

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](http://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, несет  
рекламодатели**

**ПОДПИСКА:**

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

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

через интернет:

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

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0 п. л.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

**2020**

**Том 98, № 6**

## 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](http://www.clin-med.ru)

Editorial office:

*O.A. Platova*

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

Subscription via the Internet:

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

Subscription to the electronic

version of the journal:

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

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

# KLINICHESKAYA MEDITSINA

## CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2020

Volume 98, № 6

### 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. BOROVIKOVA — 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. BOROVIKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhniy Novgorod)

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

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

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

E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Erevan, Armenia)

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

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

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Бокарев И.Н., Попова Л.В.* Свертываемость крови при коронавирусной инфекционной болезни: анализ проблемы и наше мнение **405**
- Шептулин А.А., Успенская Ю.Б.* Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при беременности **414**
- Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Масина И.В., Виноградов А.А., Юнонин И.Е.* Клиническое значение гипериммуноглобулинемии E **419**

**Оригинальные исследования**

- Кузьмина А.Ю., Ходырева М.В.* Структурно-функциональные показатели эхокардиографии у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы **424**
- Токарева А.С., Боровкова Н.Ю., Линева Н.Ю., Полякова И.В.* Прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии **431**
- Титова Е.А., Эйрих А.Р., Реуцкая Е.М.* Уровень пресеписина у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом на гемодиализе **436**
- Борисов И.А., Далинин В.В., Серговецев А.А., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б.* Бесшовные биологические протезы в хирургии аортального стеноза **440**

**Фармакотерапия**

- Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., Рыбин П.Н., Нагибина М.В., Сошникова Е.В., Климова М.С.* Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях **449**
- Маджидова Ё.Н., Юсупалиев Б.К., Шарипов Ф.Р., Азимова Н.М., Мухаммадсолих Ш.Б.* Эффективность цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний. **456**

**Заметки и наблюдения из практики**

- Федоров С.А., Анцыгина Л.Н., Кордатов П.Н., Медведев А.П., Журко С.А., Вайкин В.Е.* Хирургическое лечение постинфарктной аневризмы левого желудочка, осложненной массивной тромбоемболией легочной артерии **461**

**Reivews and lectures**

- Bokarev I.N., Popova L.V.* Hemocoagulation in coronavirus viral disease: analyses of the problem and our opinion
- Sheptulin A.A., Uspenskaya Yu.B.* Features of the clinical picture, diagnosis and treatment of the gastroesophageal reflux disease in pregnancy
- Shilkina N.P., Dryazhenkova I.V., Masina I.V., Vinogradov A.A., Yunonin I.E.* Clinical significance hyperimmunoglobulin E syndrome

**Original investigations**

- Kuzmina A.Yu., Khodyreva M.V.* Structure-function indices of echocardiography in civil aviation pilots of senior age groups
- Tokareva A.S., Borovkova N.Yu., Lineva N.Yu., Polyakova I.V.* Prognostic value of arterial rigidity parameters in the development of intradialysis hypertension
- Titova E.A., Eyrikh A.R., Reutskaya E.M.* Level presepsin in hemodialysis patients with severe pneumonia and pneumogenic sepsis
- Borisov I.A., Dalinin V.V., Simonenko V.B., Sergovencev A.A., Kraynukov P.E.* Sutureless bioprosthesis in aortic valve surgery

**Pharmacotherapy**

- Pavlov R.E., Tsarenko S.V., Sekinaev A.V., Rybin P.N., Nagibina M.V., Soshnikova E.V., Klimova M.S.* Experience with the use of glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in outpatient settings
- Madzhidova Y.N., Yusupaliev B.K., Sharipov F.R., Azimova N.M., Mukhammadsoilikh Sh.B.* Effectiveness of cytoflavin in patients with high development of cerebrovascular diseases

**Notes and observations from practice**

- Fedorov S.A., Antsygina L.N., Kordatov P.N., Medvedev A.P., Zhurko S.A., Vaikin V.E.* Surgical treatment of postinfarction of the left ventricular aneurism, complicated by massive pulmonary embolism

*Обрезан А.Г., Останина Н.Г., Обрезан А.А.* Тромбозем-  
болия легочной артерии, развившаяся у пациентки  
после спленэктомии **468**

*Obrezan A.G., Ostanina N.G., Obrezan A.A.* Pulmonary  
thromboembolism, developed in a patient after sple-  
nectomy

*Овчинников Ю.В., Анучкин А.А., Палченкова М.В., Пис-  
кун А.В., Погожий Ю.С.* Показатели кардиопульмо-  
нального нагрузочного теста при миксоте сердца **470**

*Ovchinnikov U.V., Anuchkin A.A., Palchenkova M.V., Pi-  
skun A.V., Pogozhiy U.S.* Case of detection of heart  
mixomas on the results of cardiopulmonary load test

## История медицины

## History of medicine

*Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Бескров-  
ный С.В.* Остались служить России (судьбы военных  
врачей Русской императорской армии) **473**

*Krynyukov P.E., Simonenko V.B., Abashin V.G., Beskrov-  
nyy S.V.* They remained the servants of Russia (the  
fate of military doctors of the Russian Imperial Army)

## Письмо в редакцию

## Letter to edition

*Тертычный А.С.* Отклик на статью Михалевой Л.М. и  
соавт. «Смешанный тип рака желудка: классифика-  
ция, патолого-анатомическая диагностика и прогноз  
заболевания», опубликованную в 2020;98(3):97–202. **480**

*Tertychny A.S.* Response to the article by L.M. Mikhaleva  
et al. «A mixed type of gastric cancer: classification,  
pathology, diagnosis and prognosis of the disease»

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

© БОКАРЕВ И.Н., ПОПОВА Л.В., 2020

Бокарев И.Н.<sup>1</sup>, Попова Л.В.<sup>1,2</sup>

### СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ: АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ И НАШЕ МНЕНИЕ

<sup>1</sup>Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

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

*В статье дается обзор современной последней литературы, посвященной состоянию гемостаза при вирусном заболевании COVID-19, которое вызывается SARS-CoV-2. Рассматриваются вопросы его патогенеза и высказываются предположения о возможной пользе больным от применения лекарственных препаратов, влияющих на тромбоцитарное звено свертывания крови.*

**Ключевые слова:** COVID-19; гемостаза; венозный тромбоз.

**Для цитирования:** Бокарев И.Н., Попова Л.В. Свертываемость крови при коронавирусной инфекционной болезни: анализ проблемы и наше мнение. *Клиническая медицина*. 2020;98(6):405–413. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-405-413>.

**Для корреспонденции:** Попова Людмила Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; e-mail: mila\_foka@mail.ru

**Bokarev I.N.<sup>1</sup>, Popova L.V.<sup>1,2</sup>**

### HEMOCOAGULATION IN CORONAVIRUS VIRAL DISEASE: ANALYSES OF THE PROBLEM AND OUR OPINION

<sup>1</sup>Russian Association for the Study of Thrombosis, Hemorrhages and Vascular Pathology named after A.A. Schmidt–B.A. Kudryashova

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation named after Sechenov I.M. (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

*The article provides an overview of the recent literature on the state of hemocoagulation in the viral disease COVID-19 caused by SARS-CoV-2. The issues of its pathogenesis are considered and assumptions are made about the possible benefits of patients from the use of medications that affect the platelet units.*

**Key words:** COVID-19; hemocoagulation; venous thromboembolism.

**For citation:** Bokarev I.N., Popova L.V. Hemocoagulation in coronavirus viral disease: analyses of the problem and our opinion. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):405–413. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-405-413>

**For correspondence:** Lyudmila V. Popova — MD, PhD, associate Professor of the Department of hospital therapy No. 1 Of the Institute of clinical medicine; e-mail: mila\_foka@mail.ru

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

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

#### Information about authors

Bokarev I.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5331-2655>

Popova L.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3496-6466>

Received 08.05.20

Коронавирусная болезнь, получившая название COVID-19, стала серьезной проблемой всего человечества. Сегодня она охватила 215 стран мира [1]. Особенности течения COVID-19 пугают всех. Погибают молодые здоровые мужчины, активно занимающиеся физкультурой, в то же время немало случаев выживания лиц старческого возраста, даже старше 100 лет, с множественным сопутствующим заболеваниями.

