.
12. Reherrmann B. Natural Killer Cells in Viral Hepatitis. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;1(6):578–88. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.09.004.
13. Funk E., Kottlil S., Gilliam B., Talwani R. Tickling the TLR7 to cure viral hepatitis. *J. Transl. Med.* 2014;14;12:129. DOI: 10.1186/1479-5876-12-129.
14. Gane E.J., Lim Y.S., Gordon S.C., Visvanathan K., Sicard E., Fedorak R.N. et al. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2015;63(2):320–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.037. Epub 2015 Feb 27.
15. Balmasova I.P., Sepiashvili R.I., Malova E.S. Molecular biology of hepatitis B virus and immunopathogenesis of chronic viral hepatitis B. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2016;(2):119–26. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-2-119-126 (in Russian).
16. Garib F. Ju., Rizopulu A.P. Pathogen immune evasion strategy: suppressing the immune response by activating host T-regulatory cells. *Immunologija*. 2016;37(1);35–46. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-35-46 (in Russian).
17. Liston A., Gray D.H. Homeostatic control of regulatory T-cell diversity. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(3):154–65. DOI: 10.1038/nri3605.
18. Simbirtsev A.S. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. 2018. St. Petersburg: FOLIANT (in Russian)
19. Shevchenko A.V., Kononov V.I., Prokofev V.F. et al. The constitutional basis of the levels of spontaneous and induced production of cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, and IL-10 in healthy individuals of the Caucasian European population. *Immunologija*. 2016;37(5):232–8. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-5-232-238 (in Russian).
20. Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J. Hepatol.* 2015;62(1):15–24. DOI:10.1016/j.jhep.2015.02.039.
21. Nikolaeva L.I., Kolotvin A.V., Samohodskaja L.M. et al. Analysis of the influence of hepatitis C virus genetic factors and the polymorphism of genes of infected people on the development of liver fibrosis. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2012;5:7–13. (in Russian)
22. Moroz L.V., Jacik I.V., Ochered'ko O.M., Livshic' L.A., Pampuha V.M. *Method for predicting rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Patent RF № 2015 03954 103143; 2015 (in Ukrainian).
23. Macias M.J., Martin-Malpartida P., Massagué J. Structural determinants of Smad function in TGF- β signaling. *Trends Biochem. Sci.* 2015;40(6):296–308. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.03.012.
24. Feng T., Dzieran J., Yuan X. et al. Hepatocyte-specific Smad7 deletion accelerates DEN-induced HCC via activation of STAT3 signaling in mice. *Oncogenesis*. 2017;6(1):e294. doi: 10.1038/oncsis.2016.85.

Поступила 15.03.20

Самойлова Ю.Г.¹, Матвеева М.В.¹, Тонких О.С.¹, Лейман О.П.¹, Фимушкина Н.Ю.¹,
Кудлай Д.А.², Воржцова И.Н.¹, Харахулах М.И.³

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА НА РАЗНЫХ РЕЖИМАХ БАЗИСНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава России, 634050, Томск, Россия

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115522, Москва, Россия

³ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», 634063, Томск, Россия

Цель: изучить морфометрические характеристики головного мозга у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, получающих инсулинотерапию в разных режимах, с учетом вариабельности гликемии. **Материал и методы.** Было обследовано 120 пациентов с СД 1-го типа, проживающих в г. Томске и Томской области. Все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа — пациенты, получающие инсулин в базис-болюсном режиме многократных инъекций (МИИ), 2-я группа — использующие помповую инсулинотерапию путем постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) с помощью носимого дозатора. Данную терапию пациенты принимали не менее 6 месяцев до включения в исследование. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, тестирование когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы (MoCA-тест), непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) с помощью приборов iPro™2 Professional Continuous Glucose Monitoring (Medtronic, США), FreeStyle Libre (Abbot, США) в течение 14 сут, стандартная магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате 1,5 Тесла в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях с использованием T2, T1 и применением программ с подавлением сигнала свободной воды. Обработывали результаты МРТ с помощью Free Surfer (США) и алгоритма сегментации recon-all. Статистический анализ был проведен с использованием программного пакета R-system. **Результаты.** Было выявлено, что в обеих группах с СД 1-го типа отмечается снижение когнитивных функций. Показано, что ППИИ ассоциировано с лучшим выполнением заданий MoCA-теста. Кроме того, зарегистрировано, что более частые эпизоды диабетического кетоацидоза и повышенный гликированный гемоглобин (HbA1c) являются основными причинами когнитивных нарушений у пациентов с СД 1-го типа. Изменение морфометрических параметров головного мозга взаимосвязано с вариабельностью гликемии. **Заключение.** У пациентов с СД 1-го типа верифицированы когнитивные нарушения, ассоциированные с острой и хронической гипергликемией. Морфометрические особенности изменений головного мозга в большей степени зависят от вариабельности гликемии. ППИИ способствует улучшению когнитивных функций.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; многократные инъекции инсулина; постоянная подкожная инфузия инсулина; когнитивные нарушения; вариабельность гликемии; морфометрия.

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Тонких О.С., Лейман О.П., Фимушкина Н.Ю., Кудлай Д.А., Воржцова И.Н., Харахулах М.И. Когнитивные функции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на разных режимах базисной инсулинотерапии. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):363–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-363-367>

Для корреспонденции: Матвеева Мария Владимировна — канд. мед. наук, ассистент кафедры детских болезней, кафедры эндокринологии и диабетологии; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru.

Samoilova Yu.G.¹, Matveeva M.V.¹, Tonkikh O.S.¹, Leiman O.P.¹, Fimushkina N.Yu.¹, Kudlai D.A.²,
Vorzhitsova I.N.¹, Kharakhulakh M.I.³

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS ON DIFFERENT MODES OF BASIC BOLUS INSULIN THERAPY

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 634050, Tomsk, Russia

²SSC Institute of Immunology FMBA of Russia, 115522, Moscow, Russia

³Tomsk Regional Clinical Hospital, 634063, Tomsk, Russia

Objective — to study the morphometric characteristics of the brain in patients with type 1 diabetes mellitus (DM) receiving insulin therapy in different modes, taking into account the variability of glycemia. **Material and methods.** 120 patients with type 1 diabetes, living in Tomsk and the Tomsk Region, were examined. All patients were divided into 2 groups: group 1 — patients receiving insulin in the base-bolus regimen of multiple insulin injections (MI), group 2 — using pump insulin therapy by continuous subcutaneous infusion of insulin using a wearable dispenser (CSII). Patients took this therapy for at least 6 months before inclusion in the study. All patients underwent a general clinical examination, testing of cognitive functions using the Montreal scale (MoCA test), continuous monitoring of blood glycemia (CMG) using iPro™2 Professional Continuous Glucose Monitoring (Medtronic, USA), FreeStyle Libre (Abbot, USA) in for 14 days, standard magnetic resonance imaging (MRI) on a 1.5 Tesla apparatus in axial, sagittal and coronal projections using T2, T1, and using programs that suppress the signal of free water. We processed the results of MRI using Free Surfer (USA) and recon-all segmentation algorithm. Statistical analysis was performed using the R-system software package. **Results.** It was found that in both groups with type 1 diabetes there was a decrease in cognitive functions. It has been shown that CSII is associated with the best completion of the MoCA test. In addition, it has been reported that more frequent episodes of diabetic ketoacidosis and increased glycated hemoglobin (HbA1c) are the main causes of cognitive impairment in this group of patients. Changes in the morphometric parameters of the brain are interconnected with glycemic variability. **Conclusion.** In patients with type 1 diabetes, cognitive impairment associated with acute and chronic hyperglycemia was verified. Morphometric features of brain changes are more dependent on glycemic variability. CSII helps improve cognitive function.

Key words: type 1 diabetes mellitus; multiple injections of insulin; continuous subcutaneous insulin infusion; cognitive impairment; glycemic variability; morphometry.

For citation: Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Tonkikh O. S., Leiman O.P., Fimushkina N.Yu., Kudlai D.A., Vorzhtsova I.N., Khara-khulakh M.I. Morphometric characteristics of the brain in patients with type 1 diabetes mellitus on different modes of basic bolus insulin therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):363–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-363-367>

For correspondence: Mariia V. Matveeva — MD, PhD, assistant Lecturer of the Department of Propedeutics of Children's Diseases, Department of Endocrinologists and Diabetology; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study was supported by a grant of the President, agreement 075-15-2020-192 of 03/19/2020.

Information about authors

Samoilova Yu.G., ORCID: 0000-0002-2667-4842

Matveeva M.V., ORCID: 0000-0001-9966-6686

Tonkikh O.S., ORCID: 0000-0003-0589-0260

Leiman O.P., ORCID: 0000-0002-4340-5273

Fimushkina N.Yu., ORCID: 0000-0002-6452-6584

Kudlai D.A., ORCID: 0000-0002-4212-3848

Vorzhtsova I.N., ORCID: 0000-0002-1610-0896

Received 02.04.20

Введение

СД считается одной из серьезнейших проблем здравоохранения, так, по данным атласа Американской диабетической ассоциации, этим заболеванием страдают около 425 млн человек в мире и из них 7–12% болеют СД 1-го типа [1]. СД является хроническим прогрессирующим заболеванием с развитием различных осложнений, в том числе со стороны центральной нервной системы, проявляясь когнитивными нарушениями [2]. Патогенез когнитивной дисфункции при СД активно изучается учеными. Например, уже показано, что дефицит инсулина или резистентность к нему играют основополагающую роль как в развитии самого заболевания, так и в снижении когнитивной функции [3].

При надлежащем контроле СД больные могут жить долго с высоким качеством жизни. Одним из таких методов можно считать внедрение новых технологий в лечение данного заболевания, а именно — изменение способа доставки инсулина в организм пациента [4]. Современные помпы многофункциональны, удобны и позволяют улучшить контроль и компенсацию СД 1-го типа [5]. В исследованиях австралийских ученых приводятся данные о положительном влиянии ППИИ закрытого контура на контроль и управление СД [6]. Поэтому можно предположить, что данный режим инсулинотерапии и снижение вариабельности гликемии также могут стать профилактикой развития когнитивных нарушений у пациентов с СД 1-го типа и оказывать влияние на морфометрические характеристики головного мозга [6].

Цель — изучить морфометрические характеристики головного мозга с учетом вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом СД 1-го типа, получающих инсулинотерапию в разных режимах.

Материал и методы

По дизайну исследование является наблюдательным, одноцентровым, поперечным, одномоментным. Критериями исключения являлись: наличие органического поражения головного мозга (опухоль, инсульт);

употребление психотропных, наркотических и ноотропных препаратов. Пациенты проходили обследование в терапевтическом отделении клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Набор пациентов в исследование проводился в период с 2018 по 2019 г. Протокол включал в себя 3 встречи. На визите 1 проводили общий осмотр, нейропсихологическое тестирование, забор крови и установку прибора для непрерывного мониторингирования глюкозы. На визите 2 анализировали результаты мониторинга и разъясняли результаты тестирования пациентам. Визит 3 включал проведение МРТ. Основными параметрами, определявшимися в ходе исследования, были уровень HbA_{1c}, коэффициенты вариабельности гликемии, результаты нейропсихологического тестирования, морфометрические данные структур головного мозга. Дополнительно проводился корреляционный анализ показателей углеводного обмена, коэффициентов вариабельности гликемии с результатами нейропсихологического тестирования.

В исследование было включено 120 человек с СД 1-го типа в возрасте 29,3 года, длительность заболевания — 12,8 года. Больные были распределены на две группы: в 1-ю группу включены пациенты, которые получали базис-болюсную инсулинотерапию в режиме МПИ, во 2-ю группу — получавшие базис-болюсную инсулинотерапию путем ППИИ. На этой терапии испытуемые находились не менее 6 месяцев до включения в исследование.

Данная научно-исследовательская работа утверждена этическим комитетом ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (№ 5265 от 02.05.2017 г., председатель — профессор Букреева Е.Б.).

Принципы расчета размера выборки: использовали формулу расчета минимального объема групп для сравнения показателя в двух независимых группах. Методы статистического анализа данных: статистическая обработка была проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 19.0.0, русская версия. Использовались следующие коэффициенты: W-теста Шапиро-

Уилка, оценка распределения, t-критерий Стьюдента для нормального и Z-критерий Манна–Уитни для ненормального распределения, критерий Уилкоксона для зависимых данных. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения ($\bar{X}$), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me , $Q1$ – $Q3$) в зависимости от типа распределения. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Качественные данные анализировались с помощью частотного анализа. Для определения достоверности использовался критерий χ^2 Пирсона. Для оценки корреляционной зависимости показателей использовали коэффициент Спирмена.

Результаты

Группы не имели различия по возрасту (МИИ — 29,2 года, ППИИ — 29,4 года соответственно) и длительности заболевания (МИИ — 12,1 года, ППИИ — 12,8 года соответственно). Показатели углеводного обмена были также сопоставимы: средний уровень гликемии натощак в группе МИИ был равен 8,7 ммоль/л, в группе с ППИИ — 8,2 ммоль/л; средний уровень HbA1c составил 8,5 и 7,6% соответственно. Эпизоды тяжелых гипогликемий были также зарегистрированы, их частота среди пациентов составила 15 и 16% для двух групп. В результате сравнения двух групп значимые различия выявлены только по параметру частоты эпизодов диабетического кетацидоза в анамнезе у пациентов на МИИ ($\chi^2 = 0,565$, $p = 0,003$). Характеристика наличия осложнений представлена на рис. 1.

Оценка осложнений СД показала, что ретинопатия и полинейропатия чаще были верифицированы у пациентов на МИИ ($U = 633$, $p = 0,001$; $U = 558$, $p = 0,028$).

При проведении анализа вариабельности гликемии было выявлено, что у пациентов, получающих режим МИИ, регистрировались достоверно более высокие значения (см. таблицу).

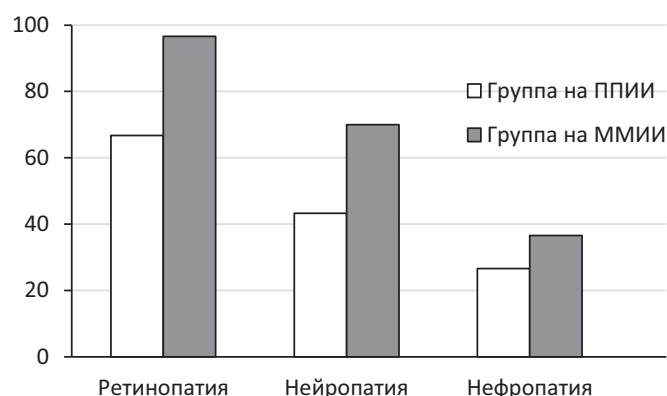


Рис. 1. Характеристика осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа:

ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; ММИИ — множественные инъекции инсулина

При мониторинговании выявили высокие значения амплитуды колебаний гликемии (MAGE) и риска гипергликемии (HBGI), а также продолжительности нахождения в целевом диапазоне гликемии (TIR), что указывает на отсутствие достижения целевых уровней параметров углеводного обмена. Полученные данные свидетельствуют о том, что в целом показатели вариабельности гликемии были ближе к целевым значениям у больных, находящихся на помповой инсулинотерапии.

Анализ когнитивных функций проводился с помощью MoCA-теста (рис. 2).

При анализе MoCA-теста было выявлено, что у пациентов обеих групп снижены когнитивные функции ($22,2 \pm 3,7$; $24,5 \pm 3,7$ балла при норме более 26 баллов), однако во 2-ой группе общее количество баллов больше. И в этой же группе пациенты лучше выполнили задания на внимание ($U = 565$, $p = 0,032$).

Морфометрия различных структур головного мозга показала различия в размерах гиппокампа справа

Характеристика показателей вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Показатель	Пациенты с СД 1-го типа ($n = 120$)		p
	режим множественных инъекций инсулина ($n = 60$)	режим помповой инсулинотерапии ($n = 60$)	
Стандартное отклонение (SD) гликемии, ммоль/л	6,3 (3,1–7,5)	6,2 (2,7–8,2)	0,665
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	4,6 (3,4–6,9)	4,5 (3,99–7,1)	0,683
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) ² /ч	4,2 (3,4–6,4)	4,1 (2,7–4,3)	0,084
Индикатор качества контроля гликемии (индекс J) (ммоль/л) ²	48,9 (25,8–77,3)	58,55 (21,1–68,6)	0,773
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	3,1 (2,0–4,77)	4,3 (3,6–5,8)	0,060
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	10,1 (6,7–19,3)	7,9 (3,8–9,9)	0,027
Среднее суточных различий (MODD) гликемии, ммоль/л	4,5 (2,8–5,8)	3,8 (3,0–4,9)	0,553
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	8,45 (6,55–9,60)	5,7 (4,5–8,4)	0,013
Среднее значение риска (ADRR) гипо- и гипергликемических состояний	29,2 (22,1–49,8)	27,85 (24,3–47,2)	0,387
Продолжительность нахождения в целевом уровне гликемии (TIR), %	21,0 (20,8–24,5)	25,8 (25,0–28,0)	0,019

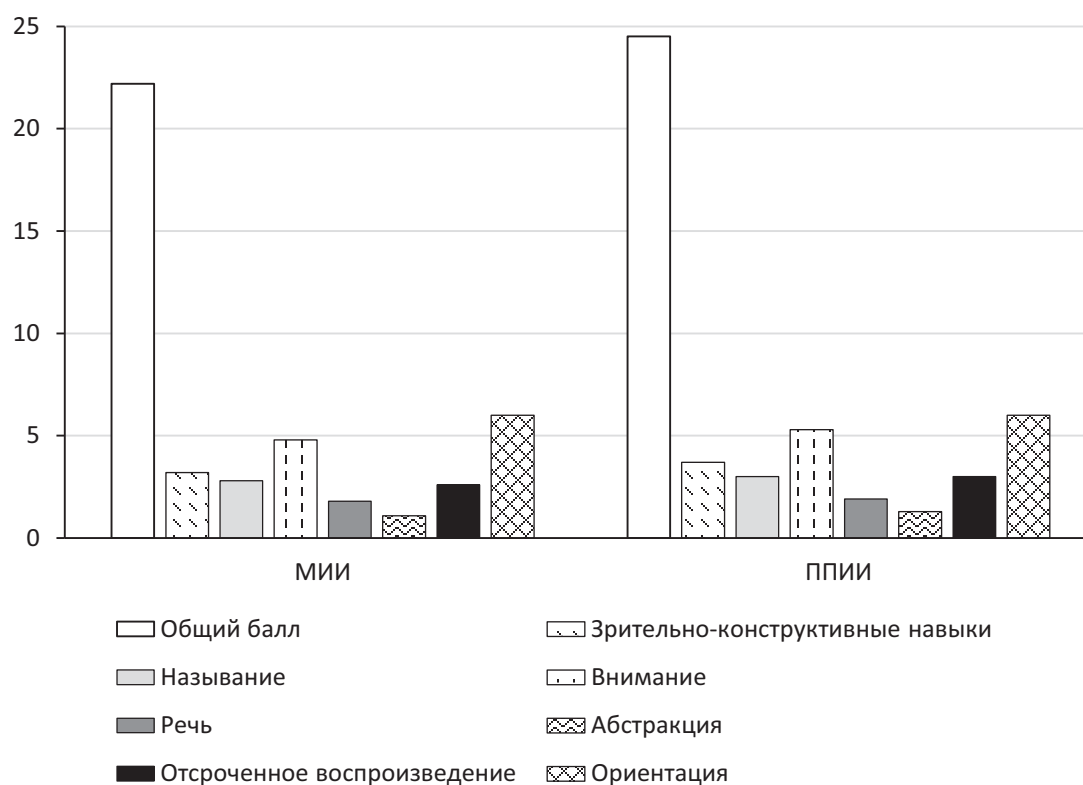


Рис. 2. Результаты Монреальской шкалы когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от режима инсулинотерапии:

ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина

($t = 2,3$; $p = 0,047$), а также белого вещества левой гемисферы ($U = 0,0$; $Z = 2,5$, $p = 0,01$), которые были меньше в группе МИИ.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что более частые эпизоды диабетического кетоацидоза в анамнезе приводят к снижению когнитивных функций по общему баллу МоСА-теста ($r = -0,375$, $p = 0,004$), а также непосредственно высокий HbA1c ассоциирован с низкими баллами в задании на зрительно-конструктивные навыки ($r = -0,291$, $p = 0,024$). Показано, что использование ППИИ ассоциировано с лучшим выполнением заданий на когнитивные функции ($r = -0,354$, $p = 0,006$). Интересно, что различные коэффициенты вариability имеют непосредственное влияние на колебание размеров различных структур головного мозга: изменение размеров таламуса — J-индекс, LBG1 ($S = 0,7$, $p = 0,02$; $S = 0,9$, $p = 0,001$); бледный шар и LBG1 ($S = 0,7$, $p = 0,002$), гиппокамп справа и LBG1 ($S = 0,5$, $p = 0,003$), левый таламус и LBG1 ($S = 0,9$, $p = 0,002$), прилежащее ядро — MAG, LBG1 ($S = 0,4$, $p = 0,007$; $S = 0,7$, $p = 0,003$).

Обсуждение

СД 1-го типа ассоциирован с медленным прогрессирующим поражением органов-мишеней, в том числе головного мозга, и развитием когнитивных нарушений. В проведенном исследовании получены аналогичные результаты: отмечается снижение когнитивных функций — уменьшение показателей МоСА-теста как в 1-й,

так и во 2-й группе до 22 и 24 баллов соответственно [8]. Показано, что уровень гипергликемии и длительность СД ассоциированы со степенью когнитивного снижения [9, 10]. Полученные результаты показали, что основными причинами когнитивных нарушений у исследуемых пациентов были высокий уровень HbA1c, вариабельность глюкозы и частые эпизоды диабетического кетоацидоза в анамнезе [11]. Однако существуют исследования, показавшие связь эпизодов гипогликемии и когнитивного снижения у пациентов с СД [12].

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с СД 1-го типа значительно увеличилась за прошедшие три десятилетия за счет внедрения современных технологий. Так, по данным некоторых авторов ППИИ не только улучшает вариабельность гликемии, но и уменьшает выраженность и предупреждает развитие различных осложнений [13]. В представленном исследовании у пациентов на ППИИ были более хорошие показатели МоСА-теста, в особенности результаты задания на внимание. Вместе с тем имеющийся в настоящее время маркер для контроля гликемии — уровень HbA1c не всегда отражает экскурсию гипер- и гипогликемии. Пациенты с аналогичными уровнями HbA1c и средними значениями глюкозы могут иметь значительно отличающуюся ежедневную вариабельность гликемии. При анализе вариабельности гликемии в проведенном нами исследовании отмечалось значительное повышение коэффициентов вариабельности гликемии при СД 1-го типа. Также имело место

уменьшение времени нахождения глюкозы сыворотки в целевых уровнях гликемии для обоих типов СД. Суточные флуктуации глюкозы, такие как пики и спады, влияют на развитие окислительного стресса, что, вероятно, приводит к формированию когнитивных нарушений [14]. Следовательно, дисгликемия, случаи диабетического кетоацидоза и гипогликемии характерны для СД и являются фактором развития когнитивных расстройств и изменения морфометрических параметров структур головного мозга.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов с СД 1-го типа снижены когнитивные функции. Наиболее частой причиной являются хроническая гипергликемия и частые эпизоды тяжелого кетоацидоза. Вариабельность гликемии (коэффициенты J-индекс, LBG1, MAG) больше всего ассоциированы с колебаниями морфометрических характеристик головного мозга при СД 1-го типа. ППНН обладает проактивным эффектом в плане нарушения когнитивных функций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке гранта Президента, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020.

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Lu F.P., Lin K.P., Kuo H.K. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2009;4:e4144. DOI: 10.1371/journal.pone.0004144.
3. Jash K., Gondaliya P., Kirave P., Kulkarni B., Sunkaria A., Kalia K. Cognitive dysfunction: A growing link between diabetes and Alzheimer's disease. *Drug. Dev. Res.* 2019;81:144–64. DOI: 10.1002/ddr.21579.
4. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. *Сахарный диабет*. 2013;(3):4–10.
5. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. ПРОЕКТ. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):44–77.
6. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. и др. Нейровизуализационные методики оценки головного мозга при сахарном диабете. *PMЖ*. 2019;7:8–10.
7. Li W., Huang E., Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J. Alzheimers Dis.* 2017;57(1):29–36. DOI: 10.3233/JAD-161250.
8. McAuley S.A., de Bock M.I., Sundararajan V. et al. Effect of 6 months of hybrid closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020274. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020274.
9. Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad. Med.* 2009;121:5:68–81.
10. Слободин Т.А., Горева А.В. Когнитивный резерв: причины снижения и защитные механизмы. *Международный неврологический журнал*. 2012;3:49:161–5.
11. Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Ротканк М.А., Матвеева М.В. Вариабельность гликемии и когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Клиническая медицина*. 2018;96(8):741–5.
12. Kappelle J.L., Heine R.H., Dekker J.M. et al. Patients with cognitive functioning in elderly persons with type 2 diabetes and metabolic syndrome: the hoorn have more severe and frequent hypoglycemia episodes study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2015;26:261–9.
13. Orr C.J., Hopman W., Yen J.L. et al. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17:49–54.
14. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):66–71.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Lu F.P., Lin K.P., Kuo H.K. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2009;4:e4144. DOI: 10.1371/journal.pone.0004144.
3. Jash K., Gondaliya P., Kirave P., Kulkarni B., Sunkaria A., Kalia K. Cognitive dysfunction: A growing link between diabetes and Alzheimer's disease. *Drug. Dev. Res.* 2019;81:144–64. DOI: 10.1002/ddr.21579.
4. Dedov I.I. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complication. *Diabetes mellitus*. 2013;(3):4–10. (in Russian) DOI: 10.14341/2072-0351-811
5. Shestakova M.V., Majorov A.Ju., Filippov Ju.I. et al. Federal clinical guidelines for insulin pump therapy and continuous glycemic monitoring in patients with diabetes mellitus. PROJECT. *Problems of endocrinology*. 2015; 61(6):44–77. (in Russian)
6. Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G., Tolmachov I.V., Brazovskiy K.S., Leiman O.P. et al. Brain neuroimaging technologies in diabetes. *Russian Medical Journal*. 2019; 7: 8-10. (in Russian)
7. Li W., Huang E., Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J. Alzheimers Dis.* 2017;57(1):29–36. DOI: 10.3233/JAD-161250.
8. McAuley S.A., de Bock M.I., Sundararajan V. et al. Effect of 6 months of hybrid closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020274. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020274.
9. Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad. Med.* 2009;121:5:68–81.
10. Slobodin T.N., Goreva A.V. Cognitive reserve: causes of impairment and defense mechanisms. *International neurological journal*. 2012;3:49:161–5. (in Russian)
11. Samoylova Yu.G., Matveeva M.V., Zhukova N.G., Rokank M.A. Variability of glycemia and cognitive impairment in patients with diabetes mellitus type 1. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;96(8):741–5. (in Russian) DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-8-741-745.
12. Kappelle J.L., Heine R.H., Dekker J.M. et al. Patients with Cognitive Functioning in Elderly Persons with Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome: the Hoorn have more severe and frequent hypoglycemia episodes Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2015;26:261–9.
13. Orr C.J., Hopman W., Yen J.L. et al. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17:49–54.
14. Klimontov V.V., Myakina N.E. The relationships between glucose variability and renal function in type 2 diabetes patients on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):66–71. (in Russian) DOI: 10.14341/DM7181.

Фармакотерапия

© СИМОНЕНКО В.Б., САРМАНАЕВ С.Х., 2020

Симоненко В.Б.¹, Сарманаев С.Х.²

ОСТРАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ТРАВМА НА ВОЙНЕ (к 105-летию применения средств медицинской защиты от поражающего действия отравляющих веществ)

¹Филиал ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, 107392, Москва, Россия

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», 119435, Москва, Россия

Боевые отравляющие вещества, в особенности фосфорорганические соединения, представляют серьезную опасность при их использовании в боевых действиях. Несмотря на большой опыт, накопленный за 105 лет, прошедших с первого применения средств медицинской защиты от поражения боевыми отравляющими веществами, система медицинской защиты требует дальнейшего совершенствования и развития. Колоссальные усилия, предпринятые Советским Союзом в предвоенный период (1930–1940-е гг.), предупредили намерения фашистской Германии по использованию отравляющих веществ в ходе Великой Отечественной войны. Сохраняющаяся опасность применения химического оружия в боевых действиях, а также террористические угрозы обуславливают необходимость в поддержании высокого уровня готовности к предупреждению и ликвидации медицинских последствий поражения отравляющими веществами.

Ключевые слова: Великая Отечественная война; токсикология; отравляющие вещества; медицинская защита; боевая химическая травма.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Сарманаев С.Х. Острая химическая травма на войне (к 105-летию применения средств медицинской защиты от поражающего действия отравляющих веществ). *Клиническая медицина*. 2020;98(5):368–374.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-368-374>

Для корреспонденции: Сарманаев Салават Хамитович — д-р мед. наук, проф.; e-mail: ssarm@bk.ru

Simonenko V.B.¹, Sarmanayev S.H.²

ACUTE CHEMICAL TRAUMA IN WAR (to the 105th anniversary of the use of medical protection against the damaging effects of toxic substances)

¹S.M. Kirov Military Medical Academy (Branch) of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 107392, Moscow, Russia

²Federal Scientific And Clinical Center of Physical and Chemical Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, 119435, Moscow, Russia

Chemical warfare agents, especially organophosphates, pose a serious threat when used in war. Despite the extensive experience gained over the 105 years since the first use of medical protection against military poisoning, the system of medical protection requires further improvement and development. The enormous efforts made by the Soviet Union in the pre-war period (1930s–1940s) prevented the intentions of the nazi Germany to use toxic substances during the Velikaya otechestvennaya vojna. The continuing danger of using chemical weapons in combat, as well as terrorist threats, necessitates maintaining a high level of preparedness to prevent and eliminate the medical consequences of exposure to toxic substances.

Key words: Velikaya otechestvennaya vojna; toxicology; toxic substances; medical protection; war chemical trauma.

For citation: Simonenko V.B., Sarmanayev S.H. Acute chemical trauma in war (to the 105th anniversary of the use of medical protection against the damaging effects of toxic substances). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):368–374.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-368-374>

For correspondence: Salavat Kh. Sarmanayev — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: ssarm@bk.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02.04.20

Применение токсичных соединений в боевых действиях имеет давнюю историю. Описано множество фактов применения токсикантов в военных действиях и конфликтах, относящихся ко всем временам [1–3]. Точно так же как прогресс химического синтеза привел к огромным достижениям в обществе, многовековое совершенствование концепции использования отрав-

ляющих веществ (ОВ) в войнах давало существенные преимущества их обладателю [4, 5].

XX век считался веком химии, поэтому в его начале рост химической промышленности оказал сильное влияние на развитие токсикологии. Особенно интенсивно химическое производство развивалось в Германии — суммарная стоимость химической продукции,

Фармакотерапия

произведенной в 1913 г. в Германии, превышала таковую во Франции, Англии, России и Италии, вместе взятых.

Политика и риторика конца XIX века готовили страны по обе стороны надвигающейся Первой мировой войны к применению химического оружия [5]. Первая мировая война ясно продемонстрировала смертоносную и разрушительную природу применения токсикантов в современной войне. Противники экспериментировали с тактикой ведения войны с использованием ОВ и следовали примеру своего противника [6]. Неудивительно, что эта война известна как «война химиков» [7].

Крупнейший концерн «И.Г. Фарбениндустри» стал одним из первых финансировать не только прикладные, но и теоретические исследования в области химии. В лабораториях концерна под руководством Фрица Габера был разработан способ связывания атмосферного азота в получении аммиака и нитратов для производства красителей и взрывчатых веществ. Ф. Габер был удостоен в 1918 г. Нобелевской премии. Перед Первой мировой войной он возглавил в концерне военно-химические исследования. Именно по предложению Ф. Габера и при его непосредственном техническом руководстве 105 лет назад — 22 апреля 1915 г. — состоялась первая химическая атака немецких войск против англо-французских солдат в местечке Ипр (Бельгия), а его самого называли «отцом химического оружия».

Применение Германией ОВ на полях Первой мировой войны потребовало принятия безотлагательных мер Россией и ее союзниками по противодействию химическому оружию [8–10]. Ответ отечественных токсикологов на ведение немцами войны с помощью «удушливых газов» был оперативным — в Петрограде создан Военно-химический комитет, в состав которого входил газовый отдел, предназначенный для координации научных исследований по разработке тактики и средств медицинской защиты. Руководителем отдела стал профессор Военно-медицинской академии Григорий Витальевич Хлопин.

Основные усилия по созданию системы медицинской защиты были направлены на разработку противохимических, а также дегазационных технологий, которые во время Первой мировой войны были рудиментарными и включали в себя химическую нейтрализацию и аэрацию одежды и снаряжения. Также насущной была необходимость в своевременной детекции ОВ — во время Первой мировой войны в этом отношении успех был незначительный. Особенно напряженных усилий потребовала разработка тактики оказания медицинской помощи, так, например, терапия включала удаление пациента из зоны загрязнения, обеззараживание и паллиативную помощь [5].

Результатом противостояния российских токсикологов стала разработка эффективных средств медицинской защиты: от марлевой повязки до «маски Химического комитета ГАУ» конструкции инженера Н.Т. Прокофьева, создание и принятие на вооружение средства

медицинской защиты — противогаза Зелинского–Кумманта¹ [11].

Применение Германией все новых ОВ требовало постоянного совершенствования противогазов. Так, при появлении фосгена было установлено явление его гидролиза на угле, особенно при наличии влажного угля и влажного воздуха. Фосген почти нацело расщеплялся с превращением в хлористый водород и угольную кислоту, плохо задерживавшиеся углем, что потребовало введения в коробку слоя щелочного химического поглотителя. Появление в конце войны ядовитых дымов (арсинов), также не задерживавшихся адсорбентами, привело к необходимости применения специального противодымного фильтра. Однако все это были технически решаемые улучшения и усовершенствования, а принцип устройства противогаза Зелинского–Кумманта — противогазовая коробка с активированным углем (и различными присадками) в комплексе с резиновой шлем-маской — лежит в основе конструкций всех современных противогазов [12].

Механизм действия ОВ (хлора, фосгена, иприта и др.) и патогенез острой химической травмы, вызываемой ими, изучались на кафедрах фармакологии Военно-медицинской академии и Женского медицинского (1-го медицинского) института. Кафедры возглавлялись соответственно Николаем Павловичем Кравковым и Алексеем Алексеевичем Лихачевым. Венцом проведенных исследований стало переиздававшееся 14 раз руководство «Основы фармакологии» Н.П. Кравкова (1865–1924), в котором были рассмотрены вопросы медицинской защиты с позиции фармакологии: общие вопросы «поведения» ядов в организме (токсикокINETИКИ). Из частных вопросов было особо обращено внимание на характеристики ядовитых цианистых соединений, парасимпатических и ганглионарных ядов, местноанестезирующих токсикантов.

Клиникой и сложнейшими вопросами лечения поражений ОВ занимались терапевты, наиболее известен из них В.И. Глинчиков — профессор Военно-медицинской академии. Стоит отметить трудности поиска антидотов ОВ. Так, спустя 100 лет после того, как иприт впервые был применен на поле боя, поражение им до сих пор не имеет специфического лечения и продолжается поиск эффективных терапевтических средств [6, 13–18]. А димеркапрол, более часто называемый «британским антилюизитом» (БАЛ), был разработан только в 1945 г. в качестве эффективного средства для лечения поражения люизитом [19].

Широкое применение ОВ в ходе Первой мировой войны всеми воюющими сторонами вследствие их дешевизны и эффективности на долгое время предопределило наличие химического оружия в арсеналах ведущих мировых держав. Многие профессиональные военные офицеры считали, что будущие войны будут

¹ За годы Первой мировой войны было изготовлено и передано в войска 11 млн противогазов Зелинского–Кумманта.

вестись в соответствии с новой парадигмой химической войны [5, 20]. Мир был ввергнут в химическую войну на беспрецедентном уровне. В то время как некоторые государства считали, что человечество усвоило жестокий урок бесчеловечной природы химической войны, другие благоразумно трудились над совершенствованием средств медицинской защиты [4, 21–26].

После революции 1917 г. для контроля степени загрязнения воздушной среды были развернуты специальные лаборатории, подведомственные Наркомтруда (впоследствии переросшие в целые институты). По инициативе Владимира Александровича Обуха (1870–1934) в 1923 г. в Москве в систему здравоохранения вошел первый в России институт гигиены труда и профессиональных болезней. В 1925–1927 гг. сформирована первая группа усовершенствования врачей по военной токсикологии. В 1927 г. в Ленинграде на заводе «Красный треугольник» организована токсикологическая лаборатория.

В 1931 г. была создана кафедра военно-химического дела под руководством М.Н. Лубоцкого, а в 1936 г. под руководством профессора Н.Н. Савицкого организована кафедра патологии и терапии отравляющих веществ. Профессор Николай Николаевич Савицкий — в последующем академик АМН СССР, лауреат Сталинской премии, генерал-майор медицинской службы — одним из первых описал клинику и патогенез поражений хлором, фосгеном, ипритом, предложил клиническую классификацию ядовитых веществ, на основании которой разработал и обосновал общие принципы оказания медицинской помощи при токсических поражениях. Чрезвычайно важную роль в вопросах подготовки военнослужащих по военной токсикологии сыграло написанное им руководство «Частная патология и терапия поражений боевыми отравляющими веществами» [27].

На первой мирной конференции в Гааге активно обсуждалось применение химических веществ в качестве удушающих боевых агентов, в результате были запрещены снаряды, наполненные «удушающими газами» [5]. Однако некоторые страны, включая Соединенные Штаты, не подписали это соглашение. На выдвинутые оргкомитетом конференции морально-этические аргументы против химических веществ, контраргументом оппонентов стало предположение, что ОВ приводят к смерти без страданий [4, 21, 28].

Только на второй мирной конференции в Гааге, состоявшейся 8 лет спустя, были запрещены как ОВ, так и отравленное оружие.

Сразу после прихода к власти фашистов, с 1934 г. в Германии были возобновлены работы по совершенствованию химического оружия и изысканию новых ОВ. В мае 1939 г. на совещании высших руководителей фашистской Германии А. Гитлер заявил: «Договоры и право — ерунда... Любое оружие имеет решающее значение только тогда, когда его не имеет враг. Это относится к газам, подводному флоту и авиации» [29].

В 1936 г. Герхард Шрейдер, немецкий химик, работавший над разработкой инсектицидов для «И.Г. Фарбениндурии», создал высокотоксичное фосфорорганическое соединение, которое он назвал табун [30, 31]. Табун был первым из серии ОВ, названных нервно-паралитическими газами [28]. Однако терминологически вернее называть их нервно-паралитическими веществами, поскольку по своему физическому состоянию это жидкости, искусственно диспергируемые в виде аэрозолей.

Г. Шрейдер был помещен гитлеровцами в секретный военный исследовательский центр для отработки технологии опытно-промышленного производства нервно-паралитических веществ и изыскания новых агентов [32]. Впоследствии им было синтезировано более смертоносное фосфорорганическое соединение, похожее на табун, которое он назвал зарин [33] в честь членов своей «команды»: Шрейдера, Амброуза, Рудригера и Ван дер Линде [28].

К началу Второй мировой войны в Германии было построено 20 новых технологических установок по производству отравляющих веществ. Годовая мощность их превышала 100 тыс. тонн. В преддверии Великой Отечественной войны нацисты навсегда изменили тактику применения ОВ с открытием фосфорорганических нервно-паралитических агентов, их производством и накоплением [19].

Советский Союз в межвоенный период выступал как против войн вообще, так и против войны с применением химического оружия, и в то же время руководство страны требовало от личного состава РККА и населения готовности к выполнению мероприятий противохимической обороны. «Мы не хотим, не имеем права быть застигнутыми врасплох, — указывал нарком обороны К.Е. Ворошилов в своей речи, посвященной двадцатилетию Красной армии, — и, если когда-либо агрессивному врагу вздумается окропить наши войска химическими средствами, он получит в ответ ту же страшную химию на свою собственную голову» [33].

Быть в состоянии постоянной мобилизационной готовности требовал И. Сталин: «Чтобы никакая случайность и никакие фокусы наших внешних врагов не могли застигнуть нас врасплох» [33]. При этом внимание акцентировалось на том, что «средства химического нападения будут применены РККА лишь в том случае, если наши враги применяют их первыми против нас» [34]. Интерес к ОВ, проявлявшийся в развитых странах, и не прекращавшиеся изыскания в этой области несомненно говорили о том, что по решению военно-политического руководства любое из этих государств будет готово пустить в ход химические средства поражения наряду с другими видами оружия, невзирая на всякого рода договоры и соглашения. Это подтверждалось также отдельными фактами применения ОВ в военных столкновениях, имевших место в 30-е гг. прошлого века [35–38].

В ходе Великой Отечественной войны как союзники, так и фашисты ожидали применения ОВ на поле боя. Это ожидание активизировало исследования по разработке новых ОВ, систем доставки и методов медицинской защиты от них [32].

Фашистская армия очень быстро продвигалась по Европе, используя свой метод маневрирования блицкригом. Поэтому немецкие военачальники неохотно применяли химическое оружие, опасаясь, что их войска потеряют импульс в ожидании дегазации загрязненных районов [32].

Тем не менее нацисты произвели и запасли большое количество нервно-паралитических веществ во время Великой Отечественной войны [39]. Массовое производство этих ОВ было сложным, требовало специального оборудования и было жизнеугрожающим для тех, кто участвовал в его производстве. Поэтому к работе с испытанием и производством ОВ гитлеровцами принуждались военнопленные — точное число погибших неизвестно, но некоторые смертельные случаи были задокументированы [32, 40].

За созданием табуна и зарина последовало открытие зомана Ричардом Куном и Конрадом Хенкелем в Институте медицинских исследований им. кайзера Вильгельма в 1944 г. Это может никогда не быть достоверно подтверждено, но возможно несколько причин неприменения ОВ на полях Великой Отечественной войны: отсутствие мирового превосходства Германии в химическом оружии и страх перед возмездием [32, 40].

Рассматривая мероприятия медицинской защиты войск и населения, нельзя не отметить кропотливую и ответственную деятельность по обеспечению готовности специализированной токсикологической помощи в условиях реальной угрозы развязывания химической войны. Токсическая ситуация, сформировавшаяся в ходе Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.), потребовала экстренного решения разноплановых задач, прежде всего, разработки теоретических токсикологических вопросов, проведения экспериментальных исследований, отработки методологии непосредственного оказания экстренной медицинской помощи при острых поражениях техническими жидкостями, агрессивными веществами и проч. [41–52].