Коронавирусы были описаны более 40 лет тому назад Джеймсом Роббом и Клиффордом Бондом [2]. Первые случаи заболевания зарегистрированы в китайском городе Ухань в самом конце 2019 г. 10 февраля 2020 г.

ВОЗ дала новой коронавирусной инфекции официальное название — COVID-19 («COroNaVirus Disease 2019») [3], а Международный комитет по таксономии вирусов официально назвал возбудителя этой инфекции SARS-CoV-2 [4]. Это одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae* [5]. 31 января 2020 г Правительство РФ включило новый коронавирус SARS-CoV-2 в перечень микроорганизмов, относящихся к II группе патогенности [6].

О механизмах патогенеза заболевания пока известно, что S-белок вируса SARS-CoV-2 имеет сродство к рецептору ангиотензинпревращающего фермен-

та 2 (АПФ2) [7]. Рецептор к АПФ2 экспрессируется в эпителии респираторных путей, альвеолоцитах, альвеолярных моноцитах, эндотелии сосудов и других клетках многих органов и тканей [8]. SARS-CoV-2 способен к наиболее активной репликации в верхних дыхательных путях [8]. Вирус связывается с эпителиальными клетками альвеол, в них реплицируется и вызывает их гибель, что приводит к нарушению поступления кислорода в кровь [8].

Доктор Джеймс Роб 2 марта 2020 г. обратился к мировой общественности и высказал свои соображения по поводу того, что и как надо делать для предотвращения контактов с этим вирусом [9]. Главное, по его мнению, носить маску, чтобы не касаться «зараженными» руками рта и носа, одноразовые перчатки, которые надо выбрасывать сразу после использования, и тщательно мыть руки с мылом или с обеззараживающим раствором [9]. Но ведь заболевшего человека надо лечить. А как это делать? Имеются сообщения итальянских докторов, которые проанализировали патологоанатомические исследования погибших от COVID-19 больных и пришли к заключению, что в основе поражения легких лежит не пневмония, а тромбоз сосудов микроциркуляции легких [10]. Они предложили при лечении ориентироваться на антикоагулянты. Но в нашей стране выполнена еще более серьезная работа. Департамент здравоохранения Москвы в 2020 г. выпустил атлас «Патологическая анатомия COVID-19», в котором представлены результаты детального морфологического исследования 2000 умерших в Москве с 20 марта по 22 мая 2020 г. (1212 мужчин и 788 женщин) [11]. Авторы упомянутого атласа обнаружили, что непосредственной причиной смерти в 90% случаев явилась острая дыхательная недостаточность, а у 382 погибших были выявлены тромботические осложнения [11].

Это заставило нас еще раз проанализировать всю мировую литературу по имеющемуся вопросу и высказать свои соображения о роли гемокоагуляции при COVID-19. Был проведен анализ таких баз данных, как Scopus, Web of science, РИНЦ и др., и выбраны 59 публикаций, вышедших в течение 2020 г. Нами были рассмотрены изменения всех звеньев системы гемокоагуляции: тромбоцитарного, прокоагулянтного и фибринолиза, изучены предполагаемые механизмы их возникновения и роль в развитии данного заболевания — COVID-19.

Венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) как очень частая причина смерти населения земного шара были детально прослежены при COVID-19. Имеющиеся на сегодня медицинские знания позволили экспертам Британского общества тромбозов заявить, что риск развития тромботических осложнений при COVID-19 возрастает в 2,6 раза, а ТЭЛА встречается в 6,2 раза чаще, чем при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), вызванном другими вирусами [12].

По данным из г. Ухань, у 25% пациентов с COVID-19 развился тромбоз глубоких вен (ТГВ). Исследование включало только 81 человека, ни одному из них

не назначались антикоагулянты [13]. Данные о высокой распространенности венозных тромбоемболий (ВТЭ) поступают и из Европейского союза. Ф.А. Клок и соавт. (Нидерланды) изучали частоту развития венозных и артериальных тромбозов у 184 пациентов с COVID-пневмонией, находящихся в отделениях реанимации (ОР) [14]. ВТЭ развились у 27% лиц [14]. Результаты еще одного нидерландского исследования ( $n = 198$ ) также показали высокую частоту ВТЭ у лиц, проходящих лечение в отделении реанимации (ОР) (47%), в то время как только 3,3% пациентов обычных отделений имели данное осложнение [15]. Частота ВТЭ зависела от длительности пребывания пациента в ОР (16% на 7-й день, 33% на 14-й день и 42% на 21-й день) [15]. Данные, поступающие из Франции, подтверждают подобную тенденцию. В проспективном исследовании у 25 лиц из 100, поступивших в ОР в связи с ухудшением состояния или резким увеличением уровня D-димера, была обнаружена легочная эмболия [16]. Следует сказать, что все пациенты, включенные в европейские исследования, получали низкомолекулярный гепарин для профилактики тромбозов [14–16].

В большинстве исследований, изучавших частоту развития ВТЭ при COVID-19, в основном включались пациенты ОР. Частота ВТЭ у пациентов, которые лечились в обычных отделениях и в амбулаторных условиях, остается неясной. Представляется, что хотя в обычных отделениях риск развития ВТЭ ниже, чем в реанимации, тем не менее он все равно высок. Исследование, проведенное в Безансоне, показало, что частота возникновения ТЭЛА составила 74% (у 17 из 23 пациентов) среди лиц, поступивших в ОР, и 29% (22 из 77) у лиц, лечившихся в обычных отделениях [17]. В ретроспективном парижском исследовании среди 135 пациентов, которым была проведена КТ-ангиография, у 32 (24%) выявлена ТЭЛА. У больных, находящихся в ОР, которым было проведено данное исследование, легочная эмболия обнаружена у 50%, а среди пациентов обычных отделений — только у 18% [18]. А по данным N. Royiadji и соавт. [19], 72% больных с диагностированной ТЭЛА не требовали лечения в реанимации.

Описаны случаи развития эпизодов ВТЭ в домашних условиях. В своей работе N. Royiadji и соавт. [19] представили данные, которые говорят о том, что ТЭЛА была выявлена почти у 68% пациентов, при этом в 51% случаев диагноз был поставлен еще врачами скорой медицинской помощи. Итальянские ученые сообщили, что 50% всех случаев ВТЭ, зарегистрированных у 362 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Милане, были диагностированы в течение 24 ч после поступления в больницу [20]. По данным московских ученых, тромбоз легочных артерий и тромбы в правых отделах сердца были выявлены в 4,6% изученных случаев [11].

Однако говорить об истинной распространенности ВТЭ при COVID-19 пока трудно. Это связано с тем, что проведенные исследования характеризуются небольшо-

ми размерами выборки, различаются характеристиками пациентов, наличием у них сопутствующих заболеваний, критериями госпитализации, терапией COVID-19.

Кроме того, можно предположить, что часть эпизодов ВТЭ остаются невыявленными. Во-первых, потому, что диагностика ТЭЛА при COVID-19 создает проблему для врачей, так как оба заболевания имеют схожую клиническую картину и общий лабораторный маркер (уровень D-димера). Врачи при лечении COVID-19 сосредоточены, как правило, на лечении дыхательной недостаточности, и для диагностики SARS-CoV-2-пневмонии выполняется только компьютерная томография грудной клетки без контрастирования, которая в большинстве случаев не позволяет обнаружить легочную эмболию. Во-вторых, ТЭЛА может протекать бессимптомно. Так, по данным 12 аутопсий скончавшихся от COVID-19 больных, которые были проведены в одном районе Германии, у 7 пациентов (58%) был обнаружен двусторонний тромбоз глубоких вен нижних конечностей, у 4 (33%) — ТЭЛА, которая явилась непосредственной причиной смерти, а источником послужил тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Следует отметить, что ни один эпизод ВТЭ не был диагностирован при жизни [21]. S.F. Lax с коллегами при вскрытии 11 умерших больных с COVID-19, 10 из которых были выбраны случайным образом, обнаружили тромбоз мелких и средних ветвей легочной артерии [22].

Наибольшая опасность развития ВТЭ у лиц, имеющих несколько факторов риска. Этот же принцип относится к больным COVID-19. Так, одним из факторов риска ВТЭ является ожирение. По данным N. Pouyadjji [19], при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> риск ТЭЛА при COVID-19 увеличивается в 2,7 раза. Кроме того, у пациентов, госпитализированных в ОР, появляются новые факторы риска ВТЭ, такие как иммобилизация, фармакологический паралич из-за санации или миорелаксантов [23], искусственная кома [23], использование вазопрессоров [24], длительность пребывания в ОР [16], наличие бедренного или центрального венозного катетера [25], периферического венозного катетера [26] и др.

Возможно, на развитие ВТЭ при COVID-19 оказывают влияние тромбофилии. Однако данные, касающиеся этого вопроса, пока скудны. Описано уменьшение плазменного уровня антитромбина [27, 28], однако он редко снижался ниже 80% от нормы [27]. Вероятно, это вызвано не врожденными причинами, а коагулопатией, развивающейся при COVID-19.

Отмечено при COVID-19 и развитие артериальных тромбозов. Появляются сообщения о тромбозах артерий головного мозга [15, 17, 29], нижних конечностей [30], сердца [31], кишечника [29]. G. Stefanini и соавт. [32] сообщили, что при COVID-19 значительно чаще встречается инфаркт миокарда 2-го типа. В то же время они обнаружили, что приблизительно у 40% больных COVID-19 и инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* при коронарографии не была выявлена окклюзия коронарных артерий [32]. По данным S. Yaghi и соавт.

[33], у пациентов с COVID-19 чаще встречался криптогенный инсульт и эмболический инсульт с не выявленным источником. Сравнение проводилось с лицами, у которых развился инсульт в тот же временной промежуток в 2020 и 2019 гг. [33].

Можно предположить, что причин повышенного риска тромбообразования при COVID-19 несколько. У пациентов с данным заболеванием можно обнаружить всю триаду Вирхова.

1. Повреждение сосудистой стенки (повреждение эндотелия сосудов и самим вирусом, и за счет воспаления, которое он вызывает).
2. Замедление кровотока (что вызвано иммобилизацией пациента, так как он вынужден находиться на постельном режиме в связи с тяжестью заболевания).
3. Изменение системы гемокоагуляции.

Последнему аспекту следует уделить особое внимание.

При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 происходят изменения во всех звеньях системы гемокоагуляции.

Предполагается, что при COVID-19 фибринолиз активно вовлечен в патологический процесс. У здоровых людей состояние фибринолиза в организме поддерживается в равновесии взаимодействием между тканевым активатором плазминогена (tPA) и PAI-1 [34]. В организме больного во время инфекции SARS-CoV-2 отмечен избыток ангиотензина II. Это объясняется тем, что вирус SARS-CoV-2 подавляет активность рецепторов АПФ2, которые находятся на поверхности клеток-хозяев [35]. В свою очередь, ангиотензин II увеличивает количество PAI-1 [34]. В то же время уровень tPA также возрастает из-за увеличения брадикинина, баланс остается сдвинутым в сторону PAI-1, что в конечном итоге способствует снижению активности фибринолиза [36].

Об изменениях прокоагулянтного звена гемостаза при COVID-19 можно судить по изменению скрининговых показателей коагулограммы: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ), которые чаще удлиняются [27, 37]. ПВ более значимо увеличивался на поздней стадии заболевания, и у погибших пациентов [37]. Однако, по данным С. Huang и соавт., разница ПВ у пациентов, которые нуждались в лечении в ОРИТ, составляла только 1,5 с [38].

По данным литературы, отмечено изменение АЧТВ как в сторону удлинения [27, 28], так в сторону укорочения [27, 38]. С. Huang и соавт. [38] выявили, что более высокое АЧТВ наблюдалось у пациентов с нетяжелым течением данного заболевания. N. Tang и соавт. [27] наблюдали обратное — более значимое повышение АЧТВ и у невыживших больных. Одним из объяснений удлинения АЧТВ может служить наличие волчаночного антикоагулянта, который был обнаружен у пациентов с COVID-19 рядом исследователей [26, 39].

Данные показатели могут служить прогностическими факторами: удлинение ПВ более чем на 3 с, а АЧТВ

более чем на 5 с было независимым предиктором неблагоприятного исхода [14].

При COVID-19 отмечены изменения уровня отдельных факторов свертывания, в частности активного фактора VIII (ФaVIII) [17, 28]. Возможно, это связано с воспалением, так как ФaVIII является еще и острофазовым белком воспаления [40].

Еще одним острофазовым белком является фибриноген [41]. В большинстве случаев при COVID-19 его уровень значительно выше нормальных значений (2–4 г/л), средний уровень составлял 6,99 г/л [17]. В то же время у лиц с тяжелой формой заболевания данный показатель снижался менее 1,0 г/л незадолго до смерти [27]. Предположительно это можно объяснить развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), так как снижение уровня фибриногена является маркером этого тяжелого осложнения [42].

Как известно, одним из главных маркеров повышения интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови является уровень D-димера. Любое заболевание, которое оказывает влияние на данный процесс, то есть на образование или расщепление фибрина, также приводит к росту D-димера. Изучению данного показателя при COVID-19 в литературе уделено большое внимание. Систематический обзор, включавший 6892 пациентов, и метаанализ, в который вошло 3496 пациентов, показали, что уровень D-димера был высоким у 34,8% лиц [43]. По-видимому, данный показатель повышается уже на ранних этапах заболевания. Так, повышенный уровень D-димера был отмечен у большинства пациентов при поступлении в стационар [27, 37, 38]. Более того, его уровень предположительно может иметь прогностическое значение при COVID-19. Уже при поступлении уровень D-димера был выше у тех лиц, которые в дальнейшем лечились в реанимации, по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в такой терапии [38]. Метаанализ 30 исследований ( $n = 53\ 000$ ) показал, что повышенный уровень данного маркера гемокоагуляции ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 ( $p < 0,001$ ) [44].

Многие заболевания, в том числе и пневмонии, васкулиты, сопровождаются повышением интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови и, следовательно, повышенным уровнем D-димера [45]. S. Yin и соавт. [46] не выявили существенной разницы в уровне D-димера у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной как SARS-CoV-2 (в 449 случаях), так и другими возбудителями пневмонии (у 104 больных).

В клинической практике уровень D-димера может служить диагностическим критерием ВТЭ [47]. Но у пациентов с COVID-19 повышенный уровень D-димера отмечался и у лиц с ВТЭ, и без его развития [48].

Таким образом, можно предположить, что у пациентов с COVID-19 существует множество факторов, которые могут приводить к увеличению D-димера, такие как ВТЭ, воспаление, сопутствующие заболевания и др.

Состояние тромбоцитарного звена гемокоагуляции при COVID-19 также было подвергнуто анализу. Обнаружено, что при этом заболевании наблюдается изменение количества тромбоцитов. Тромбоцитопения отмечается у 5–40% пациентов [37]. Среднее число кровяных пластинок варьировало от 160 до  $215 \times 10^9/\text{л}$  [18] и от 120 до  $200 \times 10^9/\text{л}$  у тяжело больных пациентов [37, 38]. Количество тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  встречается чрезвычайно редко [49]. У большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается только легкая тромбоцитопения (не ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) [27]. Метаанализ 9 исследований, в который вошло 1700 больных, проведенный G. Lippi и соавт. [50], показал значимую связь между тромбоцитопенией, выявленной при поступлении пациента в стационар, и тяжестью COVID-19. Так, количество тромбоцитов было значительно ниже при тяжелом состоянии больного и у погибших пациентов (средняя разница  $31,5 \times 10^9/\text{л}$ ) [50]. N. Tang и соавт. отметили, что на более поздних стадиях болезни уменьшение количества тромбоцитов (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) отрицательно коррелировало с 28-дневной смертностью [51].

X. Yang и соавт. сделали вывод о том, что болезнь не ассоциируется со значительной тромбоцитопенией, и предположили, что самая вероятная причина тромбоцитопении — это потребление кровяных пластинок, то есть образование тромбов в легочном русле [49]. Кроме того, они выявили факт снижения уровня смертности по мере увеличения числа тромбоцитов, что, вероятно, можно объяснить ослаблением интенсивности тромбообразования [49].

По мнению Jecko Thachil, «более высокое» количество тромбоцитов при COVID-19 необычно и, вероятно, указывает на активацию печени и выброс тромбопоэтина [52]. Другим объяснением этого факта является предположение, что тромбоциты являются одной из первых линий защиты при инфицировании SARS-CoV-2 [53].