Токсикологическая служба и противохимическая защита войск РККА и населения так и не получили решающей проверки в условиях химической войны, однако готовность служб в годы Великой Отечественной войны показала, что «были реально действующие службы, проводившие большую и совершенно необходимую работу» [3, 53].

Союзники не исключали применения собственных ОВ, даже тех, которые ими хранились со времен Первой мировой войны. В частности, 2 декабря 1943 г. немецкие самолеты потопили несколько американских кораблей у берегов Италии. По крайней мере на борту одного из кораблей были запасы иприта, хранившиеся для использования в качестве ответной меры, если

немцы начнут крупномасштабную химическую атаку. В результате было большое число жертв, вызванное поражением ипритом, некоторые из них включали гражданских торговых моряков [54]. Хранение ОВ на корабле было засекречено, вследствие чего применение средств медицинской защиты было недостаточно эффективным [32].

Накопленное в фашистской Германии к концу Великой Отечественной войны большое количество ОВ было поделено между союзниками. После окончания войны союзные страны продолжили работы по исследованию немецких нервно-паралитических ОВ. При этом Соединенные Штаты и другие страны вели постоянный поиск новых химических и биологических ОВ [32]. Исследования и ресурсы, выделяемые на эти цели, не были тривиальными, хотя они затмевались исследованиями и разработками ядерного проекта [19, 30]. Неоднократно предпринимались попытки использовать токсины растений и живых организмов для разработки жизнеспособных систем вооружения. Два из них заслуживают особого внимания — это рицин и ботулинический токсин. Ричин — мощный токсин, полученный из клещевины, был признан потенциальным ОВ со времен Первой мировой войны. В то время как британцы разрабатывали V-агенты, американские военные исследователи разработали процедуру очистки рицина [40]. Разработка метода применения рицина в качестве химического оружия оказалась проблематичной, что сделало его ограниченно пригодным для боевого использования.

Разработка и применение ботулинического нейротоксина в качестве биологического оружия были начаты по меньшей мере 60 лет назад [5]. В 1930-х гг., во время японской оккупации Маньчжурии, японские военные исследователи «Unit 731» испытывали на заключенных культуры *Clostridium botulinum*. В ходе выполнения программы по разработке оружия массового поражения армией США во время Великой Отечественной войны был создан ботулинический нейротоксин в ответ на германскую программу разработки биологического оружия. Более 100 млн доз были подготовлены во время вторжения «союзников» в Нормандию в день «D» [28, 55].

Эпоха после Великой Отечественной войны положила начало «ядерному веку». Некоторые считали, что «эпоха химической войны» закончилась, но последующие события доказали, что это поспешный вывод. В Соединенных Штатах исследования по агентам серии G и медицинской защиты против этих ОВ были завершены к концу 1940-х гг. К началу 1950-х гг. производство зарина было начато в Соединенных Штатах [5].

Почти в то же время Ранаджит Гхош, химик британской компании Imperial Chemical Industries plant, разработал новое органофосфорное соединение для использования в качестве потенциального инсектицида [32]. Как и в случае с Г. Шрейдером, это соединение посчитали слишком токсичным для пестицида. Со-

единение было отправлено исследователям в Портон-Даун (Англия), оно стало первым представителем нового класса нервно-паралитических веществ — V-агентов [19]. Как и агенты G, агенты V имеют вторую букву-обозначение: VE, VG, VM и VX [28]. Из них VX был самым распространенным [56]. В сделке, заключенной британским и американским правительствами, британцами был совершен обмен технологии производства VX на технологию термоядерного оружия Соединенных Штатов [32]. После этого Соединенные Штаты произвели и накопили большое количество VX [31].

Параллельно с созданием ОВ ведется разработка средств медицинской защиты. Так, в середине 1950-х гг. было разработано несколько антидотов. Большие успехи были достигнуты в терапии поражений ОВ, ингибирующими фермент ацетилхолинэстеразу [57–59]. В токсикологическую практику был введен атропин в начале 1950-х гг. А вслед за холинолитическими средствами были созданы и стали применяться оксими в качестве реактиваторов фермента — ацетилхолинэстеразы и т.д. [5].

В 1993 г. в Париже была принята конвенция «О запрещении применения, разработки и накопления химического оружия» [60]. Конвенцию подписали 165 и ратифицировали 87 государств, в их числе и Российская Федерация. Согласно принятым решениям Российская Федерация уничтожила свои химические арсеналы.

Принятие конвенции является большим шагом вперед в направлении избавления человечества от угрозы массового истребления, но, как показывает исторический опыт, договоренности едва ли смогут полностью устранить угрозу применения ОВ, о чем свидетельствуют последние события на Ближнем Востоке. Кроме того, ОВ обладают государства, не присоединившиеся к конвенции (Израиль, Мьянма, Египет, Ангола, Северная Корея, Южный Судан). Таким образом, и в XXI в. мировое сообщество еще далеко от всеобщего уничтожения химического оружия.

Предпринимаются попытки преодоления конвенционных ограничений посредством расширения сфер использования применения инсектицидов (систокс, метамидофос), выделения и разработки биотехнологий получения токсинов различного происхождения (испытание конотоксина в качестве обезболивающего средства) и др.

В разделе «Военно-стратегические основы военной доктрины Российской Федерации» от 2014 г. сказано: «Вооруженные силы Российской Федерации и другие войска должны быть готовы к отражению нападения и нанесению поражения агрессору в условиях массированного применения противником оружия массового поражения всех разновидностей, в том числе химического» [61].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silvagni A.J. et al. Educating health professionals, first responders, and the community about bioterrorism and weapons of mass destruction. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2002;102(9):491–9.
2. Romano Jr. et al. Psychological casualties resulting from chemical and biological weapons. *Mil. Med.* 2001;166(12):21–2.
3. Овчинников Ю.В. и др. Острая химическая травма. Вопросы диагностики и лечения. М.: Планета. 2018;464.
4. Joy R.J. *Historical aspects of medical defense against chemical warfare.* Washington, DC. 1997;87–109.
5. Smart J.K. *History of chemical and biological warfare: an American perspective.* Washington, DC. 1997;9–86.
6. Hay A. Old dogs or new tricks: chemical warfare at the millennium. *Med. Confl. Surviv.* 2000;16(1):37–41.
7. Fitzgerald G.J. Chemical warfare and medical response during World War I. *Am. J. Public Health.* 2008;(4):611–25.
8. Хлопин Г.В. Краткое описание действия ядовитых средств, применяемых для боевых целей, на человека и животных, способов защиты против них и подачи первой помощи при отравлениях: Справочник для врачей и инструкторов. Пг. 1916;48.
9. Кричевский Я.Н. Санитарная служба французской армии во время мировой войны 1914–1918 гг. М.: Гос. воен.изд-во Наркомата обороны Союза ССР. 1940; 240.
10. Смоляров И. Санитарная служба английской армии в мировую войну 1914–1918 гг. М.: Гос. воен.изд-во Наркомата обороны Союза ССР. 1940;240.
11. Хлопин Г.В. Военно-санитарные основы противогазного дела. Л.: Научное химико-техническое издательство. 1928;198.
12. Будко А.А. и соавт. Применение Русской армией средств защиты от германского химического оружия в ходе Первой мировой войны. *Военно-медицинский журнал.* 2017;(3):77–83.
13. Babin M.C. et al. Systemic administration of candidate antivesicants to protect against topically applied sulfur mustard in the mouse ear vesicant model (MEVM). *J. Appl. Toxicol.* 2000;(1):141–4.
14. Baskin S.I. et al. In vitro effects of anionic sulfur compounds on the spectrophotometric properties of native DNA. *J. Appl. Toxicol.* 2000;(1):3–5.
15. Casillas R.P. et al. Therapeutic approaches to dermatotoxicity by sulfur mustard. I. Modulation of sulfur mustard-induced cutaneous injury in the mouse ear vesicant model. *J. Appl. Toxicol.* 2000;(1):145–51.
16. Schlager J.J. et al. Stress gene activity in HepG2 cells after sulfur mustard exposure. *J. Appl. Toxicol.* 2000;(5):395–405.
17. Hurst S.G.T. et al. *Medical Management of Chemical Casualties Handbook. Chemical Casualty Care Division, US Army Medical Research Institute of Chemical Defense, Aberdeen Proving Ground, MD.* 2007.
18. Romano J.A. et al. *Chemical Warfare Agents: Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics.* Boca Raton, FL: CRC Press. 2008.
19. Goebel G. *A history of chemical warfare.* 2008.
20. Vedder E.B. Chemical warfare: what shall be the attitude of associations on resolutions abolishing it? *Military Surgeon.* 1926;(59):273.
21. Vedder E.B. et al. *The Medical Aspects of Chemical Warfare.* Baltimore, MD: Williams&WilkinsCompany. 1925.
22. Vedder E.B. *Medicine: Its Contribution to Civilization.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins Company. 1929.
23. Глинчиков В.И. Клиника и терапия газотравмированных. М.: Гос. воен. изд. 1925;159.
24. Черкес А.И. Основы токсикологии боевых отравляющих веществ. Медиздат УССР. 1931;171.
25. Аничков С.В. и соавт. Медико-санитарные основы военно-химического дела. Москва-Ленинград: Госмедиздат. 1933;155.
26. Johnson N.H. Colonel Edward Vedder: the shoulders of a giant. *J. Med. CBR Def.* 2007;5.
27. Савицкий Н.Н. Частная патология и терапия поражений боевыми отравляющими веществами. Руководство для врачей. 1939;288.
28. Coleman K. *A History of Chemical Warfare.* New York, NY: Macmillan. 2005.
29. Нюрнбергский процесс. М.: Юрид. лит.-па. 1988;2.
30. Hersh S.M. *Chemical and Biological Warfare.* Indianapolis: IN The Bobbs-Merrill Company. 1968.
31. Hammond Jr. J.W. *Poison Gas: The Myths Versus Reality.* London: Greenwood Press. 1994.
32. Tucker J.B. *War of Nerves: Chemical Warfare from World War I to al-Qaeda.* New York: Pantheon Books. 2006.

Фармакотерапия

33. Военно-химическое дело. Пособие для начальствующего состава. М.: ГВИЗ НКО СССР. 1940.
34. Временный полевой устав РККА. Нар. ком. обороны СССР. Москва. 1937;215.
35. Катасонова Е. Фосген, иприт, люизит... *Военно-промыш. курьер*. 2008;(35):251.
36. Химия отравляющих веществ. М.: ВАХЗ. 1953;(1):20
37. Никольский А.В. Итало-эфиопская война 1935–36 (41) гг. СПб. 2001;232.
38. Коршунов Э.Л. Некоторые аспекты деятельности химических войск Ленинградского фронта в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. *Вестник ЛГУ им. А.С. Пушкина*. 2010;1(4):35–53.
39. Spiers E.M. *Chemical Warfare*. Urbana, IL: University of Illinois Press. 1986.
40. Harris R. et al. *A Higher Form of Killing: The Secret History of Chemical and Biological Warfare*. New York: RandomHouse. 2002.
41. Лазарев Н.В. Проблема витаминной терапии отравлений. *Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней*. Горький: НИИ гигиены труда и профболезней Наркомздрава РСФСР. 1944;3–6.
42. Лазарев Н.В. «Количественный подход» к разрешению практических вопросов токсикологии. *Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней*. Горький: НИИ гигиены труда и профболезней. Наркомздрава РСФСР. 1944;7–11.
43. Марцинковский Е.И. К проблеме дифференциации токсических процессов. *Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней*. Горький: НИИ гигиены труда и профболезней. Наркомздрава РСФСР. 1944;19–26.
44. Марцинковский Е.И. Выделительная терапия промышленных отравлений. *Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней*. Горький: НИИ гигиены труда и профболезней. Наркомздрава РСФСР. 1944;27–30.
45. Веллинг Е.И. и др. Влияние окислов азота на морфологию крови. *Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней*. Горький: НИИ гигиены труда и профболезней. Наркомздрава РСФСР. 1944;12–18.
46. Государственная фармакопея. Москва. 1942;691.
47. Предтеченский Б.И. Краткий курс патологии и терапии поражений боевыми отравляющими веществами. Наркомздрав СССР. Медгиз. 1941;200.
48. Савицкий Н.Н. Частная патология и терапия поражений боевыми отравляющими веществами. Наркомздрав СССР. Медгиз. Ленинградское отделение. 1942;284.
49. Смирнов Е.И. Вопросы организации и тактики санитарной службы. М.: Медгиз. 1942;88.
50. Русаков А.И. и соавт. Клиника и патологическая анатомия отравлений гликолями (антифризом). *Клиническая медицина*. 1943;12:58–66.
51. Нечаев А.П. и соавт. Клиника и патологическая анатомия отравления антифризом. *Материалы по клинике отравления антифризом*. Наркомздрав СССР. Медгиз, Москва. 1944;5–24.
52. Резников А.Е. и соавт. Клиника интоксикации антифризом. *Материалы по клинике отравления антифризом*. Наркомздрав СССР. Медгиз, Москва. 1944;25–37.
53. Красильников М.В. и соавт. История химической службы и войск химической защиты Советской армии. М.: ВАХЗ. 1958;244.
54. US Navy, 2008. *Naval Armed Guard Service: Tragedy at Bari, Italy on 2 December 1943*. Retrieved May 5. 2008. from: <http://www.history.navy.mil/faqs/faq104-4.htm>
55. Arnon S.S. et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *J. Am. Med. Assoc.* 2001;285:1059–1070.
56. ATSDR. *ToxFAQs for nerve agents*. Retrieved May 5. 2008. from: <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts166.html>
57. Taylor P. *Anticholinesterase agents*. New York: McGraw Hill. 2006;201–216.
58. Gupta R.C. *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds*. Amsterdam: Academic Press/Elsevier. 2008.
59. Klaassen C.D. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. New York: McGraw-Hill. 2008.
60. Конвенция «О запрещении применения, разработки и накопления химического оружия».
61. Военная доктрина Российской Федерации. 2014 г.

REFERENCES

1. Silvagni A.J. et al. Educating health professionals, first responders, and the community about bioterrorism and weapons of mass destruction. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2002;102(9):491–9.
2. Romano Jr. et al. Psychological casualties resulting from chemical and biological weapons. *Mil. Med.* 2001;166(12):21–22.
3. Ovchinnikov Yu.V. etc. *Acute chemical trauma. The questions of diagnostics and treatment*. M.: Planeta. 2018;464. (in Russian)
4. Joy R.J. *Historical aspects of medical defense against chemical warfare*. Washington, DC. 1997;87–109.
5. Smart J.K. *History of chemical and biological warfare: an American perspective*. Washington, DC. 1997;9–86.
6. Hay A. Old dogs or new tricks: chemical warfare at the millennium. *Med. Confl. Surviv.* 2000;16(1):37–41.
7. Fitzgerald G.J. Chemical warfare and medical response during World War I. *Am. J. Public Health.* 2008;(4):611–25.
8. Khlopin G.V. *Brief description of the action of toxic agents used for combat purposes, on humans and animals, methods of protection against them and first aid for poisoning: Handbook for doctors and instructors*. PG. 1916;48. (in Russian)
9. Krichevsky Ya.N. *Sanitary service of the French army during the world war 1914–1918*. Moscow: State military publishing house of the people's Commissariat of defense of the USSR. 1940;240. (in Russian)
10. Smolyarov I. *Sanitary service of the British army in the world war 1914–1918*. M.: State military publishing house of the people's Commissariat of defense of the USSR. 1940;240. (in Russian)
11. Khlopin G.V. *Military-sanitary bases of gas mask business*. L.: Scientific chemical and technical publishing house. 1928;198. (in Russian)
12. Budko A.A. et al. the Russian army's Use of protection against German chemical weapons during the First world war. *Military medical journal*. 2017;(3):7–83. (in Russian)
13. Babin M.C. et al. Systemic administration of candidate antivesicants to protect against topically applied sulfur mustard in the mouse ear vesicant model (MEVM). *J. Appl. Toxicol.* 2000;(1):141–144.
14. Baskin S.I. et al. In vitro effects of anionic sulfur compounds on the spectrophotometric properties of native DNA. *J. Appl. Toxicol.* 2000;(1):3–5.
15. Casillas R.P. et al. Therapeutic approaches to dermatotoxicity by sulfur mustard. I. Modulation of sulfur mustard-induced cutaneous injury in the mouse ear vesicant model. *J. Appl. Toxicol.* 2000;(1):145–51.
16. Schlager J.J. et al. Stress gene activity in HepG2 cells after sulfur mustard exposure. *J. Appl. Toxicol.* 2000;(5):395–405.
17. Hurst S.G.T. et al. *Medical Management of Chemical Casualties Handbook. Chemical Casualty Care Division, US Army Medical Research Institute of Chemical Defense, Aberdeen Proving Ground, MD*. 2007.
18. Romano J.A. et al. *Chemical Warfare Agents: Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics*. Boca Raton, FL: CRC Press. 2008.
19. Goebel G. *A history of chemical warfare*. 2008.
20. Vedder E.B. Chemical warfare: what shall be the attitude of associations on resolutions abolishing it? *Military Surgeon*. 1926;(59):273.
21. Vedder E.B. et al. *The Medical Aspects of Chemical Warfare*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins Company. 1925.
22. Vedder E.B. *Medicine: Its Contribution to Civilization*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins Company. 1929.
23. Glinchikov V.I. *Clinic and therapy of gas-etched patients*. Moscow: State military publishing house. 1925;159. (in Russian)
24. Cherkes A.I. *Fundamentals of toxicology of combat toxic substances*. Medizdat of the Ukrainian SSR. 1931;171. (in Russian)
25. Anichkov S.V. et al. *Medical and sanitary bases of military-chemical business. State medical publishing house*. Moscow-Leningrad. 1933;155. (in Russian)
26. Johnson N.H. Colonel Edward Vedder: the shoulders of a giant. *J. Med. CBR Def.* 2007;5.
27. *Private pathology and therapy of lesions with combat toxic substances. Guide for doctors*. Savitsky N.N. 1939;288. (in Russian)
28. Coleman K. *A History of Chemical Warfare*. New York, NY: Macmillan, 2005.
29. The Nuremberg trial: collection of materials. Moscow: Yurid. lit-RA. 1988;2. (in Russian)
30. Hersh S.M. *Chemical and Biological Warfare*. Indianapolis: IN The Bobbs-Merrill Company. 1968.
31. Hammond Jr. J.W. *Poison Gas: The Myths Versus Reality*. London: Greenwood Press. 1994.

32. Tucker J.B. *War of Nerves: Chemical Warfare from World War I to al-Qaeda*. New York: Pantheon Books. 2006.
33. *Military-chemical business. Manual for the commanding staff*. Moscow: GUIZ NKO USSR. 1940. (in Russian)
34. *Temporary field Charter of the red army*. Moscow: Nar. com. defense of the USSR. 1937;215. (in Russian)
35. Katasonova E. Phosgene, mustard gas, lewisite... *Military-industrial courier*. 2008;(35):251. (in Russian)
36. *Chemistry of toxic substances*. Moscow: VAKHZ. 1953;20. (in Russian)
37. Nikolsky A.V. *Italo-Ethiopian war of 1935-36 (41)*. SPb. 2001;232. (in Russian)
38. Korshunov E.L. *Some aspects of the activity of chemical troops of the Leningrad front in the great Patriotic war of 1941-1945. Bulletin of the LSU named after A. S. Pushkin*. 2010; 1(4)35–53. (in Russian)
39. Spiers E.M. *Chemical Warfare*. Urbana, IL: University of Illinois Press. 1986.
40. Harris R. et al. *A Higher Form of Killing: The Secret History of Chemical and Biological Warfare*. New York: RandomHouse. 2002.
41. Lazarev N.V. *The Problem of vitamin therapy of poisoning. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and occupational diseases clinics. Vol. 2. Research Institute of occupational health and occupational diseases*. Gorky: Narkomzdrava RSFSR. 1944;3–6. (in Russian)
42. Lazarev N.V. «Quantitative approach» to resolving practical issues of toxicology. *Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and occupational diseases clinics. Vol.2. research Institute of occupational health and occupational diseases*. Gorky: Narkomzdrava RSFSR. 1944;7–11. (in Russian)
43. Martsinkovsky E.I. *On the problem of differentiation of toxic processes. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and occupational diseases clinics*. Gorky: Narkomzdrava RSFSR. 1944;19–26. (in Russian)
44. Martsinkovsky E.I. *Excretory treatment of industrial poisoning. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and occupational diseases clinics*. Gorky: Narkomzdrava RSFSR. 1944;27–30. (in Russian)
45. Welling E.I. et al. *The Influence of nitrogen oxides on the morphology of the blood. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and occupational diseases clinics*. Gorky: Narkomzdrava RSFSR. 1944 12–18. (in Russian)
46. *State Pharmacopoeia*. Moscow. 1942;691. (in Russian)
47. Baptist B.I. *Short course in pathology and therapy of lesions of chemical warfare substances. People's Commissariat of health of the USSR. Medgiz*. 1941;200. (in Russian)
48. Savitsky N.N. *Private pathology and therapy of lesions with combat toxic substances*. Narkomzdrav of the USSR. Medgiz. Leningrad branch. 1942;284. (in Russian)
49. Smirnov E.I. *Questions of organization and tactics of sanitary service*. Moscow: Medgiz, 1942;88. (in Russian)
50. Rusakov A.I. et al. Clinic And pathological anatomy of glycol poisoning (antifreeze) *Clinical medicine*. 1943;(12):58–66. (in Russian)
51. Nechaev A.P. et al. Clinic and pathological anatomy of antifreeze poisoning. *Materials on the clinic of antifreeze poisoning*. Narkomzdrav of the USSR. Medgiz, Moscow. 1944;5–24. (in Russian)
52. Reznikov A.E. et al. Clinic of antifreeze intoxication. *Materials on the clinic of antifreeze poisoning*. Narkomzdrav of the USSR. Medgiz, Moscow. 1944;25–37. (in Russian)
53. Krasilnikov M.V. et al. *History of the chemical service and chemical protection troops of the Soviet army*. Moscow: VAKHZ. 1958;244. (in Russian)
54. *US Navy, 2008. Naval Armed Guard Service: Tragedy at Bari, Italy on 2 December 1943*. Retrieved May 5. 2008. from: <http://www.history.navy.mil/faqs/faq104-4.htm>
55. Arnon S.S. et al., Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *J. Am. Med. Assoc.* 2001;285:1059–1070.
56. *ATSDR. ToxFAQs for nerve agents*. Retrieved May 5. 2008. from: <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts166.html>
57. Taylor P. *Anticholinesterase agents*. New York: McGraw Hill. 2006;201–216.
58. Gupta R.C. *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds*. Amsterdam: Academic Press/Elsevier. 2008.
59. Klaassen C.D. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. New York: McGraw-Hill. 2008.
60. *Convention on the prohibition of the use, development and stockpiling of chemical weapons*.
61. *Military doctrine of the Russian Federation*. 2014.

В помощь практическому врачу

© ШИРОКОВ Е.А., 2020

Широв Е.А.

COVID-АССОЦИИРОВАННЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ,
107392, Москва, Россия

Обобщение первых результатов лечения пострадавших от коронавирусной инфекции показало, что развитие ишемического инсульта у таких больных весьма вероятно. Анализ немногочисленных доступных публикаций, в которых упоминается проблема COVID-ассоциированного ишемического инсульта, продемонстрировал, что церебральная ишемия может быть связана с воспалением крупных артерий и коагулопатией. Наиболее эффективным направлением профилактики особого патогенетического подтипа ишемического инсульта следует считать антикоагуляцию с помощью низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: ишемический инсульт; COVID-зависимый инсульт; тромбоз артерий мозга; антикоагулянты и лечение инсульта.

Для цитирования: Широков Е.А. COVID-ассоциированный ишемический инсульт. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):375–377.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-375-377>

Для корреспонденции: Широков Евгений Алексеевич — д-р мед. наук, проф.; e-mail: Evg-747747@yandex.ru

Shirokov E.A.

COVID-ASSOCIATED ISCHEMIC STROKE

Military medical Academy S.M. Kirova, Moscow branch, 107392, Moscow, Russia

Generalization of the first results of treatment of victims of coronavirus infection showed that the development of ischemic stroke in such patients is very likely. An analysis of the few available publications that mention the problem of COVID-associated ischemic stroke has shown that cerebral ischemia can be associated with inflammation of large arteries and coagulopathy. Anticoagulation with low-molecular-weight heparins should be considered the most effective way to prevent a particular pathogenetic subtype of ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke; COVID-dependent stroke; cerebral artery thrombosis; anticoagulants and stroke treatment.

For citation: Shirokov E.A. COVID-associated ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):375–377.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-375-377>

For correspondence: Evgenii A. Shirokov — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: Evg-747747@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02.04.20

Пандемия коронавирусной инфекции 2019–2020 гг. продемонстрировала не только высокую агрессивность нового инфекционного агента, но и его способность вызывать тяжелые сердечно-сосудистые осложнения. Ишемический инсульт (ИИ) в последние десятилетия является одной из ведущих причин смерти в старших возрастных группах [1]. Обобщение первых результатов лечения пострадавших от коронавирусной инфекции показало, что развитие ИИ у таких больных весьма вероятно. Высокая летальность больных пожилого возраста, зараженных COVID-19, отчасти связана с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений, наиболее тяжелым из которых является инсульт. Анализ немногочисленных доступных публикаций, в которых упоминается проблема COVID-ассоциированного ишемического инсульта, может показать не только значимость проблемы, но и раскрыть

механизмы острой церебральной ишемии. Предупреждение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у инфицированных COVID-19 представляется одной из важных клинических задач, которые необходимо решать в условиях высокой загрузки специализированных стационаров и дефицита специалистов.

Новый патогенетический подтип ишемического инсульта?

По данным первых публикаций, в которых были проанализированы неврологические осложнения коронавирусной инфекции, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) обнаруживались у 6% больных [2]. Первые обобщения клинических наблюдений показывают, что в структуре патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ) преобладают син-

дромы тромботической окклюзии крупных артерий [3]. Кроме того, высокая частота нарушений сознания (более 15%, по данным L. Мао, 2020) может свидетельствовать о возможности диффузных повреждений мозга по типу острой (токсической, гипоксемической, ишемической) энцефалопатии.

Для уточнения патогенеза острой церебральной ишемии в настоящее время принято выделять патогенетические подтипы ИИ в соответствии с этиологической классификацией TOAST. Согласно этой классификации, около 80% всех ИИ распределяются между основными подтипами — атеротромботический (атеросклеротическая болезнь крупных артерий), кардиоэмболический (основная причина — фибрилляция предсердий), лакунарный (микроангиопатия — болезнь мелких артерий). Формально ОНМК на фоне коронавирусной инфекции можно отнести в категорию «другие установленные причины». Однако существуют несколько важных аргументов против такого формального распределения. Эти аргументы требуют более детального анализа причин и механизмов COVID-ассоциированного ишемического инсульта. 1-й аргумент исходит из предположения, что эта форма ОНМК не ассоциирована с атеросклерозом, а следовательно, имеет оригинальный патогенез и совершенно другую этиологию. 2-й аргумент основывается на фактах, свидетельствующих об участии активного воспалительного процесса в патогенезе COVID-ассоциированного ишемического инсульта. Наконец, 3-й аргумент исходит из сложившейся практики лечения таких больных. В отличие от стандартных методов лечения, основанных на применении антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии с целью предупреждения атеротромбоза, у больных с коронавирусной инфекцией лучшие результаты демонстрируют антикоагулянты, что не соответствует действующим клиническим рекомендациям [4].

Анализ клинических данных показывает, что больные переносят инсульт в острый период коронавирусной инфекции на фоне гипертермии и часто пневмонии. Для инсульта характерно крупноочаговое повреждение в каротидном сосудистом бассейне, больше похожее на синдром тромботической окклюзии крупной артерии. Существенным отличием COVID-зависимого от атеротромботического ИИ является отсутствие связи тромба с атеросклеротической бляшкой и наличие признаков воспаления сосудистой стенки. D. McNamara [3] обращает внимание на воспаление и отек артерий сосудистого бассейна, в котором развивается инфаркт мозга, что можно расценивать как острый васкулит. Воспаление и отек сосудистой стенки, прямо или косвенно связанный с воздействием вируса или аутоиммунной реакцией, представляется возможным, но не облигатным признаком развития и генерализации инфекционного процесса. Более того, неврологический синдром, ассоциированный с воспалением крупных артерий, — это скорее редкость, чем закономерность. Анализ пер-

вых данных, содержащих сопоставление клинической картины ОНМК и результатов лабораторных тестов, может в некоторой степени объяснить факт и частоту развития синдрома поражения крупных артерий. L. Мао и соавт. [2] представляют анализ лабораторных данных 124 больных, находившихся на стационарном лечении с коронавирусной инфекцией. Средний возраст больных — 54 года, тяжелое течение заболевания отмечалось у 59%. Цереброваскулярные синдромы выявлены у 6% больных, все в группе тяжелого течения. Авторы сравнили результаты лабораторных тестов в группе тяжелого и легкого течения коронавирусной инфекции. Достоверные различия отмечены в отношении содержания лимфоцитов — 0,9 (0,1–2,6) и 1,3 (0,4–2,6) соответственно, С-реактивного белка (мг/л) — 37,1 (0,1–212,1) и 9,4 (0,4–112) соответственно, D-димер (мг/л) — 0,9 (0,1–20,0) и 0,4 (0,2–8,7) соответственно. Даже поверхностный взгляд на результаты лабораторных тестов показывает, что активные воспалительные и тромбогенные реакции развиваются только у тяжелых больных. Однако и в группе тяжелых отмечается очень высокая дисперсность лабораторных показателей — от нормы до выраженных превышений обычных значений. Это, вероятно, значит, что гипервоспаление и гиперкоагуляция отмечается не у всех, а только у некоторых больных с иммунным ответом, который определяется индивидуальными особенностями больного. Такая гиперреактивность может быть обусловлена генетическими особенностями больного или состоянием иммунитета. Вероятно, определение предикторов и биомаркеров агрессивного течения болезни является важной научной и практической задачей, решение которой позволит избежать таких тяжелых осложнений, как инсульт. Однако возможность такой гиперреактивности наводит на мысль о применении активной иммуносупрессии при появлении признаков васкулита.

Итак, следует ли считать, что существует особый патогенетический подтип ишемического инсульта — COVID-зависимый инсульт? Да. COVID-зависимый ИИ — это острое нарушение мозгового кровообращения, обусловленное острой воспалительной васкулопатией и тромбозом крупных артерий головного мозга. Признание нового подтипа ИИ не исключает развития у больных с коронавирусной инфекцией и других вариантов ОНМК, если речь идет о пациентах, демонстрирующих соответствующие ассоциированные с атеросклерозом заболевания и синдромы (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, атеросклероз). Сам факт заболевания COVID-19, госпитализация с неясными перспективами представляют из себя фактор дестабилизации заболевания сердечно-сосудистой системы, протекавшего ранее относительно стабильно. Гиперкоагуляционный статус больных с коронавирусной инфекцией — это другой важный фактор изменения стабильного течения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.

Коагулопатия — как причина сосудистых событий и цель лечения

Показательна эволюция представлений врачей о наиболее значимых звеньях патогенеза коронавирусной инфекции. В первых публикациях китайских специалистов основное внимание уделялось респираторному дистресс-синдрому, гипертермии и интоксикации. С распространением эпидемии на страны Европы и американский континент, накоплением клинических наблюдений и лабораторных данных специалисты больше внимание стали уделять системным нарушениям гемостаза у больных в остром и подостром периоде заболевания. Наряду с общинфекционным синдромом, внутрисосудистое тромбообразование, во многих случаях достигающее степени диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), является ключевым фактором, определяющим исход заболевания. Коагулопатия, развивающаяся при коронавирусной инфекции, имеет сложный патогенез, который выходит за пределы триады Вирхова и приводит к образованию венозных и артериальных тромбозов. Действие мощных прокоагулянтных факторов, таких как повреждение эндотелия сосудов, системное воспаление с формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек и выбросом гистонов, ферментов и пептидов, приводит к формированию множественных внутрисосудистых тромбов [5–8]. Наряду с обтурирующими тромбами вен и крупных артерий, микротромбы блокируют микроциркуляцию, создавая условия для ишемии органов и тканей. Создаются условия для тромбоза эмболизма как в венозной, так и в артериальной системе, включая механизм парадоксальной эмболии, для реализации которого без коагулопатии не было необходимых условий. Особенностью коагулопатии при коронавирусной инфекции является высокая скорость развития патологических процессов, которые протекают с быстрым истощением системы физиологических антикоагулянтов, в том числе протеинов С и S, снижением фибринолитического потенциала крови. Скрининговая коагулограмма демонстрирует увеличение концентрации фибриногена, снижение антитромбина III, протеинов S и C, время свертывания крови укорачивается. Установлено, что уровень D-димера коррелирует с тяжестью заболевания, и его увеличение часто свидетельствует о развитии коагулопатии. На сегодняшний день уровень D-димера считается наиболее надежным биомаркером гиперкоагуляции у больных с коронавирусной инфекцией.

Понимание одного из ключевых механизмов системных повреждений органов и тканей при коронавирусной инфекции привело к изменению лечебной стратегии [6, 7]. Тромбопрофилактика является одним из главных направлений терапии больных, которые находятся в отделении интенсивной терапии. Особен-

ности коагулопатии при коронавирусной инфекции привели к признанию низкомолекулярных гепаринов в качестве основного антитромботического средства, которое используется на протяжении всего острого периода заболевания. В качестве поддерживающего лечения, которое может проводиться до 40 дней, а при необходимости и дольше, рассматриваются такие антикоагулянты, как ривароксабан (10 мг/сут). Вопрос о применении глюкокортикоидов для подавления острого воспаления остается открытым до накопления и обобщения результатов клинической практики и специальных исследований.

Выводы

Особенности коагулопатии при коронавирусной инфекции создают условия для ОНМК, в основе которых лежит тромботическая окклюзия крупной артерии, не связанная с атеротромбозом, — COVID-зависимых ИИ. Опасное инфекционное заболевание способствует развитию и других вариантов ИИ: атеротромботического, кардиоэмболического и парадоксальной эмболии. Однако в целом вероятность ИИ при острой коронавирусной инфекции не очень велика (примерно 6%). Профилактика COVID-зависимого ИИ основывается на применении антикоагулянтов, целесообразность назначения которых определяется тяжестью заболевания и биомаркерами тромбообразования, наиболее надежным из которых является D-димер.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mozaffarian D., Benjamin E., Go A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2016 Update. *Circulation*. 2016;133(4):38–360.
2. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9.
3. McNamara D. COVID-19 Linked to Large Vessel Stroke in Young Adults. 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/929345?src=wnl_edit_tpal&uac=296430PX&impID=2359734&faf=1. *JAMA Neurol.* doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127 Published online April 10, 2020.
4. 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. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
5. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18:844–7.
6. Zucker D., Zucker B. Published online April 21, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30926-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30926-0).
7. Cuker A., Peyvandi L. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability*. This topic last updated: Apr 29, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability?fbclid=IwAR0swwtLFghGPtl-p7Hjwse58R67p-6NmY36PUerS7IZ4k0nEqgFPHmMO2xI>.
8. Fuchs N.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular trap (net) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(8):1777–83.

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Щекина С.А., Балыкова Л.А., Селезнева Н.М.

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», 430005, Саранск, Россия

Гранулематоз с полиангиитом — некротизирующий васкулит сосудов мелкого и существенно реже среднего калибра с вовлечением респираторного тракта и почек. Он может протекать под различными масками не только в дебюте, но и в период развернутой клинической картины, что затрудняет диагностику и влияет на прогноз жизни. В статье представлен клинический случай гранулематоза с полиангиитом у пациентки 69 лет, протекающий в дебюте заболевания с поражением легких, позднее присоединились поражение почек с развитием дыхательной и почечной недостаточности.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты; гранулематоз с полиангиитом; диагностика; антинейтрофильные антитела.

Для цитирования: Щекина С.А., Балыкова Л.А., Селезнева Н.М. Гранулематоз с полиангиитом. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):378–382. doi: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382>

Для корреспонденции: Щекина Светлана Александровна — студентка; e-mail: s.a.shchekina@mail.ru

Shchekina S.A., Balykova L.A., Selezneva N.M.

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

Medical Institute of the N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, 430032, Saransk, Russia

Granulomatosis with polyangiitis is necrotizing vasculitis of small vessels and much less often affected vessels of medium caliber with the involvement of the respiratory tract and kidneys. It can occur under a variety of masks, not only in the debut, but also in the period of intensive clinical picture, making it difficult to diagnose and affects the prognosis of life. The article describes a clinical case of Wegener's granulomatosis in a patient of 68 years, proceeding with damage to the lungs, kidneys and the further development of respiratory and renal failure.

Key words: systemic vasculitis; Wegener's granulomatosis; diagnosis; antineutrophil antibodies.

For citation: Shchekina S.A., Balykova L.A., Selezneva N.M. Granulomatosis with polyangiitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):378–382. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382>

For correspondence: Svetlana A. Shchekina — student of the medical institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University»; e-mail: s.a.shchekina@mail.ru.

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Shchekina S.A., ORCID: 0000-0002-1334-2013

Balykova L.A., ORCID: 0000-0002-2290-0013

Selezneva N.M., ORCID: 0000-0002-3004-2063

Received 04.04.20

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) является самым распространенным из ассоциированных васкулитов мелких сосудов и в равной степени поражает оба пола, при этом в патологический процесс вовлекаются как верхние, так и нижние дыхательные пути, а также почки (например, гломерулонефрит) [1]. Болезнь была впервые описана в 1931 г. Хайнцем Клингером, но определение дал в 1936 г. немецкий патолог Фридрих Вегенер, который четко отделил ее от других воспалительных заболеваний [2].

Ежегодная заболеваемость ГПА колеблется от 4,9 до 10,9 случая на 1 000 000, а распространенность — от 24 до 157 случаев на 1 000 000 [1]. Пациенты на мо-

мент постановки диагноза, как правило, находятся на пятом или шестом десятилетии жизни, больные в возрасте до 19 лет составляют менее 15% всех случаев [2, 3, 6].

Проблема усугубляется тем, что легочные васкулиты часто приводят к смертельному исходу. Даже при надлежащем лечении долгосрочная выживаемость среди пациентов с АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) ассоциированными васкулитами по сравнению с общей популяцией значительно уменьшается и составляет 88% в течение первого года и 78% в течение пяти лет. Риск смертельного исхода у этих больных 2,6% [1].

На сегодняшний день этиология заболевания изучена недостаточно. Некоторые исследователи отмечают связь между ГПА и предшествующей гнойной инфекцией, длительным приемом цитостатических лекарственных препаратов, генетической предрасположенностью, влиянием экзогенных и эндогенных аллергенов [5]. Патогенез ГПА связан с развитием распространенного воспаления мелких сосудов и одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранул макрофагального типа с клетками Лангханса в пораженных органах и тканях [5, 6].

Гранулематоз с полиангиитом имеет широкий спектр клинических проявлений с различной степенью тяжести. ГПА можно условно разделить на локализованую и генерализованную формы. У пациентов с генерализованной формой отмечается более тяжелое течение заболевания по сравнению с пациентами с локализованной формой [2, 3, 6]. При локализованной форме ГПА имеет место воспаление слизистой носа, придаточных пазух, глотки, гортани, трахеи, различных отделов слухового и зрительного анализатора, и это рассматривается большинством ученых как самостоятельное заболевание. [7]. Часто к легочному и почечному васкулиту присоединяются поражения кожи, периферической нервной системы, перикарда и появляются клинические признаки заболевания: жар, озноб, миалгия, артралгия, геморрагическая сыпь, изнуряющий кашель, аритмия, кардиалгия, одышка, почечная дисфункция [7, 8].

Распознавание, диагностика и лечение легочных васкулитов остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике. Для васкулита характерны неоднородные начальные проявления, вариабельная клиническая картина, схожесть признаков и симптомов с инфекцией, нежелательными реакциями на лекарственные средства, системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями.

Один из случаев заболевания рассматривается в приведенном клиническом наблюдении.

Пациентка И., 69 лет, поступила в пульмонологическое отделение городского стационара с диагнозом «идиопатическая интерстициальная пневмония, хроническое течение». Пациентка предъявляла жалобы на кашель со скудной мокротой, периодический насморк с кровянистыми выделениями из носа; одышку смешанного характера при обычной физической нагрузке (уровень одышки по шкале mMRC — III); повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст. (постоянно принимает в течение последних 5 лет эналаприл 10 мг 2 раза в сутки).

Из анамнеза заболевания было выяснено, что в 2017 г. появился сухой кашель, лечилась неоднократно амбулаторно по поводу обострения хронического бронхита — без улучшения, позже стала беспокоить одышка. На КТ органов грудной полости уже в апреле 2018 г. впервые выявлены изменения в легких ин-

терстициального характера, и с того времени наблюдалась у пульмонолога с диагнозом «идиопатическая интерстициальная пневмония, хроническое течение», получала метипред 12 мг/сут ежедневно. Вредных привычек, профессиональных вредностей пациентка не имела, наследственность и аллергологический анамнез не отягощены. В октябре 2018 г. самочувствие ухудшилось — усилилась одышка, пациентка не могла выполнять обычную работу по дому и была госпитализирована в пульмонологическое отделение городского стационара.

Объективно при поступлении: общее состояние средней степени тяжести; положение с тенденцией к ортопноэ. Кожные покровы обычной окраски, цианоз губ. ИМТ 23. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без видимой патологии. Грудная клетка правильной формы, при пальпации безболезненна, обе ее половины равномерно участвуют в акте дыхания; при перкуссии определяется ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное ослабленное, с обеих сторон в подлопаточной и подмышечной областях выслушивается крепитация. ЧДД 18 в мин, SaO_2 95% (в покое). В тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ) наблюдалась десатурация до 89%. Область сердца визуально не изменена. Перкуторно выявлено смещение левой границы относительной сердечной тупости на 1,0 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. ЧСС 90 уд./мин, АД 160/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Со слов пациентки, стул регулярный, мочеиспускание свободное, безболезненное.

Результаты клинико-диагностического обследования

КТ органов грудной клетки от 18.04.2018 г.: КТ-картина интерстициальных изменений в легких. (рис. 1).

Спирография от 07.10.2018 г.: нарушение вентиляционной функции легких смешанного типа (средне-



Рис. 1. Фрагменты компьютерной томографии органов грудной клетки в аксиальной проекции от 18.04.19 г. Интерстициальные изменения в легких

тяжелые обструктивные нарушения со значительным снижением ЖЕЛ).

ЭКГ от 08.10.2018 г.: синусовый ритм с ЧСС 65 уд./мин, горизонтальное положение ЭОС. Нарушение процессов реполяризации в виде сглаженных зубцов *T* в отведении aVF, отрицательных зубцов *T* в III отведении.