Практически не изучалась при COVID-19 активность тромбоцитарного звена. Можно предположить, что она повышается, так как вследствие эндотелиальной дисфункции [54] происходит высвобождение большого количества фактора фон Виллебранда (VWF), что в свою очередь способствует активации агрегации тромбоцитов [54]. Однако доказательства этого пока не получены, так как не проводилась оценка изменения уровня фактора IV тромбоцитов или бета-тромбоглобулина.

Указанные выше изменения в системе гемокоагуляции, наблюдаемые при COVID-19 в начале пандемии, расценивались рядом авторов как ДВС-синдром [27, 37], а также как сепсис-индуцированная коагулопатия [51].

Первые такие сообщения стали поступать из Китая. По данным N. Tang и соавт., данный синдром, диагностируемый в соответствии с критериями ISTH [27], встречался гораздо чаще у погибших пациентов с COVID-19 (71,4%), чем у выживших (0,6%) [27]. Авторы атласа патологических изменений при COVID-19

изменения, выявленные у 231 погибших, также расценили как ДВС-синдром [11].

С другой стороны, европейские ученые подобной тенденции не выявили. Н. Fogarty и соавт. не зафиксировали ДВС-синдром ни у одного из 83 пациентов в момент поступления в стационар [55]. Такие же результаты были получены и J. Helms и соавт., которые не выявили признаков ДВС ни у одного из 150 лиц с COVID-19 при поступлении в ОР [16]. По мнению экспертов Британского торакального общества (British Thoracic Society — BTS), нет четкой ясности, отражают ли эти наблюдения более низкий риск развития ДВС-синдрома, связанного с COVID-19, у лиц в «кавказской» популяции, или это связано с ранним и более широким назначением низкомолекулярных гепаринов [12].

Мнение о том, что изменения гемокоагуляции при COVID-19 являются ДВС-синдромом или сепсис-индуцированной коагулопатией (СИК), было основано на том, что у многих пациентов обнаруживались критерии данных состояний [56]. Однако следует отметить, что изменения, возникающие при COVID-19, отличаются от классического ДВС-синдрома. Во-первых, при ДВС-синдроме всегда отмечаются тромбоцитопения, значительно более выраженная, чем при COVID-19, и снижение фибриногена (при COVID-19 он чаще повышен). При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 в значительно меньшей степени увеличиваются АЧТВ и ПВ. Более того, при COVID-19 обнаружена высокая активность фактора VIII [34], что позволяет предполагать отсутствие значимого потребления факторов свертывания крови. Таким образом, создается впечатление, что большинство пациентов с COVID-19 не набирают достаточного количества баллов для постановки диагноза ДВС-синдрома в соответствии с критериями ISTH [42].

ДВС-синдром ранее именовался тромбгеморрагическим синдромом (М.С. Мачабели, Г. Селье), для которого более характерно преобладание кровотечения над тромбозом [57]. Но большинству больных COVID-19 геморрагический синдром не свойственен: петехии наблюдаются только у 2,44% [56], кровохарканье —

меньше чем у 5% пациентов [38]. Описаны только единичные случаи кровоизлияния в мозг [58] и фатальные кровотечения из желудочно-кишечного тракта [59], которые, скорее всего, были связаны с сопутствующими факторами.

Изменения системы гемокоагуляции при тяжелых состояниях, как и при COVID-19, развиваются раньше, чем наступает ДВС-синдром. Наиболее часто подобное наблюдается при сепсисе. В связи с этим эксперты субкомитета по ДВС-синдрому ISTH в 2017 г. предложили создать новое понятие — «сепсис-индуцированная коагулопатия» (СИК), которую они предложили расценивать в качестве ранней фазы ДВС-синдрома [60]. ISTH предлагает упрощенную двухэтапную систему последовательной оценки состояния гемокоагуляции для раннего выявления ДВС. Сначала проводится скрининг по шкале СИК, а у пациентов, которые соответствуют критериям СИК, следует провести второй шаг — оценку наличия ДВС-синдрома [61] (табл. 1). В связи с этим изменения системы гемокоагуляции, возникающие при COVID-19, ряд авторов расценивал именно как СИК. Однако для сепсис-индуцированной коагулопатии характерны более выраженное снижение числа тромбоцитов и менее высокий уровень D-димера.

Важно помнить, что маркеры внутрисосудистого свертывания крови обнаруживаются как у больных, так и у здоровых людей, что дает основание утверждать, что внутрисосудистое микросвертывание крови является перманентным процессом человеческого организма [62]. Именно это и лежит в основе предлагаемого нами термина «постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови» (ПВСМСК). Российской ассоциацией аромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта — Б.А. Кудряшова уже публиковались рекомендации о введении в рабочую практику врачей концепции о наличии ПВСМСК [63]. Было предложено разделять этот процесс на основании определения его интенсивности (в зависимости от уровня маркеров внутрисосудистого свертывания — D-димера и IV фактора тромбоцитов на 4 степени) (табл. 2) [63].

Таблица 1

**Критерии ДВС-синдрома и СИК (ISTH, 2019) [61]**

Параметр	Баллы	ДВС-синдром	СИК
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	2	< 50	< 100
	1	$\geq 50$ , < 100	$\geq 100$ < 150
ПДФ/D-димер	3	Сильный рост	—
	2	Умеренное увеличение	—
Протромбиновое время/МНО, с	2	$\geq 6$	(> 1,4)
	1	$\geq 3$ < 6	(> 1,2 $\geq$ 1,4)
Фибриноген, г/мл	1	<100	—
Оценка SOFA	2	—	$\geq 2$
	1	—	1
Общий балл по ДВС или СМК		$\geq 5$	$\geq 4$

Примечание. ISTH — Международное общество по тромбозам и гемостазу; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; СИК — сепсис-индуцированная коагулопатия; SOFA (Sepsis-related Organ Failure) — последовательная оценка недостаточности органов; оценка SOFA (оценка органной недостаточности) — сумма из 4 пунктов (дыхательные SOFA, сердечно-сосудистые SOFA, печеночные SOFA, почечные); ПДФ — продукты деградации фибрина; МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица 2

**Выраженность интенсивности внутрисосудистого свертывания крови [63]**

1-я степень	Уровень маркеров свертывания крови в пределах нормы
2-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние преходяще и его влияние на функции органов и систем организма практически не заметно
3-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние постоянно, но на обычную клиническую картину заболевания его влияние не всегда четко выявляется. Предполагается, что целенаправленная регуляции интенсивности внутрисосудистого свертывания крови может улучшить прогноз заболевания
4-я степень	Повышение внутрисосудистого свертывания крови происходит быстро и существенно влияет на функции органов, угрожая жизни больного. Синдром ДВС

Формирующиеся в микроциркуляторном русле внутрисосудистые микротромбы могут иметь различную морфологическую структуру, различные клинические проявления.

Еще в 1980 г. нами было показано, что при различных заболеваниях активность прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемокоагуляции может быть различной [64]. В 1987 г. В.К. Великов, изучавший внутрисосудистое микросвертывание крови при диабетической микроангиопатии, показал, что активность прокоагулянтного звена гемокоагуляции при компенсации сахарного диабета бывает невысокой, в то время как активность тромбоцитарного звена гемокоагуляции даже в стадии компенсации сахарного диабета является столь же высокой, как и в состоянии декомпенсации [65]. Это дало основание автору утверждать, что перманентное некорректируемое усиление интенсивности внутрисосудистого тромбоцитарного микротромбообразования является прямым показанием для применения при сахарном диабете препаратов антиагрегантного действия [65].

Мы считаем, что коагулопатию, которая развивается при COVID-19, следует расценивать как 2-ю степень постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови (табл. 2) [62, 63], то есть степень, при которой уровень маркеров свертывания крови повышен, но нормализуется при исчезновении провоцирующего фактора, или же 3-ю степень, так как изменения свертывающей системы крови, возникающие при COVID-19, влияют на функцию органов и требуют коррекции [62, 63].

Повышение интенсивности внутрисосудистой свертываемости крови при COVID-19, которое приводит к развитию тромбозов, ДВС-синдрома, безусловно вносит значительную лепту в развитие тяжелых осложнений и даже смерти [15, 38, 51, 55]. В связи с чем медицинские ассоциации рекомендуют применение антикоагулянтов для лечения пациентов с данным заболеванием [12, 66–70]. Кроме того, имеющиеся на сегодня данные о тромбоцитах дают возможность пред-

положить, что назначение антиагрегантов принесет определенную пользу в лечении сегодняшней коронавирусной болезни человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. worldometers.info [Электронный ресурс]. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (5 jule 2020).
2. Robb J.A., Bond C.W. Coronaviridae. *Comprehensive Virology*. 1979;6:193–247. DOI: 10.1007/978-1-4684-3563-4\_3.
3. *Communicable disease threats report, 9–15 February 2020, week 7. ECDC* (5 jule 2020) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-15-Feb-2020-PUBLIC.pdf>.
4. *International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV* [Электронный ресурс]. URL: <https://talk.ictvonline.org/> (5 june 2020).
5. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. COVID-19. *BMJ Best Practices*. BMJ Publishing Group (17 февраля 2020).
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/> (5 jule 2020).
7. Dijkman R., Jebbink M.F., Deijs M., Milewska A., Pyrc K., Buelow E. et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J. Gen. Virol.* 2012;93(9):1924–1929. DOI: 10.1099/vir.0.043919-0.
8. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S. K., Berne M. A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. DOI: 10.1038/nature02145.
9. Robb J. What I am doing for the upcoming COVID-19 (coronavirus) pandemic [Электронный ресурс]. <http://www.europe-solidaire.org/spip.php?article52289> (5 jule 2020).
10. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study *Lancet*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: [doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5).
11. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. *Патологическая анатомия COVID-19. Атлас*. Москва 2020. С 140.
12. *BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19*. Updated 4 May 2020. British Thoracic Society [Электронный ресурс]. URL: <https://brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/bts-guidance-on-venous-thromboembolic-disease-in-patients-with-covid-19/>. (5 jule 2020)
13. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemos.* 2020;18(6):1421–1424. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
14. 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;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
15. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):1995–2002. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
16. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
17. 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. [Epub ahead of print] DOI: [doi.org/10.1148/radiol.2020201544](https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544)
18. Bompard F., Monnier H., Saab I., Tordjman M., Abdoul H., Fournier L. et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *Revel. Eur. Respir. J.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1183/13993003.01365-2020.
19. Poyiadji N., Cormier P., Patel P.Y., Hadied M.O., Bhargava P., Khanna K. et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiol.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1148/radiol.2020201955.
20. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020;191:9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.

21. Wichmann D., Sperhake J.P., Lutgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020;M20-2003. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-200320-2003.
22. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C., et al Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann. Intern. Med.* 2020;14:20-2566. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326 / M20-2566.
23. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *NICE*. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89> (10 may 2020).
24. Cook D., Crowther M., Meade M., Rabbat C., Griffith L., Schiff D. et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit. Care Med.* 2005; 33(7):1565-1571. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171207.95319.B2.
25. Hunt B.J. Preventing Venous Thromboembolism in the Critically Ill — Can We do More? *J. Intensive Care Soc.* 2014;5(3):3-5. DOI: 10.1177/17511437140151S302.
26. Zhang Ch., Zhang Z., Mi J., Wang X., Zou Y., Chen X. et al. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended thromboprophylaxis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15833. DOI: 10.1097/MD.00000000000015833.
27. 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(04):844-847. DOI: 10.1111/jth.14768.
28. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(7):1738-1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
29. Azouz E., Yang S., Monnier-Cholley L., Arrivé L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46:1464-1465. DOI: 10.1007/s00134-020-06079-2.
30. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Bellosta R., Luzzani L., Natalini G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* 2020;S0741-5214(20)31080-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.
31. Ueki Y., Otsuka T., Windecker S., Räber L. ST-elevation myocardial infarction and pulmonary embolism in a patient with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Eur. Heart J.* 2020;41(22):2134. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa399ehaa399.
32. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattini D., Andreini D., Ferrante G., Ancona M. et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes Circulation. *Circulation.* 2020;141(25):2113-2116. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
33. Yaghi S., Ishida K., Torres J., Grory B.M., Raz E., Humbert K. et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. Originally published 20 May 2020 [Epub ahead of print]. DOI: doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335.
34. Kwaan H.C. *Coronavirus Disease 2019: The Role of the Fibrinolytic System from Transmission to Organ Injury and Sequelae*. Seminars in thrombosis and hemostasis. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1055/s-0040-1709996.
35. Brown N.J., Kim K.S., Chen Y.Q., Blevins L.S., Nadeau J.H., Meranze S.G., Vaughan D.E. et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(01):336-344. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6305.
36. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
37. Zhou F., Yu T., Du R., Ting Yu., Du R., Fan G., Ying Liu, Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
38. 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.
39. Harzallah I., Debliquis A., Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14867.
40. Tichelaar V., Mulder A., Kluin-Nelemans H., Meijer K. The acute phase reaction explains only a part of initially elevated factor VIII: C levels: a prospective cohort study bin patient with venous thrombosis. *Thromb. Res.* 2012;129:183-186. DOI: 10.1016 / j.thromres.2011.09.024.
41. Hantgan R.R., Simpson-Haidaris P.J., Francis C.W., Marder V.J. Fibrinogen structure and physiology. In: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* (ed. by R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, A.W. Clowes & J.N. George), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2001:203-232.
42. Taylor F.B., Toh C.H. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular-coagulation. *Thromb. Haemost.* 2001;86:1327-1330.
43. Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S.A., Bansal N., Singla V. et al. Clinical features of COVID-19 and factors associated with severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2139/ssrn.3566166.
44. Ma C., Gu J., Hou P., Ma C., Gu J., Hou P. et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037572.
45. Sadosty A.T., Goyal D.G., Boie E.T., Chiu C.K. Emergency department D-dimer testing. *J. Emergency Med.* 2001;21(4):423-429.
46. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV-2. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020 Apr;3:1-4. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8.
47. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geering G.-J., Harjola V-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405
48. Stoneham S.M., Milne K.M., Nuttal E., Frew G.H., Sturrock B., Sivaloganathan H. et al. Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case-control study. *Clin. Med.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0228>.
49. Yang X., Yang Q., Wang Y., Wu Y., Xu J., Yu Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1469-1472. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14848.
50. Lippi G., Plebani M., Henry M.B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020;506:145-148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
51. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D., Sun Z. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(05):1094-1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
52. Yang X., Shang Y. Response to «What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us?». *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):2073. Online ahead of print. DOI: 10.1111/jth.14889.
53. Manne BK, Xiang SC, Rondina MT. Platelet secretion in inflammatory and infectious diseases. *Platelets.* 2017;28(2):155-164. DOI: 10.1080/09537104.2016.1240766
54. Stockschlaeder M., Schneppenheim R., Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2014;25(03):206-216. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000065.
55. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C., Martin-Loeches I, Browne P. et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Brit. J. Haematol.* 2020;189:1044-1049. DOI: doi.org/10.1111/bjh.16749.
56. Joob B., Wantwit V. *Hemorrhagic Problem Among the Patients With COVID-19: Clinical Summary of 41 Thai Infected Patients. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2020Jan-Dec;26. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/1076029620918308.
57. Мачабели М.С. Тромбогеморрагический синдром. *Пробл. гематол.* 1981;1:48-54.
58. Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
59. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y., Li X., Shan H. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(06):1831.e3-1833.e3. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.