УЗИ почек, печени, поджелудочной железы от 09.10.2018 г.: УЗ-признаки диффузных изменений паренхимы почек, микролиты почек.

Общий анализ крови от 02.10.2018 г.: анемия (Hb — 106 г/л, эритроциты — $3,6 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз до $14,1 \times 10^9/л$, повышение СОЭ до 58 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 02.10.2018 г.: повышение уровня креатинина до 252 мкмоль/л и мочевины до 22,29 мкмоль/л, остальные биохимические показатели в пределах референсных значений (общий билирубин — 11,67 мкмоль/л, прямой билирубин — 1,02 мкмоль/л, глюкоза — 6,55 мммоль/л, АСТ — 17,1 г/л, АЛТ — 24,4 г/л, железо — 11,3 мкмоль/л, общий белок — 83 г/л, альбумин — 56%, альфа-1-глобулин — 14%, альфа-2-глобулин — 29%, бета-глобулин — 12%, гамма-глобулин — 19%).

Общий анализ мочи от 02.10.2018 г.: в пределах референсных значений (моча прозрачная, уд. вес — 1016, эритроциты — 0–1 в п/з, лейкоциты — 2–3 в п/з).

Анализ мочи по Нечипоренко от 02.10.2018 г.: лейкоциты — 3850 в 1 мл, эритроциты — 1320 в 1 мл, цилиндры — 0 в 1 мл.

На фоне назначенного лечения (ипратерол через небулайзер по 20 капель 3 раза в день, дексаметазон 12 мг в/в капельно, *per os*: омепразол 20 мг 2 раза в день, лозартан Н 50 + 12,5 мг утром, дилтиазем 90 мг 3 раза в день) состояние пациентки несколько улучшилось: одышка несколько уменьшилась (mMRC — II–III), объективно уменьшилась зона крепитации, которая сохранялась только в подмышечных областях с обеих сторон, увеличилась толерантность к физической нагрузке (SpO₂ в покое — 97%, в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ) — десатурация до 92%).

Учитывая периодически возникающие кровянистые выделения из носа, повышение уровня креатинина крови, изменения в анализе мочи по Нечипоренко, пациентка была направлена на консультацию к нефрологу, ревматологу и лор-врачу с диагнозом: «вероятный гранулематоз с полиангиитом».

Для исключения системного заболевания соединительной ткани ревматологом было назначено дообследование: полуколичественное выявление криоглобулинов с активностью РФ, IgM-антитела.

Криоглобулины от 06.03.2019 г. — не обнаружены, РФ — менее 20 МЕ/мл.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов с определением типа свечения, IgG (непрямая реакция иммунофлюоресценции) — цАНЦА, IgG от 06.03.2019 г. — обнаружены, титр более 1:40 (референсные значения — титр менее 1:40).

Антитела к протеиназе-3 (анти-PR-3), IgG от 06.03.2019 г. — 60 Ед/мл (референсные значения 0–20 Ед/мл).

Антитела к цитоплазме нейтрофилов с определением типа свечения, IgG (непрямая реакция иммунофлюоресценции) — пАНЦА, IgG от 06.03.2019 г. — не обнаружены, титр менее 1:8 (референсные значения — титр менее 1:8).

Антитела к миелопероксидазе (анти-MPO), IgG от 06.03.2019 г. — 1 Ед/мл (референсные значения 0–20 Ед/мл).

Волчаночный антикоагулянт, скрининговый тест (LA1) от 06.03.2029 г. — 10 с (референсные значения 31–44 с).

Антитела к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), IgG от 06.03.2019 г. — 1 МЕ/мл — не обнаружены (референсные значения 0–10 МЕ/мл).

Осмотр лор-врачом 06.03.019 г.: хронический сухой передний ринит.

КТ придаточных пазух носа от 06.03.2019 г.: КТ-картина кист верхнечелюстных пазух и правого клиновидного синуса, искривление носовой перегородки.

07.03.2019 г. проведена биопсия слизистой носа. В материале два фрагмента слизистой кожного типа. В собственной пластинке — гранулематозная воспалительная инфильтрация со смешанным клеточным составом без четких границ. Подлежащая ткань с рубцовым склерозом. Заключение: мофологическая картина не противоречит клиническому диагнозу: «гранулематоз с полиангиитом».

С ноября 2018 г. по март 2019 г. пациентка проходила обследование и лечение (пульс-терапия метипредом в дозе 500 мг) в ревматологическом и нефрологическом отделениях ГБУЗ РМ МРЦКБ, где были выявлены следующие изменения. (см. таблицу).

По результатам консультации и проведенного дообследования пациентки в марте 2019 г. был выставлен диагноз.

Основной: «гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-положительный с поражением легких (интерстициальная пневмония), почек (быстро прогрессирующий гло-

Изменения некоторых лабораторных показателей на фоне проводимой терапии

Показатели	Декабрь 2018	Февраль 2019	Март 2019
Гемоглобин, г/л	100	104	107
СОЭ, мм/ч	46	25	27
Креатинин, мкмоль/л	232	219	186
Паратиреоидный гормон, пг/мл	106,6	102,1	99,7
СКФ, мл/мин	18	19	23
Относительная плотность мочи	1003	1007	1008
Эритроцитурия, в 1 мл	14 300	9460	2420
Суточная протеинурия, г/сут	0,67	0,48	0,25

мерулонефрит), верхних дыхательных путей (хронический сухой передний ринит)».

Осложнение основного диагноза: «хроническая почечная недостаточность II ст. (уремия, креатинин 232 мкмоль/л, анемия хронических заболеваний, артериальная гипертензия III степени, риск IV, вторичный гиперпаратиреоз), ХБП С4 (СКФ — 18 мл/мин). ХДН II степени».

В настоящее время пациентка ежемесячно проходит курсы пульс-терапии метипредом в дозе 500 мг однократно в условиях нефрологического отделения МРЦКБ, получает с патогенетической целью *per os* метилпреднизолон 12 мг ежедневно, омепразол 20 мг 2 раза в сутки, с нефропротективной целью — аторвастатин 10 мг на ночь 1,5 мес., канефрон 2 драже 3 раза в сутки 3 нед. — 4 курса в год посезонно, а также препараты железа под контролем уровня гемоглобина; лактулозу 1 мл × 1 раз в день на ночь, альфакальцидол 1 капсула утром в течение 1,5 мес. под контролем паратгормона. С гипотензивной целью пациентке назначен азилсартана медоксомил 40 мг + хлорталидон 12,5 мг утром под контролем АД.

Учитывая генерализованную форму васкулита, в настоящее время рассматривается вопрос о присоединении к лечению циклофосфида.

На КТ легких от 01.10.2019 г. выявлены следующие изменения: по всем полям легочный рисунок усилен и грубо деформирован фиброзной тяжистостью, с наличием множества очагов интерстициальной инфильтрации по типу матового стекла, без четких контуров, местами сливного характера с формированием тракционных бронхоэктазов в неравномерно тракционно-расширенных просветах бронхов. Междольковые перегородки утолщены. Пневматизация мозаичная. Костальная плевра неравномерно утолщена, деформирована швартами. Полостей распада не выявлено. Корни легких расширены за счет сосудистого компонента. Трахея и главные бронхи свободны, стенки уплотнены. В средостении видны все группы неувеличенных лимфатических узлов максимальным размером 11 × 12 × 5 мм. Диафрагма — купола деформированы спайками, синусы без особенностей. Органы средостения расположены обычно. Деструктивных изменений в костях в зоне сканирования не выявлено. Дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника. Заключение: КТ-картина интерстициальных изменений в легких; лимфаденопатия средостения (рис. 2). По сравнению с КТ от 18.04.19 г. — без положительной динамики.

В настоящее время основной жалобой у пациентки является одышка смешанного характера, нарушающая ее активность в пределах дома, хотя мы не наблюдали отрицательной динамики одышки по шкале mMRC и сатурации капиллярной крови кислородом в покое с 2018 г. и по настоящее время. Кроме того, вовремя назначенные патогенетическая терапия и нефропротекция способствовали незначительной, но все-таки



Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 01.10.2019 г. Интерстициальные изменения в легких, лимфаденопатия средостения

положительной динамике некоторых лабораторных показателей: гемоглобина, СОЭ, креатинина, СКФ, суточной протеинурии и др., что, на наш взгляд, является хорошим прогностическим признаком.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай является особенным: во первых, дебютировало заболевание с поражения легких по типу интерстициальной пневмонии; во-вторых, только спустя 2 года появилась симптоматика со стороны верхних дыхательных путей, а в дальнейшем развились гломерулонефрит и прогрессирующая хроническая почечная недостаточность. Представленное наблюдение демонстрирует многоликость клинического дебюта гранулематоза с полиангиитом, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное активное лечение, оказывающее значительное влияние на продолжительность и качество жизни пациентов. Позднее выявление и начало лечения повышает риск генерализации болезни и существенно ухудшают прогноз. В значительной степени дальнейшая судьба пациента зависит от своевременности действий врача.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. *Респираторная медицина: руководство в 3 т.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017; Т. 2. 544 с.
2. Greco A., Marinelli C., Fusconi M. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016;29(2):151–9.
3. Pérez-Jacoste Asín M.A., Charles P., Rothschild P.R., Terrier B., Brézin A., Mouthon L., Guillemin L., Puéchal X. Ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis: A single-center cohort study on 63 patients. *Autoimmun. Rev.* 2019 Mar 4.
4. Catano M., Macchioni P., Boiardi L. et al. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014;44(2):202–7.
5. Weiner M., Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity Reviews.* 2016;15(10):978–982.
6. Tarabishy A.B., Schulte M., Papaliodis G.N., Hoffman G.S. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol.* 2014;55(5):429–44.

7. Parperis K., Abdulqader Y. Aortitis and pachymeningitis: an unusual combination in granulomatosis with polyangiitis (myeloperoxidase associated vasculitis). *BMJ Case Rep.* 2019;12(1).
8. Tóth I., Kaszás B., Horváth G., Piski Z., Bakó P., Lujber L., Gerlinger I., Révész P. Modern management of otologic consequences of Wegener's granulomatosis — a case report and review of the literature. *Orv. Hetil.* 2019;160(4):151–7.

REFERENCES

1. Chuchalin A. G. Respiratory medicine: manual in 3 vols. 2nd ed., re-ed. and add. M.: Letterra, 2017; T. 2. 544 c.
2. Greco A., Marinelli C., Fusconi M. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016;29(2):151–9.
3. Pérez-Jacoiste Asín M.A., Charles P., Rothschild P.R., Terrier B., Brézin A., Mouthon L., Guillevin L., Puéchal X. Ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis: A single-center cohort study on 63 patients. *Autoimmun. Rev.* 2019 Mar 4.
4. Catanoso M., Macchioni P., Boiardi L. et al. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014;44(2):202–7.
5. Weiner M., Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity Reviews.* 2016;15(10):978–982.
6. Tarabishy A.B., Schulte M., Papaliodis G.N., Hoffman G.S. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol.* 2014;55(5):429–44.
7. Parperis K., Abdulqader Y. Aortitis and pachymeningitis: an unusual combination in granulomatosis with polyangiitis (myeloperoxidase associated vasculitis). *BMJ Case Rep.* 2019 Jan 28;12(1).
8. Tóth I., Kaszás B., Horváth G., Piski Z., Bakó P., Lujber L., Gerlinger I., Révész P. Modern management of otologic consequences of Wegener's granulomatosis — a case report and review of the literature. *Orv. Hetil.* 2019 Jan;160(4):151–157.

Поступила 04.04.20

Симоненко В.Б.¹, Горобец В.Н.¹, Шалавин А.Н.¹, Николаев Е.А.², Баранкова Е.С.³

СЛУЧАЙ ФУНИКУЛЯРНОГО МИЕЛОЗА В СОЧЕТАНИИ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

¹Медицинский центр (восстановительного лечения, г. Королев) ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Москва, Россия

²ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ, 125367, Москва, Россия

³ФКУЗ «Главный клинический госпиталь» МВД РФ, 123060, Москва, Россия

Представлено клиническое наблюдение пациента 73 лет с выраженными признаками фуникулярного миелоза на фоне тяжелой степени дефицита витамина В₁₂. Особенностью данного случая явилось длительное сохранение хорошего самочувствия и общего благополучия больного, несмотря на развитие у него тяжелой степени гиперхромной анемии, обнаружение у пациента признаков как нормо-, так и мегалобластического типа кроветворения. Назначение пациенту витамина В₁₂ дало быстрый и стойкий клинический эффект.

Ключевые слова: фуникулярный миелоз; витамин В₁₂; дефицит.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Горобец В.Н., Шалавин А.Н., Николаев Е.А., Баранкова Е.С. Случай фуникулярного миелоза в сочетании с тяжелой формой В₁₂-дефицитной анемии. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):383–385.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-383-385>

Для корреспонденции: Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН;
e-mail: simonenko.vladimir1948@yandex.ru

Simonenko V.B.¹, Gorobets V.N.¹, Shalavin A.N.¹, Nikolaev E.A.², Barankova E.S.³

A CASE OF FUNICULAR MYELOSIS COMBINED WITH SEVERE PERNICIOUS ANEMIA

¹Medical Center (Rehabilitation Treatment, Korolev) P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Russian Federation, 107014, Moscow, Russia

²National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center» of the Russian Federation, 125367, Moscow, Russia

³Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, 123060, Moscow, Russia

Actual report contains clinical observation of a 73-year-old patient with severe signs of funicular myelosis against a background of severe vitamin В₁₂ deficiency. This case is specific by the fact of the long-term preservation of general well-being of the patient, despite the development of a severe degree of hyperchromic anemia, the detection of signs of both normo- and megaloblastic type of hematopoiesis. Quick and lasting clinical effect has been achieved by prescribing vitamin В₁₂.

Key words: funicular myelosis; vitamin В₁₂; deficiency.

For citation: Simonenko V.B., Gorobets V.N., Shalavin A.N., Nikolaev E.A., Barankova E.S. A case of funicular myelosis combined with severe pernicious anemia. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):383–385.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-383-385>

For correspondence: Vladimir B. Simonenko — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS;
e-mail: simonenko.vladimir1948@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.04.20

Фуникулярный миелоз (синдром Лихтгейма) — патология задних канатиков спинного мозга, которая сочетается с пернициозной анемией и обусловлена дефицитом витамина В₁₂. В основе витаминной недостаточности лежит затруднение адсорбции витамина В₁₂ в пищеварительном тракте («голодание среди изобилия»). Синдром сочетается с пернициозной анемией, частота которой увеличивается с возрастом и составляет у молодых 0,1%, у пожилых — 1%, после 75 лет регистрируется у 4% лиц, в целом встречается от 1 до 50 случаев на 100 000 населения [1–3]. У многих пожилых пациентов дефицит цианокобаламина развивается вследствие неспособности к его выделению из пищи, например при атрофическом гастрите, когда имеется снижение секреции соляной кислоты и протеаз [1, 2].

Для нормального обмена витамина В₁₂ необходимы такие важнейшие факторы, как наличие витамина в пище, адекватная желудочная и панкреатическая секреция, сохранная микрофлора кишечника, достаточный синтез фактора Кастла и транскобаламина [1, 2, 5]. Дефект одного из этих факторов приводит к развитию дефицита витамина В₁₂, в результате которого нарушаются синтез ДНК, метаболизм нуклеиновых кислот, развивается ингибирование клеточного деления, повреждаются нервные ткани [2–4].

Витамин В₁₂, тесно связанный в механизмах действия с фолиевой кислотой, играет важную роль в процессах метаболизма, участвует в белковом, жировом и углеводном обмене. При его недостатке наиболее выраженные изменения наблюдаются в быстро пролиферирующих клетках, например клетках костного мозга,

полости рта, языка и желудочно-кишечного тракта, что ведет к нарушению кроветворения, появлению глоссита, стоматита и кишечной мальабсорбции. При дефиците витамина B_{12} развивается мегалобластная анемия, наблюдается дефект синтеза ДНК, затрагивающий все клеточные линии гемопоэза: нарушается деление и созревание эритроцитов, количество эритроцитов в крови снижается, средний объем эритроцитов растет, нейтрофилы также изменены — гиперсегментированы, часто наблюдается панцитопения. Витамин B_{12} является кофактором фермента гомоцистеин-метилтрансферазы, участвующей в превращении гомоцистеина в метионин. Метионин важен для синтеза фосфолипидов и миелиновой оболочки нейронов, поэтому дефицит B_{12} сопровождается неврологической симптоматикой (психические расстройства, полиневриты, фуникулярный миелоз — поражение спинного мозга). Дефицит цинкобаламина часто развивается у пожилых людей, проявляясь неврологическими расстройствами. Накопление гомоцистеина является фактором риска развития атеросклеротических изменений. Цианкобаламин, участвуя в синтезе холина и метионина, оказывает благоприятное воздействие на печень, предупреждает развитие жирового гепатоза [4–7].

Больной Б., 73 года, поступил в отделение 16.01.2019 г. с жалобами на выраженную слабость, быструю утомляемость мышц ног, что ограничивало подвижность до 50–60 метров при пешей ходьбе и одного лестничного пролета при подъеме по лестнице, выраженную шаткость при ходьбе, снижение аппетита, постоянное чувство сухости во рту.

До января 2019 г. чувствовал себя удовлетворительно, занимался физической культурой, регулярно участвовал в соревнованиях по городошному спорту в своей возрастной группе, свободно поднимался пешком на четвертый этаж. 6 января на фоне тяжелого кратковременного стресса обратил внимание на быструю утомляемость при ходьбе или выполнении обычной домашней работы, с трудом поднимался на четвертый этаж. Спустя трое суток резко ослаб: с трудом проходил 50–60 метров, с поддержкой поднимался по лестнице.

Ранее наблюдался по поводу хронического гастрита, диету не соблюдал. В 2007 г. при фиброгастродуоденоскопии выявлялась гиперплазия субкардиального отдела желудка. Кроме этого, ранее диагностировался жировой гепатоз, микролиты и кисты почек.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы желтушного цвета, склеры глаз иктеричные. Пациент нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. В легких дыхание везикулярное с частотой 18 в минуту, хрипов нет. Частота сердечных сокращений 76 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 125/80 мм рт. ст. Язык розового цвета, блестящий. Живот безболезненный. Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову $9 \times 8 \times 7$ см. Селезенка не пальпировалась. Дефекация и мочеиспускание не нарушены.

Неврологический статус: пациент в сознании, ориентирован, контактен. Зрачки круглой формы, узкие, $D=S$. Фотореакции (прямая и содружественная) вялые, симметричные. Реакция зрачков на конвергенцию и аккомодацию снижена. Движения глазных яблок в полном объеме, диплопии и нистагм нет. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Симптомы орального автоматизма положительные с обеих сторон. Походка атаксическая. Мышечная сила 5 баллов. Глубокие рефлексы низкие, равные. Мышечный тонус диффузно снижен. Слева положительный симптом Бабинского. Координаторные пробы выполняет с легкой интенцией с обеих сторон. В позе Ромберга неустойчив. Менингеальных знаков нет. Слева гипестезия с уровня верхней трети голени с гиперпатическим компонентом. Снижено суставно-мышечное чувство в III–V пальцах обеих стоп.

Клинический анализ крови при поступлении: гемоглобин 72 г/л, эритроциты $1,73 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,45 \times 10^9/л$, п/я 2%, с/я 61,2%, эозинофилы 2,16%, моноциты 8,82%, базофилы 0,6%, лимфоциты 25,2%, тромбоциты $159 \times 10^9/л$, цв. п. 1,25, ср. об. эр. 113 мкм^3 , ср. сод. гем. в эр. 41,7 пг, гематокрит 19,5%, СОЭ 24 мм/ч, анизоцитоз эритроцитов +++ (микроциты, макроциты, мегалоциты), пойкилоцитоз эритроцитов ++ (шизоциты, каплевидные эритроциты), сегментоядерные нейтрофилы с гиперпигментированными ядрами.

Анализ мочи: удельный вес 1025; реакция кислая, уробилиноген 66,0 ммоль/л, билирубин 8,6 ммоль/л, цилиндры не обнаружены; белок, сахар, кетоновые тела, лейкоциты, эритроциты, бактерии не обнаружены.

Биохимический анализ крови: билирубин общий — 40,8 мкмоль/л, мочевины крови — 5,6 ммоль/л, креатинин крови — 101 мкмоль/л, глюкоза крови — 4,9 ммоль/л, холестерин — 2,23 ммоль/л, триглицериды — 0,54 ммоль/л, холестерин ЛПВП — 0,70 ммоль/л, холестерин ЛПНП — 1,28 ммоль/л, мочевиная кислота — 234 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза — 31 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 29 Ед/л, общий белок — 63 г/л, альбумин — 42 г/л, кальций — 1,22 ммоль/л, калий — 4,35 ммоль/л, натрий — 143 ммоль/л, фолиевая кислота — 4,4 нг/мл, витамин B_{12} — 54 пг/мл, железо — 18,9 мкмоль/л, гомоцистеин — 17,0 мкмоль/л, гормоны щитовидной железы: Т4 св. — 15,2 пмоль/л, ТТГ — 0,72 мЕд/л, АТ-ТПО < 3 Ед/л. Коагулограмма: АЧТВ — 27 с, фибриноген — 2,33 г/л, МНО — 1,31. В анализах крови на онкомаркеры патологии не выявлено.

ЭКГ: ритм синусовый, горизонтальное положение электрической оси сердца, внутрижелудочковое замедление проводимости, признаки гипертрофии левого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки — без патологии.

ФГДС: дистальный неэрозивный эзофагит 0-й степени тяжести, недостаточность кардии, атрофический очаговый гастрит антрального отдела желудка, субатрофический диффузный бульбит.

Колоноскопия: острый селезеночный угол, хронический внутренний геморрой, патологических изменений до дистального отдела поперечно-ободочной кишки не выявлено.

Стерильная пункция в условиях отделения реабилитации не проводилась.

Клинический диагноз: «приобретенная B_{12} -дефицитная анемия тяжелой степени; гемолитическая желтуха; фуникулярный миелоз; глоссит».

Назначено лечение: цианокобаламин 500 мкг внутримышечно 2 раза в сутки ежедневно.

Самочувствие пациента стало улучшаться практически «на игле». На вторые сутки после инъекции цианокобаламина снизилась выраженность слабости, пациент без остановки мог пройти более 400 метров, на третьи сутки начал заниматься зарядкой.

На третьи сутки клинический анализ крови: гемоглобин 106 г/л, эр. $2,68 \times 10^{12}/л$, л. $6,8 \times 10^9/л$, п/я 1%, с/я 66,2%, эоз. 1,6%, мон. 7,6%, баз. 0,5%, лимф. 23,6%, тр. $300 \times 10^9/л$, цв. п. 1,18. Ср. об. эр. 121 мкм³, ср. сод. гем. в эр. 39,7 пг, гематокрит 32,4%, СОЭ 8 мм/ч, анизоцитоз эритроцитов ++ (микроциты, макроциты), пойкилоцитоз эритроцитов ++ (шизоциты, каплевидные эритроциты), сегментоядерные нейтрофилы с гиперпигментированными ядрами, ретикулоциты 12%.

Через неделю от начала лечения: гемоглобин: 115 г/л, эр. $2,9 \times 10^{12}/л$, л. $6,3 \times 10^9/л$, п/я 1%, с/я 59,2%, эоз. 2,1%, мон. 6,5%, баз. 0,8%, лимф. 31,6%, тр. $292 \times 10^9/л$, цв. п. 1,15, ср. об. эр. 120 мкм³, ср. сод. гем. в эр. 38,6 пг, гематокрит 36,2 %, СОЭ 4 мм/ч, анизоцитоз эритроцитов +, пойкилоцитоз эритроцитов +, сегментоядерные нейтрофилы с гиперпигментированными ядрами, ретикулоциты 14%. К этому моменту у пациента возросла мышечная сила в ногах, восстановилась двигательная активность, регрессировали чувствительные нарушения.

Спустя 1,5 мес. после начала лечения клинический анализ крови: гемоглобин: 159 г/л, эр. $4,78 \times 10^{12}/л$, л. $7,02 \times 10^9/л$, тр. $176 \times 10^9/л$, цв. п. 0,99, гематокрит 45,9%, СОЭ 2 мм в час, п/я 1%, с/я 57,8%, эоз. 2,91%, мон. 5,54%, баз. 0,7%, ретикулоциты 0,2%. Биохимический анализ крови: гомоцистеин — 13,6 мкмоль/л, витамин B_{12} — 920 пг/мл.

Таким образом, диагностика B_{12} -дефицитной анемии у описанного пациента основывалась на особенностях клинического проявления заболевания, выявлении в его крови гиперхромной анемии, дефицита витамина B_{12} , признаков гемолиза эритроцитов. В приведенном

примере заболевание дебютировало фуникулярным миелозом, проявившимся выраженными двигательными и чувствительными нарушениями: мышечной слабостью в ногах, нарушением суставно-мышечного чувства, сенситивной атаксией. Хороший клинический ответ организма в целом и красного ростка кроветворения в частности на введение цианокобаламина подтвердил правильность установленного диагноза.

Особенностью данного случая явилось острое, внезапное начало у пациента пожилого возраста на фоне хорошего самочувствия, общего благополучия, выявление достаточно выраженного снижения гемоглобина в крови, что, по всей видимости, развивалось постепенно, не приводя к декомпенсации, и только в результате тяжелого стресса проявилось клинически, наличие в крови как макро- так и микроцитов, что указывает на развитие кроветворения по двум направлениям. Выявленный высокий уровень ретикулоцитов до введения B_{12} объясняется включением, возможно финальным, компенсаторных механизмов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Болезни крови у пожилых*. Под ред. М. Дж. Денхэма, И. Чанарина. М.: Медицина, 1989.
2. Козинец Г.И., Высоцкий В.В., Оприщенко С.А. *Кровь и старение*. М.: Медпрактика-М, 2009.
3. Луговская С.А., Козинец Г.И. *Гематология пожилого возраста*. М.—Тверь: ООО «Триада», 2010.
4. Погорелов В.М., Козинец Г.И., *Анемия, гипоксия, гемотрансфузия*. М.: Абрис-Плюс, 2005.
5. Franco R.S. The measurement and importance of red cell survival. *Am. J. Hematol.* 2009;84:109–14.
6. Hillman R.S., Ault K.A., Rinder H.M. *Hematology in Clinical Practice*. McGraw-Hill. 2005.
7. Sekeras M., Kalaycio M., Bolwell B. *Clinical malignant hematology*. McGraw Hill Medical. 2007.

REFERENCES

1. Ed. M.J. Denham, I. Chanarin. *Blood diseases in the elderly*. Moscow: Medicine, 1989. (in Russian)
2. Kozinets G.I., Vysotsky V.V., Oprishchenko S.A. *Blood and aging*. Moscow: Medpraktika-M, 2009. (in Russian)
3. Lugovskaya S.A., Kozinets G.I. *Hematology of elderly age*. Moscow—Tver: LLC Triada, 2010. (in Russian)
4. Pogorelov V.M., Kozinets G.I. *Anemia, hypoxia, blood transfusion*. Moscow: Abris-Plus, 2005. (in Russian)
5. Franco R.S. The measurement and importance of red cell survival. *Am. J. Hematol.* 2009;84:109–14.
6. Hillman R.S., Ault K.A., Rinder H.M. *Hematology in clinical practice*. McGraw-Hill, 2005.
7. Sekeras M., Kalaycio M., Bolwell B. *Clinical malignant hematology*. McGraw Hill Medical. 2007.

История медицины

© КНОПОВ М.Ш., ТАРАНУХА В.К., 2020

Кнопов М.Ш., Тарануха В.К.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ (К 75-ЛЕТИЮ ПОБЕДЫ В ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ)

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

Большой опыт, накопленный врачами в различных войнах и локальных военных конфликтах, убедительно доказал необходимость создания стройной системы в организации терапевтической помощи в условиях военного времени, основанной на единстве взглядов на происхождение, течение и лечение патологических процессов, с учетом специфических условий, в которых находятся военнослужащие в период ведения боевых действий. Все это вызвало к жизни новую отрасль терапии — военно-полевую. Великая Отечественная война явилась наиболее важным этапом в развитии отечественной военно-полевой терапии — этапом, характеризующимся созданием эффективной и научно обоснованной системы оказания терапевтической помощи раненым и больным, базирующейся на принципах единой военно-полевой медицинской доктрины.

Ключевые слова: военно-полевая терапия; Великая Отечественная война.

Для цитирования: Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Страницы истории отечественной военно-полевой терапии (к 75-летию Победы в Великой Отечественной войне). *Клиническая медицина*. 2020;98(5):386–392.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-386-392>

Для корреспонденции: Кнопов Михаил Михайлович — д-р мед. наук, проф.; e-mail: knopov29@mail.ru

Knopov M.Sh., Taranukha V.K.

PAGES OF HISTORY OF RUSSIAN MILITARY-FIELD THERAPY (TO THE 75TH ANNIVERSARY OF THE VICTORY IN THE GREAT PATRIOTIC WAR)

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russia

The great previous experience, accumulated by doctors in various wars and local military conflicts, convincingly proved the necessity of creating a harmonious system in the therapeutic services organization in the wartime conditions — the system based on the unity of views on the origin, flow and treatment of pathological processes, taking into account the specific conditions in which servicemen are in the period of military operations. All this has brought to life a new branch of therapy — the military-field therapy. The Great Patriotic War was the most important stage in the development of domestic military-field therapy as a stage characterized by the creation of an effective and science-based rendering therapeutic assistance to the wounded and sick system based on the principles of a unified military-field medical doctrine.

Key words: military-field therapy; the Great Patriotic War.

For citation: Knopov M.Sh., Taranukha V.K. Pages of history of russian military-field therapy (to the 75th anniversary of the victory in the Great Patriotic War). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):386–392. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-386-392>

For correspondence: Mikhail M. Knopov — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: knopov29@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02.03.20

Неумолимые законы времени все дальше и дальше отодвигают от нас события и факты, имена и образы выдающихся деятелей медицины, тяжелые уроки и опыт, добытые дорогой ценой. Это опыт по оказанию медицинской помощи и лечению раненых и больных в годы Великой Отечественной войны. В великом подвиге советского народа в годы минувшей войны достойное место занимает беззаветный и благородный труд огромной армии медицинских работников, в том числе большого отряда терапевтов. Они по долгу своей профессии и по зову сердца приняли на свои плечи громадную тяжесть борьбы за спасение жизни раненых и больных, восстановление их боеспособности и трудо-

способности. Одним из приоритетных достижений отечественной медицины в период войны было создание стройной системы оказания терапевтической помощи раненым и больным на различных этапах медицинской эвакуации. Становление и развитие военно-полевой терапии как одной из важных составных частей медицинской науки и практики подготавливалось в течение многих десятилетий лучшими представителями российской медицины. Однако в ее истории наиболее значительным этапом является Великая Отечественная война.

Характеризуя этап развития российской военной медицины до Великой Отечественной войны,

следует отметить, что опыт организации терапевтической помощи, накопленный во время боев у озера Хасан (29.07.1938–11.08.1938), на реке Халхин-Гол (11.05.1939–16.09.1939) и в Советско-финляндской войне (30.11.1939–13.3.1940), был незначительным, так как в общей структуре санитарных потерь заболевания занимали небольшую долю. Тем не менее была убедительно показана необходимость совместной работы хирургов и терапевтов для раннего выявления заболеваний у раненых, в первую очередь получивших повреждение грудной клетки. Поэтому опыт, приобретенный военно-медицинской службой в ходе боевых действий этого периода, послужил полезной основой для совершенствования организационно-штатной структуры медицинской службы и принципов лечебно-эвакуационного обеспечения войск.

В период, непосредственно предшествующий Великой Отечественной войне, был чрезвычайно остро поставлен вопрос о необходимости создания стройной системы организации терапевтической помощи раненым и больным и о повышении роли терапевтов в общей системе лечебно-эвакуационного обеспечения войск. В этой связи представляют несомненный интерес статьи, опубликованные в центральных медицинских журналах в канун войны и посвященные организационным вопросам военно-полевой терапии. Так, профессор М.П. Кончаловский в работе «Военно-санитарная деятельность терапевта в современной войне» («Терапевтический архив», 1938, № 9) одним из первых касается организационных основ военно-полевой терапии. Он писал: «Не подлежит сомнению, что современная война, затрагивающая не только фронт, но и тыл, выдвигает ряд задач не только для хирургии, но и для внутренней медицины».

Профессор М.Н. Ахутин в статьях «Лечение ранений груди в войсковом районе» («Хирургия», 1940, № 10) и «Организация и содержание хирургической работы на дивизионном пункте медицинской помощи» («Военно-санитарное дело», 1940, № 12), отмечая целесообразность организации госпитальных отделений в дивизионных медицинских пунктах и совместной работы хирургов и терапевтов, определяет конкретные объекты их деятельности: «В пределах ГБА (госпитальная база армии) чрезвычайно важно создать специальные госпитали для грудных раненых с концентрацией в них хирургов и терапевтов... Если терапевтический стационар небольшой, то и терапевты принимают активное участие в ведении госпитализированных раненых, особенно грудных и брюшных».

Профессора Б.В. Ильинский и Г.А. Самарин, авторы статьи «О работе терапевтов в военное время, в частности в войсковом районе» («Клиническая медицина», 1941, № 7–8), анализируя опыт организации терапевтической помощи в упомянутых локальных военных конфликтах, главным образом в период Советско-финляндской войны, отмечали: «Там, где находится квалифицированный хирург, должен быть и ква-

лифицированный терапевт... Для улучшения во время военных действий оказания помощи больным, а также пораженным БОВ (боевые отравляющие вещества) должна быть создана система этапного их лечения и эвакуации наподобие существующей системы для раненых... Лечение раненого не есть дело только хирурга, но в такой же степени и терапевта».

К.В. Позняк в работе «Об этапном лечении терапевтических больных в боевой обстановке» («Военно-санитарное дело», 1941, № 5) на основании анализа заболеваемости в различных войнах подчеркивал: «...Возникает исключительно важный для обороны нашей страны вопрос о правильной организации сортировки, эвакуации и этапного лечения терапевтических больных в войсковом и армейском районах... Диагностика, организация помощи и лечение терапевтических больных в боевых условиях должны строиться на несколько иных принципах, нежели в мирное время... Уже назрел вопрос о включении в терапию особого отдела военно-полевой терапии, в разработке которого должны принять участие наши видные профессора-терапевты, широкие массы военно-санитарных работников, военно-медицинские академии и училища».

В этом же номере журнала даны материалы работы оборонной секции Московского научного терапевтического общества. На секции обсуждались актуальные вопросы оказания помощи больным и раненым в боевой обстановке, которые стояли перед терапевтами страны в предвоенные годы. Особый интерес в этом отношении представлял доклад консультанта-терапевта Московского военного округа М.М. Кутырина на тему «Цели и задачи оборонной секции при Московском терапевтическом обществе».

18 мая 1941 г. на заседании Московского и 30 мая 1941 г. Ленинградского терапевтических обществ выступил начальник Главного военно-санитарного управления Красной Армии Е.И. Смирнов с докладом «Роль врача-терапевта в полевой санитарной службе», в котором он указал на необходимость создания в нашей стране военно-полевой терапии и изложил принципы ее организации. Е.И. Смирнов отмечал: «Давным-давно стучится в дверь медицинских учреждений нашей страны военно-полевая терапия. Нужно ее пустить, открыть ей двери, познакомиться с ней повнимательней, поднять ее на щит пропаганды и нести во все уголки нашего Советского Союза, туда, где готовятся молодые врачебные кадры»¹.

Таким образом, в предвоенные годы наряду с широким изучением различных аспектов внутренней патологии военного времени разрабатывались организационные основы военно-полевой терапии, обосновывалась необходимость ее выделения в самостоятельную отрасль военной медицины.

Нельзя не отметить, что до 1941 г. в организационно-штатной структуре медицинской службы Воору-

¹ Военно-санитарное дело. 1941;8:9.

женных Сил нашей страны отсутствовали должности главного терапевта Красной Армии и главных терапевтов военных округов. И только Приказом Наркома обороны СССР от 9 мая 1941 г. («Сборник положений об учреждении санитарной службы военного времени»)² были введены должности главных терапевтов фронтов, армейских терапевтов, инспекторов-терапевтов ФЭП и МЭП (фронтовые и местные эвакуационные пункты). Вероломное нападение фашистской Германии на нашу Родину не позволило своевременно реализовать обширные планы дальнейшего совершенствования организационно-штатной структуры медицинской службы Красной Армии и укрепления системы оказания медицинской помощи больным в действующей армии. Руководители медицинской службы армий и фронтов и их ведущие терапевты не имели единых, устоявшихся и апробированных взглядов на организацию этапного лечения больных. Все это пришлось осуществлять в чрезвычайно трудных условиях начавшейся Великой Отечественной войны.

Система организации терапевтической помощи начала формироваться уже в первые месяцы войны под руководством крупных и высококвалифицированных терапевтов нашей страны при участии сотен клиницистов и тысяч практических врачей. Главным терапевтом Красной Армии был назначен профессор М.С. Вовси, главными терапевтами фронтов были профессора В.Х. Василенко, Б.Е. Вотчал, Э.М. Гельштейн, П.О. Дмитриев, П.И. Егоров, Б.В. Ильинский, А.В. Куковеров, Н.А. Куршаков, М.А. Лясс, А.М. Марков, Н.С. Молчанов, В.М. Новодворский, С.А. Поспелов, В.А. Равич-Щербо, М.Ф. Рябов, Г.А. Самарин, А.М. Черевков, Д.Н. Яновский и другие.

На должностях армейских терапевтов находились профессор и доценты А.Ф. Александров, А.И. Германов, А.Г. Гукасян, Е.Б. Закржевский, Л.М. Георгиевская, А.Г. Дембо, Т.С. Истаманова, А.А. Кедров, Л.М. Рахлин, Б.А. Овчинников, М.И. Теодори, П.И. Шиллов, В.Г. Шор, В.Б. Фарбер и другие.

Консультантами в госпитальных базах и крупных эвакогоспиталях работали профессора В.Н. Виноградов, Г.Ф. Ланг, А.И. Нестеров, Е.М. Тареев, М.Д. Тушинский, М.В. Черноуцкий, Н.Д. Стражеско, М.Я. Арьев, С.О. Бадылкес, П.К. Булатов, Л.А. Варшамов, Б.П. Кушелевский, Д.Ф. Пресняков, С.М. Рысс, А.К. Шукарев и другие. Среди терапевтов фронтового и армейского звеньев медицинской службы было 30 профессоров, более 200 докторов и кандидатов медицинских наук.

Главные терапевты фронтов и армейские терапевты постоянно обобщали опыт работы военно-полевых терапевтов и изыскивали новые, более совершенные методы организации терапевтической помощи, обеспечивали руководство всей терапевтической работой на фронтах. В их обязанности входили разработка

указаний по объему и содержанию квалифицированной и специализированной терапевтической помощи раненым и больным, подбор и расстановка врачебных кадров терапевтического профиля, контроль за качеством терапевтической помощи и лечения раненых и больных, организация специализации и усовершенствования терапевтов, анализ и обобщение опыта работы по оказанию терапевтической помощи раненым и больным в медико-санитарных батальонах и в лечебных учреждениях действующей армии.

Приказом Наркома Военно-Морского Флота СССР от 1 сентября 1942 г. («Положение о главных специалистах санитарной службы Военно-Морского Флота и специалистах санитарной службы флотов и флотилий»)³ был введен институт главных терапевтов флотов. На этом ответственном посту в период войны находились видные ученые-терапевты: главный терапевт Военно-Морского Флота профессор А.Л. Мясников и главные терапевты флотов профессора М.И. Мастбаум (Тихоокеанский флот), Б.Н. Рубинштейн (Северный флот), Г.А. Смагин (Краснознаменный Балтийский флот), М.А. Ясиновский (Черноморский флот).

Необходимо отметить, что с первых дней Великой Отечественной войны началось интенсивное изучение структуры заболеваемости как в действующей армии, так и в тылу страны, а также особенностей течения различных болезней и разработка научно обоснованных рекомендаций, направленных на улучшение организации оказания терапевтической помощи больным и раненым на этапах медицинской эвакуации. В короткие сроки были изучены такие заболевания, как алиментарная дистрофия, острая форма гипертонической болезни, острый сердечно-сосудистый синдром, бронхиолит, инфекционный капилляротоксикоз, весеннелетний энцефалит и др. Были выявлены особенности течения в военное время язвенной болезни, нефрита и других заболеваний. Эта огромная и плодотворная работа терапевтов способствовала становлению и совершенствованию организационных форм терапевтической помощи в действующей армии.

Уже в первом периоде войны возникла настоятельная необходимость в создании специальных полевых госпиталей и специальных отделений в других полевых лечебных учреждениях для сосредоточения и лечения пострадавших терапевтического профиля. В связи с этим существенным моментом следует считать создание в декабре 1941 г. армейских госпиталей для легкораненых (ГЛР) на 200 коек. Другим важным звеном в ряду мероприятий по дальнейшему развитию системы оказания терапевтической помощи и лечения больных в действующей армии следует считать организацию на базе унифицированных полевых подвижных госпиталей вначале нештатных армейских терапевтических госпиталей, а затем, в декабре 1942 г. — штат-

² Центральный архив Министерства обороны Российской Федерации (ЦАМО РФ), ф. 2, оп. 795437, д. 5, лл. 359–386.

³ Центральный военно-морской архив (ЦВМА), ф. 14, оп. 47, д. 216, лл. 210–214.

ных терапевтических полевых подвижных госпиталей (ТППГ) в составе госпитальных баз армий. Впоследствии были сформированы терапевтические эвакуационные госпитали (ТЭГ) на 400 коек в составе 4 лечебных отделений, которые профилировались с учетом поступающего контингента больных.

Таким образом, организационной основой создания стройной системы оказания терапевтической помощи в годы минувшей войны послужили учреждение штатных должностей терапевтов во всех звеньях медицинской службы, создание госпиталей для легкораненых, терапевтических полевых подвижных госпиталей и терапевтических эвакуационных госпиталей для оказания квалифицированной и специализированной терапевтической помощи, включение в штат хирургических госпиталей должностей терапевтов. При этом краеугольным камнем работы военных терапевтов при разработке клинических, методических и тактических основ отечественной военно-полевой терапии являлось организационное начало. Известное принципиальное положение Н.И. Пирогова, что «не медицина, а администрация играет главную роль в деле помощи раненым и больным на театре войны», было ими безоговорочно принято к руководству и действию.

Важной составной частью усилий, направленных на дальнейшее развитие теории и практики военно-полевой терапии, явилась научно-исследовательская работа, проведенная в годы минувшей войны. Она обогатила военную медицину, расширив наши представления об этиологии, патогенезе, особенностях течения, профилактики и лечения ряда нозологических форм болезней. Широкий размах научных исследований, которые проводились непосредственно в лечебных учреждениях под руководством главных терапевтов фронтов, армейских терапевтов и ведущих терапевтов госпитальных баз, позволял систематизировать, анализировать и обобщать фактические данные о структуре санитарных потерь терапевтического профиля, об особенностях клинического течения заболеваний и ранений в условиях боевой обстановки.