60. Iba T., Nisio M.D., Levy J.H., et al. New criteria for sepsis — induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7:e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
61. Iba T., Levy J.H., Yamakawa K., Kitamura N., Thachil J. Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17(8):1265–1268. DOI: doi.org/10.1111/jth.14578.
62. Bokarev I.N., Popova L.V. Detection of disseminated intravascular coagulation with the help of the conception of constant intravascular microcoagulation. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2010;138(1):53–58. DOI: 10.2298/sarh10s1053b.
63. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Савин А.А. ДВС-синдром и постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови. Москва. 2016.
64. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. Киев: Здоровья, 1989. С. 237.
65. Великов В.К. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови и диабетическая микроангиопатия. *Терапевтический архив*. 1989;5:26.
66. Marietta M., Ageno W., Artoni A., De Candia E., Gresele P., Marchetti M., et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus.* 2020;18(03):167–169. DOI: 10.2450/2020.0083-20.
67. Oudkerk M., Buller H.R., Kuijpers D., van Es N., Oudkerk S.F., McLoud T.C., et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020:201629. DOI: doi.org/10.1148/radiol.2020201629.
68. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. 2020; Версия 6 (28.04.2020).
69. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W., Connors J.M., Hunt B.J., Iba T. et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):1859–1865. DOI: 10.1111/jth.14929. doi: 10.1111/jth.14929
70. Moores L.K., Tritschler T., i Brosnahan S., Carrier M., Collen J.F., Doerschug K., et al. *Prevention, Diagnosis and Treatment of VTE in Patients With COVID-19 CHEST Guideline and Expert Panel Report Chest*. 2020. [Epub ahead of print] DOI: doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559.
- REFERENCES
1. *Worldometers*. [Electronic resource]. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (5 jule 2020).
  2. Robb J.A., Bond C.W. Coronaviridae. *Comprehensive Virology*. 1979;6:193–247. DOI: 10.1007/978-1-4684-3563-4\_3.
  3. *Communicable disease threats report, 9–15 February 2020, week 7*. ECDC (5 jule 2020) [Electronic resource]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-15-Feb-2020-PUBLIC.pdf>.
  4. *International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV* [Electronic resource]. URL: <https://talk.ictvonline.org/> (5 june 2020).
  5. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. *COVID-19*. BMJ Best Practices. BMJ Publishing Group (17 февраля 2020).
  6. Ministry of health of the Russian Federation [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/> (5 jule 2020).
  7. Dijkman R., Jebbink M.F., Deijns M., Milewska A., Pyrc K., Buelow E. et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J. Gen. Virol.* 2012;93(9):1924–1929. DOI: 10.1099/vir.0.043919-0.
  8. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S. K., Berne M. A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. DOI: 10.1038/nature02145.
  9. Robb J. What I am doing for the upcoming COVID-19 (coronavirus) pandemic [Electronic resource]. <http://www.europe-solidaire.org/spip.php?article52289> (5 jule 2020)
  10. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
  11. Zairatyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Chernyav A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M., Kalinin D.V. *Pathological anatomy covid-19. Atlas*. Moscow 2020. C 140 (in Russian).
  12. *BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19*. Updated 4 May 2020. British Thoracic Society [Electronic resource]. URL: <https://brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/bts-guidance-on-venous-thromboembolic-disease-inpatients-with-covid-19/> (5 jule 2020)
  13. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemos.* 2020;18(6):1421–1424. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
  14. 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;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
  15. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888.
  16. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
  17. 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. [Epub ahead of print] DOI: doi.org/10.1148/radiol.2020201544
  18. Bompard F., Monnier H., Saab I., Tordjman M., Abdoul H., Fournier L. et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *Revel. Eur. Respir. J.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1183/13993003.01365-2020.
  19. Poyiadji N., Cormier P., Patel P.Y., Hadied M.O., Bhargava P., Khanna K. et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiol.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1148/radiol.2020201955. Radiology.
  20. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020;191:9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
  21. Wichmann D., Sperhake J.P., Lutgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020;2003. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-200320-2003.
  22. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C., et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann. Intern. Med.* 2020;14:20–2566. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-2566.
  23. *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism*. NICE. 2018. [Electronic resource]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89> (10 may 2020).
  24. Cook D., Crowther M., Meade M., Rabbat C., Griffith L., Schiff D. et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit. Care Med.* 2005;33(7):1565–1571. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171207.95319.B2.
  25. Hunt B.J. Preventing Venous Thromboembolism in the Critically Ill — Can We do More? *J. Intensive Care Soc.* 2014;5(3):3–5. DOI: 10.1177/175114371401515302.
  26. Zhang Ch., Zhang Z., Mi J., Wang X., Zou Y., Chen X. et al. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended thromboprophylaxis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15833. DOI: 10.1097/MD.00000000000015833.
  27. 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(04):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
  28. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(7):1738–1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
  29. Azouz E., Yang S., Monnier-Cholley L., Arrivé L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020;46:1464–1465. DOI: 10.1007/s00134-020-06079-2.
  30. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Bellosta R., Luzzani L., Natalini G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* 2020;S0741–5214(20)31080-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.
  31. Ueki Y., Otsuka T., Windecker S., Räber L. ST-elevation myocardial infarction and pulmonary embolism in a patient with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Eur. Heart. J.* 2020;41(22):2134. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa399ehaa399.

32. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattoni D., Andreini D., Ferrante G., Ancona M. et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*. 2020;141(25):2113–2116. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
33. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Grory B.M., Raz E., Humbert K. et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. Originally published 20 May 2020 [Epub ahead of print]. DOI: doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335.
34. Kwaan H.C. *Coronavirus Disease 2019: The Role of the Fibrinolytic System from Transmission to Organ Injury and Sequelae*. Seminars in thrombosis and hemostasis. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1055/s-0040-1709996.
35. Brown N.J, Kim K.S, Chen Y.Q., Blevins L.S., Nadeau J.H., Mernanze S.G., Vaughan D.E. et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(01):336–344. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6305.
36. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A, Solomon S.D. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
37. Zhou F, Yu T, Du R, Ting Yu., Du R., Fan G., Ying Liu, Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
38. 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.
39. Harzallah I., Debliquis A., Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14867.
40. Tichelaar V., Mulder A., Kluin-Nelemans H., Meijer K. The acute phase reaction explains only a part of initially elevated factor VIII: C levels: a prospective cohort study bin patient with venous thrombosis. *Thromb. Res.* 2012;129:183–186. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.09.024.
41. Hantgan R.R., Simpson-Haidaris P.J., Francis C.W., Marder V.J. *Fibrinogen structure and physiology*. In: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* (ed. by R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, A.W. Clowes & J.N. George), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2001:203–232.
42. Taylor F.B., Toh C.H. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 2001;86:1327–1330.
43. Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S.A., Bansal N., Singla V. et al. Clinical features of COVID-19 and factors associated with severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2139/ssrn.3566166.
44. Ma C., Gu J., Hou P., Ma C., Gu J., Hou P. et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037572.
45. Sadosty A.T, Goyal D.G., Boie E.T., Chiu C.K. Emergency department D-dimer testing. *J. Emergency Med.* 2001;21(4):423–429.
46. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV-2. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020 Apr;3:1–4. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8.
47. Konstantinides S.V., Meyer G., Beccatini C., Bueno H., Geersing G-J., Harjola V-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543–603. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405
48. Stoneham S.M., Milne K.M., Nuttal E., Frew G.H, Sturrock B., Sivaloganathan H. et al. Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case-control study. *Clin. Med.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0228>.
49. Yang X., Yang Q., Wang Y., Wu Y., Xu J., Yu Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1469–1472. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14848.
50. Lippi G., Plebani M., Henry M.B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020;506:145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
51. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J., Li D., Sun Z. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(05):1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
52. Yang X., Shang Y. Response to «What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us?». *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):2073. Online ahead of print. DOI: 10.1111/jth.14889.
53. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(6):102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
54. Stockschlaeder M., Schneppenheim R., Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2014;25(03):206–216. DOI: 10.1097/MBC.000000000000065.
55. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C., Martin-Loeches I., Browne P. et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *British J. Haematol.* 2020;189:1044–1049. DOI: doi.org/10.1111/bjh.16749.
56. Joob B., Wantwit V. *Hemorrhagic Problem Among the Patients With COVID-19: Clinical Summary of 41 Thai Infected Patients*. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2020Jan-Dec;26. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/1076029620918308.
57. Machabelli M. S. Thrombohemorrhagic syndrome. *Probltmy hematologii*. 1981;1:48–54. (in Russian).
58. Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
59. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y., Li X., Shan H. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(06):1831.e3–1833.e3. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
60. Iba T., Nisio M.D., Levy J.H., et al. New criteria for sepsis — induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7:e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
61. Iba T., Levy J.H., Yamakawa K., Kitamura N., Thachil J. Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17(8):1265–1268. DOI: doi.org/10.1111/jth.14578.
62. Bokarev I, Popova LV. Detection of disseminated intravascular coagulation with the help of the conception of constant intravascular microcoagulation. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2010;138(1):53–58. DOI: 10.2298/sarh10s1053b.
63. Bokarev I.N., Popova L.V., Savin A.A *DIC and Constant Intravascular Microcoagulation of Blood*. Moscow. 2016. (in Russian).
64. Bokarev I. N, Schepotin B. M., Ena Ya.M. *Intravascular blood coagulation* Kiev: Health, 1989. p. 237. (in Russian).
65. Velikov VK, Chronic intravascular blood microcoagulation and diabetic microangiopathy. *Therapeutic archive*. 1989;5:26. (in Russian).
66. Marietta M., Ageno W., Artoni A., De Candia E., Gresele P., Marchetti M., et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020;18(03):167–169. DOI: 10.2450/2020.0083-20.
67. Oudkerk M., Buller H.R., Kuijpers D., van Es N., Oudkerk S.F., McLoud T.C., et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020:201629. DOI: doi.org/10.1148/radiol.2020201629.
68. *The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)*. 2020; Ver. 6 (28.04.2020). (in Russian).
69. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W., Connors J. M., Hunt B.J. Iba T. et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):1859–1865. DOI: 10.1111/jth.14929. doi: 10.1111/jth.14929
70. Moores L.K., Tritschler T., i Brosnahan S., Carrier M., Collen J.F., Doerschug K., et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of VTE in Patients With COVID-19 CHEST Guideline and Expert Panel Report Chest. 2020. [Epub ahead of print] DOI: doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559.