В результате проведенной работы было установлено, что в отличие от прошлых войн, когда преобладали инфекционные и кожные заболевания, в период Великой Отечественной войны чаще наблюдались болезни внутренних органов: желудка (язвенная болезнь, гастрит), легких (острая и хроническая пневмония с начальными симптомами легочного сердца), нарушения сосудистого тонуса (гипертония, гипотония). Были выявлены заболевания, не встречавшиеся до войны в тех или иных районах (дальневосточный энцефалит, капилляротоксикоз и др.), более глубоко изучена алиментарная дистрофия, описана ее так называемая «сухая форма», уточнен патогенез. Были внесены коррективы в понимание дистрофии и витаминной недостаточности.

Заслуживает особого внимания то обстоятельство, что в условиях боевых действий менялись клиническая картина и течение ряда известных заболеваний. На-

пример, пневмония у лиц с недостаточностью питания протекала без повышения температуры тела, характерных физикальных данных и др.

Новым по существу разделом, изученным терапевтами в годы войны, были внутренние болезни у раненых. В связи с этим большой интерес представляют данные анализа историй болезни раненых. При ранениях в живот пневмония наблюдалась почти в 36% случаев, при ранениях в грудь — в 18%, при ранениях черепа — в 17,5%. Частота пневмонии у умерших раненых в грудную клетку составила более 24% всех случаев, обнаруженных на вскрытии. При повреждениях нижних конечностей пневмония наблюдалась в 17,7% случаев, верхних конечностей — в 12,8%. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне позволил установить, что нет ранений, которые бы не сопровождалось заболеваниями внутренних органов и систем; разница лишь в степени, времени и условиях их проявления.

Пристальное внимание терапевтов привлекали осложнения со стороны внутренних органов при проникающих огнестрельных ранениях груди (гемопневмоторакс, пиоторакс, пневмония, ранения сердца и др.). Терапевтами были подробно изучены гнойно-резорбтивная лихорадка, возникавшая у раненых в относительно поздние сроки после травмы, раневое истощение, раневой сепсис с разнообразными висцеральными поражениями.

Особенно плодотворными научные исследования были на фронтах, где терапевты работали в тесном сотрудничестве с хирургами и другими специалистами. Это Ленинградский фронт (главный хирург П.А. Куприянов, главный терапевт Э.М. Гельштейн), Волховский фронт (главный хирург А.А. Вишневский, главный терапевт Н.С. Молчанов), 1-й Украинский фронт (главный хирург М.Н. Ахутин, главный терапевт В.Х. Василенко) и другие.

Научно-практическая работа врачей, в том числе терапевтов, неврологов, инфекционистов, дерматовенерологов, обобщалась на фронтовых и армейских научных конференциях. Многие доклады или их тезисы издавались отдельными сборниками и становились доступными для личного состава медицинской службы частей и соединений. По данным Военно-медицинского музея Министерства обороны Российской Федерации за время войны в каждой армии было проведено 7–8 научных конференций, во фронтах — по 3–4.

В период блокады Ленинграда и после ее снятия военно-санитарным управлением Ленинградского фронта было выпущено 9 сборников трудов, посвященных актуальным проблемам военно-полевой терапии. Сборники трудов медиков Волховского фронта издавались в 1942, 1944 и 1945 гг. В 1941 г. были изданы труды Кронштадтского военно-морского госпиталя, в 1943 г. — сборник «Военная медицина в условиях обороны Одессы и Севастополя». В период войны было издано 4 сборника трудов терапевтов Военно-Морского Флота.

В обсуждении и решении актуальных проблем во-

енно-полевой терапии большая роль принадлежала пленумам Ученого медицинского совета при начальнике Главного военно-санитарного управления (ГВСУ) Красной Армии. На 5-м пленуме (февраль 1942 г.) с докладами «Лечение и эвакуация больных на Ленинградском, Западном и Южном фронтах» выступили соответственно Э.М. Гельштейн, П.И. Егоров, А.Н. Николаев. Профессор А.Д. Сперанский сделал сообщение на тему «Метод лечения воспалительных заболеваний легких». Профессор В.Л. Эйнис выступил с докладом «Лечение туберкулезных больных».

На 6-м пленуме (август 1942 г.) обсуждалась проблема «Нарушения общего питания и авитаминозы» (П.А. Куприянов, Э.М. Гельштейн, Н.С. Молчанов, М.А. Лясс, П.И. Егоров). На 7-м пленуме (апрель 1943 г.) — проблема шока, пневмонии и нефрита у раненых. На этом пленуме были сделаны доклады: «Нефриты военного времени» (М.С. Вовси и др.), «Пневмонии у раненых» (Н.С. Молчанов и др.). Обобщению опыта медицинского обеспечения войск в годы войны и задач дальнейшего развития военной медицины был посвящен 8-й пленум Ученого медицинского совета.

В 1941 г. был создан Ученый медицинский совет при начальнике Медико-санитарного управления Военно-Морского Флота СССР, решавший важнейшие проблемы военно-морской медицинской науки и практики медицинского обеспечения флота. На заседаниях пленума рассматривались и актуальные вопросы военно-морской терапии. Так, на 3-м пленуме Ученого медицинского совета в 1943 г. начальник Медико-санитарного управления ВМФ, видный организатор отечественного военного здравоохранения профессор Ф.Ф. Андреев подчеркивал, что боевая мощь Военно-Морского Флота зависит не только от правильного оказания помощи раненым, но и от правильного лечения больных и что в ходе войны роль военно-морской терапии возрастает. Накапливаемый опыт позволил преодолеть имевшую место в самом начале войны недооценку значения терапевтической службы на флоте. В ходе войны наблюдалось постепенное, но неуклонное увеличение удельного веса терапевтической патологии среди общих санитарных потерь личного состава ВМФ. Специфические особенности военно-морской терапии были связаны с условиями организации терапевтической помощи больным и раненым на кораблях, госпитальных и санитарно-транспортных судах, в морских десантах, а также со своеобразием структуры санитарных потерь на ВМФ. В ходе войны организация терапевтической помощи совершенствовалась, качество ее улучшалось, повышалась квалификация медицинского состава.

Материалы обоих упомянутых пленумов ГВСУ (февраль и август 1942 г.), научные конференции медицинской службы армий и фронтов, выпуск сборников трудов этих конференций явились замечательной школой для расширения и углубления теоретических и практических знаний большого отряда военных те-

рапевтов по актуальным вопросам военной медицины и клиники внутренних болезней.

В июне 1945 г. на заседании терапевтической секции Ученого медицинского совета при начальнике Главного военно-санитарного управления Красной Армии были обобщены первые итоги работы военных терапевтов в годы Великой Отечественной войны. В своем выступлении главный терапевт Красной Армии М.С. Вовси отметил, что в этой войне в СССР впервые была организована система терапевтической помощи больным солдатам и офицерам, создана сеть лечебных учреждений, подготовлены кадры терапевтов, способных оказывать терапевтическую помощь хирургическим больным.

Огромный опыт терапевтов нашей страны в годы войны нашел всестороннее и достаточно полное отражение в оригинальном многотомном труде, не имеющем аналогов в мировой литературе, — «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Различным областям терапевтической науки и практики в этом труде посвящены 7 томов.

Для развития отечественной военной медицины и военно-полевой терапии, в частности, чрезвычайно большое значение имел 13-й Всесоюзный съезд терапевтов, работа которого проходила в Ленинграде (1947 г.). Съезд открыл выдающийся отечественный терапевт профессор Г.Ф. Ланг, подчеркнувший во вступительном слове весьма плодотворную работу терапевтов на фронте и в тылу по обеспечению терапевтической помощью участников войны. С основным докладом «Внутренняя медицина в период Великой Отечественной войны» выступил профессор М.С. Вовси. Участники съезда на пленарных и секционных заседаниях подвергли глубокому и всестороннему обсуждению такие актуальные проблемы военного времени, как язвенная болезнь, неспецифические заболевания легких и легочно-сердечная недостаточность, туберкулез легких, витаминотерапия и др. В решениях съезда подчеркивалась необходимость сосредоточить усилия терапевтов на решении проблем туберкулеза и язвенной болезни, сохраняющих важное социальное значение. Одновременно отмечалась роль травмы в возникновении болезней внутренних органов, изучение которых остается актуальным как в теоретическом, так и практическом отношении в связи с продолжающимся процессом лечения инвалидов войны. Наконец, съезд отметил необходимость расширения и усиления комплексных работ терапевтов и хирургов в области грудной хирургии.

Таким образом, Великая Отечественная война явилась наиболее важным этапом в развитии военно-полевой терапии — этапом, характеризующимся созданием стройной и эффективной системы оказания терапевтической помощи раненым и больным, характерной чертой которой следует считать научную обоснованность самой системы, базирующейся на принципах единой военно-полевой медицинской доктрины, и как следствие этого — высокий научный уровень организуе-

мых и проводимых лечебно-эвакуационных мероприятий. В годы войны военно-полевая терапия обогатилась также новыми теоретическими представлениями, новыми диагностическими и лечебными методами, что, несомненно, обеспечило дальнейшее развитие медицинской науки, повышение уровня и эффективности лечебной работы в войсках.

История бережно хранит имена выдающихся и видных деятелей науки, с жизнью и деятельностью которых связано развитие целой отрасли знаний. Сегодня, спустя 75 лет после окончания Великой Отечественной войны, следует с благодарностью вспомнить тех, кто находился у руководства военно-полевой терапией в тяжелые военные годы, кто закладывал фундамент сегодняшних ее успехов. В их числе одно из ведущих мест принадлежит главным терапевтам фронтов и флотов в годы Великой Отечественной войны. Вот их имена.

Главные терапевты фронтов в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.

Вовси Мирон Семенович (1897–1960) — академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, профессор, генерал-майор медицинской службы, главный терапевт Красной Армии.

Василенко Владимир Харитонович (1897–1987) — академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Северо-Кавказского и 1-го Украинского фронтов.

Вотчал Борис Евгеньевич (1895–1971) — академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Волховского фронта.

Гельштейн Элизар Маркович (1897–1955) — заслуженный деятель науки РСФСР, профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Ленинградского фронта.

Гинзбург Евсей Матвеевич (1895–1985) — профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Резервного и Калининского фронтов.

Гуарян Рубен Соломонович (1890–1963) — полковник медицинской службы, главный терапевт Закавказского фронта.

Дмитриев Павел Осипович (1887–1946) — заслуженный врач РСФСР, доцент, полковник медицинской службы, главный терапевт Западного, 3-го Белорусского фронтов и заместитель главного терапевта Красной Армии.

Егоров Петр Иванович (1899–1967) — член-корреспондент АМН СССР, профессор, генерал-майор медицинской службы, главный терапевт Западного, Ленинградского фронтов и заместитель главного терапевта Красной Армии.

Залкинд Борис Александрович (1894–1971) —

профессор, подполковник медицинской службы, главный терапевт Северо-Западного и 2-го Белорусского фронтов.

Ильинский Борис Вячеславович (1897–1991) — профессор, подполковник медицинской службы, главный терапевт 3-го Белорусского фронта.

Колачев Александр Александрович (1891–1973) — полковник медицинской службы, главный терапевт 4-го Украинского фронта.

Куковеров Алексей Васильевич (1896–1964) — доцент, полковник медицинской службы, главный терапевт Воронежского, 1-го Украинского и 2-го Белорусского фронтов.

Куршаков Николай Александрович (1886–1973) — член-корреспондент АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Степного и 2-го Украинского фронтов.

Лясс Мирон Акимович (1899–1946) — профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Карельского и 3-го Прибалтийского фронтов.

Марков Александр Михайлович (1901–1982) — заслуженный деятель науки РСФСР, профессор, подполковник медицинской службы, главный терапевт Забайкальского фронта.

Молчанов Николай Семенович (1899–1972) — академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, генерал-лейтенант медицинской службы, главный терапевт Волховского, Карельского и 1-го Дальневосточного фронтов.

Мордкович Моисей Львович (1885–1973) — полковник медицинской службы, главный терапевт Юго-Западного, Сталинградского, Калининского и 1-го Прибалтийского фронтов.

Николаев Алексей Николаевич (1893–1953) — заслуженный врач РСФСР, полковник медицинской службы, главный терапевт Южного, Северо-Кавказского и 2-го Белорусского фронтов.

Новодворский Витольд Марцелиевич (1887–1961) — профессор, генерал-майор медицинской службы, главный терапевт Войска польского.

Поспелов Семен Алексеевич (1899–1956) — профессор, генерал-майор медицинской службы, главный терапевт Брянского, 2-го Прибалтийского и 1-го Украинского фронтов.

Равич-Щербо Владимир Антонович (1890–1955) — член-корреспондент АМН СССР, профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Сталинградского, Южного и 4-го Украинского фронтов.

Рябов Михаил Федорович (1897–1954) — профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Донского, Центрального и 1-го Белорусского фронтов.

Самарин Георгий Артамонович (1907–1972) — доцент, подполковник медицинской службы, заместитель главного терапевта Красной Армии.

Черевков Александр Михайлович (1892–1961) — полковник медицинской службы, главный терапевт 2-го Дальневосточного фронта.

Яновский Давид Наумович (1901–1969) — профессор, подполковник медицинской службы, главный терапевт Юго-Западного и 3-го Украинского фронтов.

Главные терапевты флотов в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.

Мясников Александр Леонидович (1899–1965) — академик АМН СССР, профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Военно-Морского Флота.

Мастбаум Михаил Ильич (1892–1961) — заслуженный врач Эстонской ССР, профессор, полковник медицинской службы, главный терапевт Тихоокеанского флота.

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

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

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

Поступила 02.03.20

50 ЛЕТ ИНСТИТУТУ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ — ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

В 2020 г. отмечает 50-летний юбилей Институт клинической и экспериментальной медицины (ныне Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины) — первый институт Сибирского филиала Академии медицинских наук СССР в Новосибирске, основным организатором которого стал академик РАМН Влaиль Петрович Казначеев. Для вновь созданного института были определены следующие научные направления деятельности: изучение физиологических, биохимических и иммунологических изменений в организме человека в процессе адаптации к новым производственным и климатогеографическим условиям; разработка систем профилактики и лечения острых и хронических заболеваний; разработка общегигиенических принципов оптимизации условий труда, быта и профилактики профессиональных заболеваний в районах Сибири, Крайнего Севера и Дальнего Востока.

В 60-е годы XX века формирование крупных территориально-промышленных комплексов в Сибири и на Дальнем Востоке страны потребовало привлечения больших контингентов населения из других регионов с умеренным климатом, и это поставило множество медико-биологических проблем по изучению взаимодействия организма человека с большим комплексом новых производственных и экологических факторов. Снижение заболеваемости, эффективная профилактика, сохранение и развитие здоровья человека требовали создания подлинной «индустрии здоровья» на основе глубокого изучения физико-химических, молекулярно-биологических, системных закономерностей жизнедеятельности человека в экстремальных условиях.

Деятельность Института клинической и экспериментальной медицины (ИКЭМ) положила начало целой эпохе исследований адаптации человека в экстремальных условиях среды, изучению экологических проблем жизнедеятельности в условиях Севера. Важными научными проектами тех лет было изучение феномена адаптации и резервов здоровья, анализ межсистемных связей, описание индивидуальных типов адаптивного поведения, выявление оптимальных вариантов стратегии и тактики поведения и жизнеобеспечения коллективов в экстремальных условиях высоких широт. В разные годы ИКЭМ выполнял работы в рамках различных целевых научно-практических программ. По результатам программы «Адаптация человека» была сформулирована концепция «синдрома полярного напряжения», итогом исследований в Арктике и Антарктиде было открытие «полярного метаболического типа», показано, что под влиянием суровых факторов среды организм человека переходит на новый уровень гомеостаза, для

которого характерны иные экологически обусловленные нормы его здоровья. В программе «Пятилетка здоровья» была разработана система жизнеобеспечения крупного промышленного города Норильска. Важным практическим результатом теоретических исследований явилась разработка норм потребности человека в пищевых веществах и энергии для различных климатогеографических регионов Сибири и Крайнего Севера. Обоснована целесообразность применения на Севере белково-липидных рационов, характеризующихся повышенной энергетической ценностью и обладающих антистрессовым эффектом. В 1982 г. в ИКЭМ была открыта терапевтическая клиника на 200 коек.

Междисциплинарный институт ИКЭМ изначально был организован так, чтобы создавать внутри себя коллективы, в перспективе готовые выделиться в самостоятельные научно-исследовательские учреждения. В 1981 г. на базе отдела иммунологии ИКЭМ создается Институт клинической иммунологии СО РАМН (директор — академик РАМН В.П. Лозовой), а в 1988 г. — Институт биохимии Сибирского отделения (СО) АМН СССР (директор — чл.-корр. РАМН Л.Е. Панин). В 1992 г. в соответствии с постановлением президиума РАМН ИКЭМ был реорганизован в НИИ общей патологии и экологии человека СО РАМН (директор — академик РАМН В.П. Казначеев) с выделением трех самостоятельных НИИ, входивших в состав СО РАМН: НИИ региональной патологии и патологической морфологии (директор — профессор Л.М. Непомнящих), НИИ молекулярной патологии и экологической биохимии (директор — чл.-корр. РАМН В.В. Ляхович) и НИИ медицинской и биологической кибернетики (директор — чл.-корр. РАМН М.Б. Штарк). В 1998 г. НИИ молекулярной патологии и экологической биохимии и НИИ медицинской и биологической кибернетики объединились в НИИ молекулярной биологии и биофизики (директор — академик РАМН В.В. Ляхович). В 1998 г. при реорганизации НИУ СО РАМН на базе НИИ общей патологии и экологии человека СО РАМН был создан Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, который стал правопреемником ИКЭМ; в 2014 г. он был переименован в Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины (директор — академик РАН В.А. Шкурупий).

В 2016 г. в соответствии с приказом ФАНО России НИИ экспериментальной и клинической медицины (правопреемник ИКЭМ) преобразован в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ) в форме

присоединения к нему НИИ молекулярной биологии и биофизики, НИИ биохимии и НИИ молекулярной патологии и патоморфологии. Руководителем ФИЦ ФТМ был назначен профессор А.М. Шестопалов, а с 2019 г. руководителем организации является академик РАН М.И. Воевода.

В настоящее время в ФИЦ ФТМ работают около 477 сотрудников, в том числе 148 научных работников, из них 4 академика РАН, 1 член-корреспондент РАН, 46 докторов и 50 кандидатов наук. Основными направлениями деятельности ФИЦ ФТМ являются получение новых знаний в области фундаментальной, персонализированной и трансляционной медицины, а также разработка и внедрение на этой основе прорывных медицинских технологий, диагностики, профилактики, лечения и реабилитации наиболее распространенных социально значимых заболеваний человека, подготовка высококвалифицированных научных и медицинских кадров.

Фундаментальные и прикладные научные исследования проводятся в соответствии с основными задачами: изучение молекулярно-генетических, клеточных, системных и межсистемных процессов компенсации и приспособления в норме и при патологических состояниях, в том числе в экологических условиях Сибири и Крайнего Севера; изучение механизмов патогенеза социально значимых заболеваний человека; создание технологий персонализированной медицины для профилактики, диагностики и лечения социально значимых заболеваний с учетом гено- и фенотипического разнообразия, гендерных и возрастных особенностей человека; разработка новых средств, технологий и способов диагностики, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний, болезней смешанного этиопатогенеза; изучение механизмов

экспрессии генов системы метаболизма ксенобиотиков, генов онкосупрессоров; молекулярно-генетических основ нейрональной пластичности и механизмов адаптивной регуляции функций; молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий в условиях функционального напряжения гомеостатических систем с целью разработки методов управления пролиферативными, дистрофическими и регенераторными процессами; разработка инновационных средств коррекции нарушений обмена веществ; изучение на основе методов молекулярной биологии, биотехнологии и генной инженерии направленной регуляции активности генов; конструирование штаммов продуцентов белков-регуляторов иммунной системы и гемопоэза, создание профилактических и лечебных средств, диагностических наборов и препаратов.

За время деятельности ИКЭМ (ныне ФИЦ ФТМ) его сотрудниками опубликовано более 8 тысяч научных работ, в том числе более 200 монографий; сделано более 5 тысяч докладов на конгрессах, симпозиумах, конференциях общероссийского и мирового уровня, подготовлено более 500 докторов и кандидатов наук, 13 человек, работавших в разные годы в институте, стали членами-корреспондентами и академиками РАМН и РАН; получено более 150 патентов, разработано и внедрено более 250 методических рекомендаций, информационных писем, новых медицинских технологий диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями.

Коллеги и друзья поздравляют коллектив ФИЦ ФТМ и ветеранов ИКЭМ с юбилеем, желают здоровья и процветания, успешной и плодотворной работы, выполнения всех планов, новых достижений и сохранения богатейших традиций сибирской медицинской науки!