© ШЕПТУЛИН А.А., УСПЕНСКАЯ Ю.Б., 2020

*Шептулин А.А., Успенская Ю.Б.***ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
(Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, 119991, Москва, Россия

*В представленной статье приводятся данные о частоте возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у беременных, обсуждаются этиологические и патогенетические факторы, способствующие ее развитию у данного контингента, характеризуются особенности клинической картины и течения заболевания, рассматриваются современные подходы к лечению таких больных.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; изжога; беременность.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Успенская Ю.Б. Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при беременности. Клиническая медицина. 2020;98(6):414–418.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-414-418>

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

*Sheptulin A.A., Uspenskaya Yu.B.***FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PREGNANCY**

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

*The present article considers the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in pregnancy; etiological and pathophysiological factors predisposing to its development in this group, features of the clinical picture and diagnosis, modern approaches to the treatment of such patients.*

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease; heartburn; pregnancy.

**For citation:** Sheptulin A.A., Uspenskaya Yu.B. Features of the clinical picture, diagnosis and treatment of the gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):414–418. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-414-418>

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

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

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

**Information about authors**

Sheptulin A.A., <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Received 14.05.20

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к числу наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Ее значимость определяется существенным снижением качества жизни больных (особенно при возникновении симптомов в ночное время, а также их внепищеводном характере), возможностью развития различных осложнений, а также возникающей нередко рефрактерностью к проводимому лечению [1]. Особую актуальность приобретает проблема ГЭРБ у беременных, поскольку частота симптомов этого заболевания при беременности возрастает, а тактика обследования и лечения в таких случаях приобретает свои особенности с учетом указанного физиологического состояния больных.

**Эпидемиология.** Данные о частоте обнаружения симптомов ГЭРБ при беременности достаточно противоречивы. Так, изжога отмечается у 30–83% беременных и даже расценивается некоторыми авторами как «нормальное следствие» (normal consequence) беременности [2, 3].

Частота возникновения симптомов ГЭРБ во многом зависит от триместра беременности. Так, S.F. Malfertheiner и соавт. [4], проведя обследование 510 беременных с использованием валидизированного опросника для диагностики ГЭРБ, показали, что распространенность симптомов этого заболевания (изжоги, срыгивания, ощущения кислого вкуса во рту) составляет в первом триместре 26,1%, во втором триместре — 36,1%, в третьем триместре — 52,1%. При этом распространенность ГЭРБ среди небеременных женщин контрольной группы достигала лишь 9,3%. Сходные данные были получены В. Раму и соавт. [5]. В группе из 400 беременных симптомы ГЭРБ (изжога и срыгивание) отмечались в первом триместре в 9,5% случаев, во втором триместре — в 43,1%, в третьем триместре — у 54,1% обследованных женщин.

Не все авторы смогли подтвердить подобную динамику нарастания частоты симптомов ГЭРБ параллельно с увеличением срока беременности. Так, было показано, что в первом триместре симптомы ГЭРБ вы-

являются у 25,8% беременных, во втором — у 24,3%, в третьем — в 25,5% случаев [6].

Существует также точка зрения, что изжога, которая обнаруживается у беременных чаще всего, является обострением существовавшей прежде ГЭРБ. Так, из 55 беременных с рефлюкс-эзофагитом лишь у 18,2% женщин заболевание впервые возникло во время беременности [7].

Комментируя такие расхождения, касающихся частоты симптомов ГЭРБ при беременности, следует сказать следующее. Во многих работах в качестве симптома (подчас единственного), который служит основанием для постановки диагноза ГЭРБ, фигурирует изжога. Между тем изжога далеко не всегда оказывается проявлением ГЭРБ. За ней могут скрываться такие заболевания, как функциональная изжога (functional heartburn) и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (reflux hypersensitivity), которые не входят в понятие ГЭРБ, а включаются в группу функциональных расстройств пищевода [8]. Выявление этих форм функциональных нарушений предполагает проведение суточной рН-импедансометрии пищевода. Поскольку в подавляющем большинстве случаев беременным женщинам это исследование не проводится, можно с уверенностью сказать, что по крайней мере у части случаев изжога может быть обусловлена указанными функциональными расстройствами.

**Этиология и патогенез.** Основным патогенетическим фактором, способствующим увеличению эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), служит снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС).

Показано, что базальное давление в НПС в первом триместре беременности не изменяется, хотя он становится менее чувствительным к физиологическим стимуляторам, повышающим это давление (например, пентагастрину). Во втором и третьем триместрах базальное давление в НПС падает примерно на 33–50% от исходного уровня, а через 1–4 нед. после родов возвращается к своему прежнему уровню, который был до беременности [2].

Гормональные изменения, возникающие во время беременности (особенно повышение уровня прогестерона), также способствуют снижению тонуса НПС и, кроме того, вызывают нарушение опорожнения желудка и замедление транзита по тонкой кишке, что, в свою очередь, провоцирует возникновение ГЭР [2]. Правда, в одной из работ, в которой сравнивались показатели суточного мониторирования рН в пищеводе у женщин в пред- и постменопаузальном периодах, имевших разный уровень половых гормонов, не было выявлено корреляции между сдвигом рН в пищеводе в кислую сторону и содержанием половых гормонов (эстрадиола, прогестерона) [9]. Еще одним патогенетическим фактором служит повышение внутрибрюшного давления, обусловленное увеличением матки, также способствующее возникновению эпизодов ГЭР [2].

Факторами, предрасполагающими к развитию ГЭРБ при беременности, служат наличие изжоги в период, предшествующий беременности, многоплодная беременность, молодой возраст (более старший возраст, напротив, играет в этом плане протективную роль) [2]. Значение таких факторов, как индекс массы тела и прибавка в весе во время беременности, оценивается противоречиво. По мнению одних авторов, существует положительная корреляция между индексом массы тела до начала беременности и к моменту родов, а также прибавкой в весе (особенно в третьем триместре) и частотой симптомов ГЭРБ [6, 10, 11]; по мнению других, индекс массы тела перед беременностью и прибавка в весе не являются предикторами возникновения изжоги во время беременности [2]. В одной из работ было отмечено, что к появлению изжоги в третьем триместре беременности может приводить питание с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот [12].

**Клиника и диагностика.** Клиническая картина ГЭРБ у беременных существенно не отличается от той, которая характерна для данного заболевания вообще. Как известно, в настоящее время симптомы ГЭРБ принято разделять на пищеводные и внепищеводные. Среди пищеводных симптомов ГЭРБ наиболее часто встречаются изжога, срыгивание, отрыжка. Большинство больных отмечают нарастание их выраженности после еды (в результате чего снижают кратность приема пищи), при наклонах туловища, а также в горизонтальном положении, вследствие чего больным иногда приходится даже спать сидя [2, 7]. Наличие симптомов ГЭРБ усиливает выраженность сопутствующего синдрома тошноты и рвоты беременных [13], а также снижает качество жизни беременных [14].