д-р мед. наук Николаев Ю.А. (Новосибирск)

д-р мед. наук Поляков В.Я. (Новосибирск)

Конференции, съезды, симпозиумы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Будыкина Т.С., Мельников А.П., Острина С.Я., Куликова О.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ (по материалам Европейского конгресса по тромбозу и гемостазу 02.10.2019–04.10.2019, Глазго, Великобритания)

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

Для цитирования: Будыкина Т.С., Мельников А.П., Острина С.Я., Куликова О.Н. Современные представления о гемокоагуляции (по материалам европейского конгресса по тромбозу и гемостазу 02.10.2019–04.10.2019, Глазго, Великобритания). *Клиническая медицина*. 2020;98(5):395–399. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-395-399>

Для корреспонденции: Будыкина Татьяна Сергеевна — д-р мед. наук, руководитель клиничко-диагностической лаборатории; e-mail: budytk@mail.ru

Budykina T.S., Melnikov A.P., Ostrina S.Ya., Kulikova O.N.

MODERN IDEAS ABOUT HEMOCOAGULATION (based on the materials of the European congress on thrombosis and hemostasis 02.10.2019-04.10.2019, Glasgow, UK) Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

For citation: Budykina T.S., Melnikov A.P., Ostrina S.Ya., Kulikova O.N. Modern ideas about hemocoagulation (based on the materials of the European congress on thrombosis and hemostasis 02.10.2019-04.10.2019, Glasgow, UK). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):395–399. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-395-399>

For correspondence: Tatyana S. Budykina — MD, PhD, DSc, head of the clinical and diagnostic laboratory; e-mail: budytk@mail.ru

Information about authors

Budykina T.S., <http://orcid.org/0000-0001-9873-2354>

Melnikov A.P., <http://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Ostrina S.Y., <http://orcid.org/0000-0002-3865-8276>

Kulikova O.N., <http://orcid.org/0000-0002-8383-3758>

По нашему мнению, наибольший клинический интерес представляют материалы конгресса, посвященные следующим разделам: венозному тромбозу, новым методикам и оборудованию, оригинальным гипотезам, связанным с гемокоагуляцией, кровотечениям, лечению болезни фон Виллебранда, проблеме формирования сгустка крови, новым данными о белках-антикоагулянтах.

По мнению J. Tjällman и M. Söderberg (Karolinska institutet, Department of Clinical Science and Education, Section of Internal Medicine, Södersjukhuset, Stockholm, Sweden), правильное соблюдение рекомендаций в диагностике венозной тромбозной болезни позволяет на 25% снизить частоту ультразвуковых изменений и на треть сократить частоту обращений в стационар.

По мнению M. Farm и соавт. (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden), общие тесты исследования гемокоагуляции при диагностике венозного тромбоза не имеют преимуществ по сравнению с исследованиями D-димера и растворенного фибрина.

Заявлены новые факторы риска венозного тромбоза. Значимым фактором является уровень компонента комплемента C5 в плазме крови, по мнению E.W. Skjeflo

и соавт. (Research Laboratory, Nordland Hospital, Bodø, Norway).

S.B. Jensen, M.J. Iglesias и соавт. (TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway) обращают внимание клиницистов на то обстоятельство, что высокие уровни фактора В комплемента связаны с повышенным риском тромбоза.

Липопропротеид, связывающий белок, по мнению S.B. Jensen M.J. Iglesias и соавт. (TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway), может служить биомаркером в развитии тромбоза глубоких вен у женщин.

Белок, связанный с фактором комплемента H, повышается при венозном тромбозе как в острой фазе, так и при лечении и активирует свертываемость крови, очевидно, через активацию тромбоцитов (M.J. Iglesias, TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway).

Уровни свободно циркулирующих ДНК и ДНКазы активной, по мнению J. Oto и соавт. (Haemostasis, Thrombosis, Atherosclerosis and Vascular Biology Research Group, Haemostasis and Thrombosis Department, La Fe Uni-

versity and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain), связаны с повышенным риском венозного тромбоэмболизма.

Увеличение частоты венозного тромбоэмболизма, по данным A. Fernandez-Parlo и соавт. (Haemostasis, Trombosis, Atherosclerosis and Vascular Biology Research Group, Haemostasis and Trombosis Department, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain), связано с наличием 11 видов липидов плазмы крови, таких как церамиды, сфингомиелины, моноглицериды, кефалины, незаменимые жирные кислоты, дифосфоглицериновые кислоты, диглицериды, фосфатидилхолины, фосфоглицериды, карнитины, эфиры холестерина.

E. Castoldi и соавт. (Department of Biochemistry, CARIM, Maastricht University, The Netherlands) представляют новую мутацию в 5-м гене (f5 Besançon), которая характеризуется дефицитом V фактора и повторными венозными тромбозами, несмотря на присутствие дефицита V фактора, f5 Besançon продуцирует гиперкоагуляцию через состояние APC-резистентности на мембранах тромбоцитов, уничтожая антикоагулянтную активность V фактора. Аллель Ala2086Asp влияет на связывание V фактора с фосфолипидами; таким образом, f5 Besançon не подвергается разрушению комплекса APC/PS на мембранах тромбоцитов.

Проблеме венозного тромбоза в период беременности и послеродового периода посвящено исследование S. Arcudi (Leiden University Medical Center and University of Milan). Представлена новая информация о роле однонуклеотидного полиморфизма в генах AB0 (система группы крови) — rs8176719 и γ -fibrinogen (FGG, RS2066865). Наиболее тромбогенным фактором риска, связанным с беременностью, по мнению автора, является AB0-rs-8176719 однонуклеотидного полиморфизма.

По данным R.A. Liang и соавт. (TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway), с высоким риском тромбоза связаны пациенты с I(0) группой крови и высоким содержанием в плазме крови маннозсвязывающего лектина.

По мнению Z. Bereczky и соавт. (Division of Clinical Laboratory Science, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Budapest), решению проблемы тромбозов в детском возрасте будет способствовать международное многоцентровое исследование дефицита антитромбина III.

По данным F.B. Rinde и соавт. (TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway), исследование D-димера как целевого теста не может использоваться для исключения проксимального венозного тромбоза у поликлинических пациентов, тогда как данные H. Wang и соавт. (Department of Pathophysiology and Transplantation, Università Statale degli Studi di Milano, Milan, Italy) свидетельствуют о том, что уровни D-димера (больше 500 нг/мл) и показатели теста генерации тромбина пропорционально связаны с увеличением риска венозных тромбозов у пожилых людей старше 70 лет.

M. Ząbczyk и соавт. (Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland) сообщают о связи плохого прогноза после тромбоэмболии легочной артерии у пациентов и нарушенного лизиса фибринового сгустка, что обусловлено повышенным образованием нейтрофиловых внеклеточных ловушек.

О связи воспаления и венозного тромбоэмболизма сообщают S. Bhoelan и соавт. (Department of Hematology, University Medical Center Groningen, the Netherlands). По их мнению, рецидивирующий воспалительный процесс снижает риск венозного тромбоэмболизма.

Трудным вопросом ведения беременности у женщин с синдромом липких тромбоцитов посвящена публикация L. Stanciakova и соавт. (National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislavam Martin University Hospital, Martin, Slovakia).

Клиническая картина синдрома липких тромбоцитов может быть обусловлена мутациями различных генов (L. Stanciakova и соавт., National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislavam Martin University Hospital, Martin, Slovakia).

Важное место в исследованиях занимает проблема венозной тромбоэмболии как симптома другой патологии.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия может иметь в качестве клинического симптома боль в животе, что должно учитываться при дифференциальной диагностике. (E. Rizzi и соавт.). Венозный тромбоз синуса головного мозга может быть клиническим симптомом болезни Бехчета, что должно учитываться при дифференциальной диагностике (M. Mylona и соавт., 1st Department of Propaedeutic & Internal Medicine, Laiko General Hospital, Athens University Medical School, Athens, Greece).

Нарушенной работе правого желудочка у пациентов с хронической тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) посвящена работа Ø. Jervan и соавт. (Hospital of Oestfold, Kalnes, Department of internal medicine, Sarpsborg, Norway). Четверть пациентов имеют нарушение проходимости легочных сосудов, повышенное давление в легочной артерии и нарушенную функцию правого желудочка.

Тромбоз вен желудочно-кишечного тракта в сочетании с дефицитом антитромбина описывают M.E. Morena-Barrio и соавт. (Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Argixasa, Murcia, Spain). Эти тромбозы редко встречаются (1:2000), характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью, в связи с запоздалой диагностикой и неправильным лечением.

Остаются актуальными проблемы лечения венозной тромбоэмболии.

Проблема улучшения исходов при инсультах затронута в работе A. Bye (University of Reading, United

Kingdom). Применение антитромбоцитарных препаратов провоцирует рост гематомы и связано с более тяжелыми исходами. Применение новых терапевтических препаратов должно предотвращать рост гематомы. Однако активированный VII фактор не улучшает исходы. Трансфузия тромбоцитов более опасна, чем стандартное лечение. Применение десмопрессина до сих пор находится в стадии клинической разработки. Рекомбинантный фактор Виллебранда (фонвенди) смягчает ингибирование агрегацией, обусловленной применением антитромбоцитарных препаратов, и имеет клинические перспективы к применению.

E. Roitman и соавт. (Faculty of Oncology and Hematology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation) сообщают о неэффективности лечения ацетилсалициловой кислотой пациентов с истинной полицитемией при использовании стандартных доз препарата — 75–150 мг в день.

По данным С. Touw (The Netherlands), в ортопедической практике, несмотря на тромбопрофилактику, риск симптоматических венозных осложнений в первые 3 мес. после хирургического вмешательства составляет 1–2% и указывает на необходимость выделения группы высокого риска.

A.R. Alén и соавт. (Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain) сообщают о возможной меньшей дозе антикоагулянтного лечения после имплантации механического аортального клапана в сочетании с антиагрегантными препаратами.

У беременных с тромбофилией предупреждение венозной тромбоэмболии требует контролируемого назначения низкомолекулярных гепаринов (L. Stanciakova и соавт., National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislavam Martin University Hospital, Martin, Slovakia).

Применение надропарина у детей с венозными тромбоэмболиями эффективно, однако следует применять более высокие дозы у новорожденных и избегать установки подкожных катетеров в связи с геморрагическими осложнениями (M. Boerma, J. Sol и соавт., Erasmus MC Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Groene Hart Hospital, Gouda, Netherlands).

В процессе лечения необходимо учитывать такие факторы, как возраст и режим питания. На фармакологическую активность Ривороксабана, по данным E. Kampourali и соавт. (Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK), влияет возраст пациентов. Прием пищи у тучных людей, по данным S. Arcudi и соавт. (Leiden University Medical Center and University of Milan), сопровождается развитием протромботического состояния.

В настоящее время ретромбоз наблюдается в трети наблюдений, по данным G. Turatti и соавт. (Thrombotic and Haemorrhagic Diseases, Padua University Hospital), что делает актуальной проблему длительного профилактического лечения.

В исследовании B. Dzudovic и соавт. (Clinic of cardiology and Emergency Internal Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia) представлены данные о значительно большей смертности пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, если у них отмечалась низкая антитромбоцитарная активность в дебюте заболевания.

По данным L. Stanciakova и соавт. (National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislavam Martin University Hospital, Martin, Slovakia), у пациентов с дефицитом антитромбина возможны рецидивы тромбозов, несмотря на проводимое лечение, что диктует необходимость в индивидуальном подходе к пациенту.

В случае гепарин-резистентности возможно использование аргатромбина, по данным I. Mindlina и соавт. (School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Hills Road, Cambridge, CB2 0QQ).

В настоящее время важным для клиницистов является освоение новых данных о формировании сгустка.

Разнице в структуре сгустка при венозном тромбозе был посвящен доклад R. Ariëns (University of Leeds, UK). Освещалась проблема формирования фибриновой пленки и роль полигидроцитов.

Связи функций нейтрофилов и формирования структуры сгустка посвящена работа Y. Shi и соавт. (Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, Leeds, United Kingdom). Нейтрофилы ускоряют образование сгустка, замедляют лизис сгустка, нейтрофиловые ловушки могут увеличивать плотность сгустка.

Важному теоретическому вопросу посвящено исследование A. Mazurov и соавт. (National Medical Research Center for Cardiology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation) по сравнению коагуляционных свойств микрочастиц из тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Установлено, что наиболее активными являются микрочастицы из моноцитов.

L. Muszbek и соавт. (Division of Clinical Laboratory Science, University of Debrecen, Faculty of Medicine, Debrecen, Hungary) подчеркивают необходимость определения аутоантител к А-субъединице XIII фактора, чтобы получить данные о действительной концентрации XIII фактора, что связано с формированием полноценного сгустка.

В докладе N. Mutch (United Kingdom) представлены новые данные о роли тромбоцитов в фибринолизе. Сделан акцент на роль тромбоцитарного плазминогена в этом процессе. Отмечено, что активированные тромбоциты обладают эндогенной плазминовой активностью.

На конгрессе были представлены новые методики исследования системы коагуляции, подчеркнута их клиническая значимость.

Так, предлагаемый новый тотальный коагуляционный тест Fibwave, основанный на образовании фибринового сгустка, по данным J. Evrard и соавт. (Department of Pharmacy, University of Namur, Belgium), может слу-

жить для контроля лечения новыми оральными антикоагулянтами.

Влиянию способа забора крови на маркеры коагуляционного воспаления и эндотелиальной функции посвящено исследование L.E. Landgrebe и соавт. (Unit for Trombosis Research, Department of Clinical Biochemistry, University Hospital of Southern Denmark, and Department of Regional Health Research, University of Southern Denmark): взятие крови из периферического венозного пластикового катетера увеличивает задержание маркеров гиперкоагуляции F1+2 и TAT, но не влияет на концентрацию тканевого активированного плазминогена, PAI-1, тканевого фактора, фактора Виллебранда, С-реактивного белка.

По данным R. O'Toole и соавт. (Haematology, Wellington SCL, Wellington, New Zealand), результаты протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена остаются достоверными даже в образцах гемолизированной крови.

У пациентов с высокими гликированным гемоглобином могут быть изменены гематологические показатели: средний объем эритроцитов и кривая их распределения (G. Tsakiroglou и соавт., Department of Medical Laboratories Studies, Alexander Technological Educational Institute of Thessaloniki, Greece).

Определение генерации тромбина, как общего тест-исследования гемостаза в педиатрической хирургии, по данным S.E. Luijnenburg и соавт. (Department of Pediatric Hematology, Erasmus University Medical Center — Sophia Children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands), позволяет улучшить состояние гемокоагуляции у оперированных детей и обосновать назначения концентрата фибриногена.

M. Luisá и соавт. (Research and Development Department, Technoclon Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Vienna, Austria) докладывают о результатах полностью автоматизированного исследования ADAMTS-13 для облегчения диагностики и контроля лечения у пациентов с тромботической микроангиопатией.

Информация по белкам антикоагулянтам

Высокой биологической и клинической гетерогенности при дефиците антитромбина и мутациям С-конца молекулы антитромбина посвящена работа C. Bravo-Perez (Spain).

Протеин S, по данным J. Ahnström (United Kingdom), обладает множественным действием на коагуляцию: задерживает генерацию тромбина, снижает и задерживает отложение фибрина, усиливает действие ингибитора TFPI пути тканевого фактора и ингибирует вместе с комплексом FV/FV-активированный фактор X, усиливает действие и является кофактором протеина С, увеличивает инактивацию фактора Va и фактора VIIIa, способствует связыванию тромбина с фосфолипидной мембраной.

В один из дней пленарная лекция D. Cecile (France) была посвящена болезни фон Виллебранда. Было под-

черкнуто, что основным средством лечения болезни Виллебранда являются концентрат фактора Виллебранда плазмы крови или рекомбинант, использование десмопрессина и антифибринолитических препаратов, использование коротких интерферирующих РНК, а также лечение, основанное на использовании антител.

A. Kerényi и соавт. (Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary) обратили внимание на необходимость точной лабораторной диагностики подтипа 2N болезни Виллебранда. Для этого необходимо подтвердить классификационные тесты молекулярно-генетическим анализом.

По нашему мнению, было 2 интересных сообщения, касающихся геморрагических осложнений при медикаментозном лечении.

По мнению M. Toorop и соавт. (Leiden University Medical Center, the Netherlands), факторами риска развития кровотечения при смене антикоагулянтного лечения с антивитамином К на прямых оральных антикоагулянтах являются возраст более 75 лет, женский пол, застойная сердечная недостаточность и одноразовый режим приема.

J. Janukonytė (Department of Clinical Biochemistry, Regional Central Jutland Hospital, Denmark) сообщает о необычном осложнении при лечении клопидогрелем в дозе 75 мг/сут — развитии гематомы в крупном мышечном массиве.

Лечение пациентов с редким врожденным дефицитом факторов свертывания крови во время операции антифибринолитическими препаратами не сопровождается повышенными рисками тромбозов и геморрагий (C.F.H. Mata и соавт., Hematology and Hemotherapy, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza Spain).

Представляется интересным обсуждение гипотез и спорных вопросов гемокоагуляции.

По мнению L. Buzyan (Centre for Reproductive Medicine and Genetics, Moscow, Russia), умеренная анемия при беременности может быть благоприятным фактором, предотвращающим потерю плода и развитие фетоплацентарной недостаточности.

M. Scully и соавт. (Haematology, University college London Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom) отмечают, что при правильном лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома исходы беременности не отличаются от общепопуляционных, чему, в частности, способствует применение ингибитора фактора 5C комплемента.

Сообщение L. Stanciakova и соавт. (National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislava Martin University Hospital, Martin, Slovakia) посвящено парадоксальной проблеме тромбозов у пациентов с гемофилией. Авторы заключают, что эти больные в пожилом возрасте имеют повышенный риск артериальных тромбозов, провоцируемых имеющимися факторами риска, что делает актуальным вопрос о вторичной

анти тромботической профилактики после проведенного лечения эпизода тромбоза.

О связи венозного тромбоэмболизма и инфекций через увеличенное содержание бактериальных протеаз сообщают V.De Filippis и соавт. (Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padova, Padova).

Недостаток цинка в диете, по данным U.-M. Sumya и соавт. (School of Medicine, Medical Sciences and Nutrition, Institute of Medical Sciences, United Kingdom), влияет на показатели гемокоагуляции и приводят к снижению агрегации тромбоцитов, задержке образования тромбина и формированию сгустка. Замедление лизиса

сгустка вызвано влиянием на тканевой активатор плазминогена.

Заключение

Материалы Европейского конгресса по тромбозу и гемостазу отражают интерес исследователей к проблемам диагностики, лечения и улучшения клинических исходов при венозном тромбоэмболизме, снижения осложнений при применении антикоагулянтной терапии, стремление понять механизмы гемокоагуляции и использовать полученные данные с целью диагностики и улучшения исходов лечения.

Рецензия

© ШЕПТУЛИН А.А. 2020

ЦИММЕРМАН Я.С. ЭТЮДЫ О МЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ И ВРАЧЕВАНИИ. Пермь: ПГМУ, 2020. 163 с.

Новая книга видного российского ученого, известного своими многочисленными монографиями в области гастроэнтерологии и внутренних болезней, посвящена на этот раз не клиническим аспектам тех или иных заболеваний, а таким редко освещаемым в современных публикациях вопросам, как нравственные критерии научных исследований, врачебное кредо, задачи здравоохранения и врачевания и др. Монография состоит из 6 глав.

В первой главе рассматриваются нравственные проблемы науки и научных исследований. Автор пишет о таких неотъемлемых качествах истинного ученого, как честность и добросовестность при проведении исследований, сохранение памяти о своих учителях, личная скромность, подчеркивает необходимость критического отношения к некоторым модным, но часто бездоказательным веяниям современной науки.

Вторая глава посвящена характеристике такого понятия, как врачебное кредо. Автор пишет о моральных сторонах профессии врача, важности таких личных качеств, как нравственная ответственность за вверенное ему здоровье человека, сострадание и милосердие, трудолюбие и бескорыстие, характеризует содержание понятий «медицинская этика» и «деонтология».

Третья глава включает в себя размышления автора о здравоохранении, медицине и врачевании. В ней отмечается отрицательное влияние на состояние здоровья населения растущей распространенности употребления алкоголя и курения, прослеживаются некоторые негативные последствия реформ, проведенных в здравоохранении в последние годы, анализируются причины недостаточной эффективности научных исследований.

В четвертой главе содержатся личные воспоминания автора о своем общении с выдающимся российским ученым и клиницистом В.Х. Василенко, с которым он встречался и состоял в переписке в течение

многих лет. Приводятся выдержки из писем, позволяющие лучше понять глубину знаний, эрудицию и ироничный юмор В.Х. Василенко, благодаря чему он безусловно останется в памяти многих поколений российских врачей.

Пятая глава посвящена характеристике депрессивного синдрома у гастроэнтерологических больных. Депрессия и повышенная тревога часто встречаются у больных язвенной болезнью, функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника, что требует включения психотерапевтических методов, а также психотропных препаратов в комплексное лечение таких пациентов.

В шестой главе анализируются стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии. Автор на примере инфекции *Helicobacter pylori* и соотношении между собой функциональных и органических заболеваний доказывает ошибочность концепции о первостепенной роли геликобактерной инфекции в развитии язвенной болезни, а также несостоятельность концепции об отсутствии органических изменений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

В конце книги приводятся биографические сведения об авторе, описываются основные этапы его жизненного пути, в том числе участие в Великой Отечественной войне.

Не может оставить равнодушной приведенная в конце книги подборка стихов автора, написанных им в разные годы, многие из которых посвящены его жене.

Монография написана прекрасным языком, читается на одном дыхании. Она принесет безусловную пользу не только ученым, занимающимся научными исследованиями, практическим врачам, ведущим пациентов с различными заболеваниями, но и, в первую очередь, студентам, показывая им все стороны их будущей врачебной профессии.

Профессор А.А. Шептулин (Москва)