Что касается внепищеводных проявлений ГЭРБ, то мнения авторов об их частоте при беременности расходятся. Так, по данным М. Malfertheiner и соавт. [15], частота внепищеводных симптомов ГЭРБ у беременных и в контрольной группе составила соответственно: некардиальных болей в грудной клетке (non-cardiac chest pain) — 1,8–2,4% (в зависимости от триместра) и 6%, бронхиальной астмы — 6 и 3,5%, хронического кашля — 1,2 и 1,1%. Другие авторы выявляли некардиальные боли в грудной клетке у 9,1% беременных с ГЭРБ, а кашель — у 33,1% [16]. По мнению М.А. Рябовой и соавт. [17], при отсутствии патологических изменений бронхов ГЭР служит основной причиной возникновения сухого кашля у беременных. Нарушения качества голоса (в частности, уменьшение времени максимальной фонации) у беременных (особенно в третьем триместре) коррелируют с высокой частотой ГЭР [18].

Осложнения ГЭРБ (пептические язвы и стриктуры пищевода, кровотечения из язв) встречаются редко, поскольку их развитие при ГЭРБ предполагает, как правило, значительную длительность течения данного заболевания, тогда как беременность представляет собой ограниченный по продолжительности период в жизни женщины.

Учитывая нежелательность проведения инвазивных инструментальных исследований при беременности, диагноз ГЭРБ в таких случаях часто ставится на основании оценки клинических симптомов и их динамики. Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта не проводится из-за его неблагоприятного влияния на плод. Вопрос о целесообразности выполнения эзофагогастродуоденоскопии ставится обычно при наличии рефрактерности к лечению, а также угрозе развития осложнений. Необходимость в проведении 24-часовой рН-импедансометрии пищевода при беременности возникает очень редко [2, 7]. Возможности применения ультразвукового метода диагностики, позволяющего верифицировать эпизоды ГЭР, обнаружить сопутствующую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, оценить состояние стенки пищевода, требуют дальнейших исследований [7, 19].

**Лечение** ГЭРБ у беременных предполагает прежде всего проведение мероприятий по изменению образа жизни (life-style modification). Необходимо избегать переедания, при этом последний прием пищи должен быть не позже, чем за 2 ч до сна. Не следует ложиться сразу после еды. Головной конец кровати должен быть приподнят на 15–20 см. Нужно отказаться от физических упражнений, связанных с наклонами туловища и нагрузкой на мышцы брюшного пресса. Из пищевого рациона исключаются газированные напитки, кофе, жирная пища, шоколад. Необходимо проводить борьбу с запорами [1, 2, 7].

К сожалению, одного лишь соблюдения названных мер редко бывает достаточным для устранения симптомов ГЭРБ, и в большинстве случаев приходится назначать с указанной целью лекарственные средства. Поскольку при этом встает вопрос о безопасности лечения, приведем принятую во всех странах классификацию лекарственных препаратов по степени риска их применения при беременности (см. таблицу), предложенную Федеральным управлением США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) [2].

Тактика назначения лекарственных препаратов при лечении ГЭРБ у беременных существенно отличается от таковой при лечении остальных контингентов больных, у которых в настоящее время используется стратегия «step-in», когда основными препаратами служат ингибиторы протонной помпы (ИПП), назначаемые на всех этапах лечения (обострение, поддерживающая терапия), но в разных дозах и курсами разной продолжительности. При беременности же применяется стратегия «step-up» (ступенчатая терапия с постепенным повышением ступени), когда препаратами первой линии являются антациды, а более сильные препараты ( $H_2$ -блокаторы, ИПП) назначаются на следующих, более высоких ступенях лечения [2, 20, 21].

*Антациды* являются наиболее распространенными препаратами, которые применяются для лечения симптомов ГЭРБ у беременных. Показано, что среди

беременных, которые в связи с имеющимися симптомами (изжога, срыгивание, ощущение кислого вкуса во рту) прибегают к приему лекарственных препаратов, 90% больных используют антациды [4], при этом у 30–50% беременных их приема бывает достаточным, чтобы купировать изжогу [2]. Наиболее популярными являются невсасывающиеся антацидные препараты, содержащие гидроксид алюминия, гидроксид магния и фосфат алюминия. Антациды не оказывают тератогенного действия [20] и назначаются в режиме «по требованию» через 1,5–2 ч после еды и на ночь.

При лечении ГЭРБ у беременных хорошо зарекомендовали себя *альгинаты* [2, 22]. Альгинаты формируют защитный барьер-плот, препятствующий действию соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода. Проведенные метааналитические исследования подтвердили их высокую эффективность в устранении симптомов ГЭРБ при отсутствии побочных эффектов во всех триместрах беременности [23]. Преимуществом альгинатов является более продолжительный лечебный эффект по сравнению с антацидами, достигающий 4,5 ч. Кроме того, в отличие от антацидов, альгинаты не оказывают послабляющего или закрепляющего действия.

Если приема антацидов и альгинатов оказывается недостаточно для купирования симптомов ГЭРБ у беременных, следующей ступенью лечения становится назначение *блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина* (ранитидина, фамотидина), отнесенных FDA к категории В [24]. Метаанализ работ, включавших 2398 беременных, показал безопасность применения  $H_2$ -блокаторов. Частота врожденных дефектов плода, спонтанных аборт и преждевременных родов в группах беремен-

#### Классификация препаратов по степени риска их применения при беременности

Категория	Определение
A	Контролируемые клинические исследования высокого качества не выявили какого-либо риска для плода
B	Исследования на животных не выявили рисков для плода, однако клинические исследования недостаточно убедительны или же исследования, проведенные на животных, свидетельствуют о некотором риске для плода, но клинические исследования не подтверждают этого
C	Исследования на животных свидетельствуют о риске для плода, однако клинические исследования недостаточно убедительны или же отсутствуют либо исследования на животных и клинические исследования не проводились
D	Клиническими исследованиями установлена возможность возникновения нарушений у плода, однако потенциальная польза применения перевешивает риски
X	Препарат противопоказан при беременности, вызывает у плода нарушения, подтвержденные клиническими исследованиями и исследованиями на животных; риск возникновения нарушений превосходит пользу от применения

ных, получавших и не получавших данные препараты, существенно не различалась [25].

В тех случаях, когда с помощью  $H_2$ -блокаторов устранить у беременных клинические симптомы ГЭРБ не удается, а также при эндоскопически подтвержденных эрозивных формах заболевания назначают *ингибиторы протонной помпы (ИПП)*. Такие препараты, как лансопризол, пантопризол, эзомеппризол и рабеппризол, входящие в эту группу, отнесены в категорию В, тогда как омеппризол включен в категорию С [2].

В последние годы был опубликован ряд работ, посвященных безопасности применения ИПП во время беременности. Так, когортное исследование, проведенное в Дании, включавшее 5082 новорожденных, матери которых получали ИПП на протяжении 4 недель, предшествующих зачатию, и в первый триместр беременности, и 21 811 новорожденных, матери которых не принимали ИПП в указанные периоды, показало, что частота врожденных дефектов у них существенно не различалась и составила соответственно 3,4 и 3,2% [26].

При обследовании 1086 новорожденных от матерей, получавших ИПП в первом триместре беременности, было отмечено, что ИПП не приводили к повышению риска возникновения врожденных дефектов (отношение шансов — 1,06). Прием ИПП в третьем триместре беременности не ассоциировался с увеличением риска перинатальной смертности и преждевременных родов, низкой массой тела новорожденных и низкими показателями по шкале Апгар [27].

Метаанализ работ, включавших 1530 женщин, получавших во время беременности ИПП, и 133 410 женщин, не получавших данные препараты, позволил сделать вывод, что частота спонтанных аборт, преждевременных родов и дефектов новорожденных существенно не различалась в обеих группах [28]. При сравнении частоты дефектов новорожденных, матери которых принимали во время беременности различные ИПП (омеппризол, лансопризол, пантопризол), она оказалась сходной (соответственно 3,6, 3,9, 2,1%) и не отличалась от таковой в контрольной группе (3,8%) [29].

Таким образом, проблема ГЭРБ при беременности продолжает сохранять свою актуальность. Это обусловливается ростом частоты данного заболевания при беременности, поскольку при этом состоянии могут включаться важные патогенетические факторы ГЭРБ (снижение тонуса НПС, нарушения моторики желудка и др.); снижением качества жизни таких пациенток, ограниченными возможностями обследования пациенток. Препаратами первой линии в лечении ГЭРБ при беременности являются антациды и альгинаты. При их недостаточной эффективности назначаются  $H_2$ -блокаторы и ингибиторы протонной помпы.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(4):75–95. (in Russian)]
2. Richter J.E. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;22(9):749–57.
3. Ramya R.S., Jayanthi N., Alexander P.C. et al. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy: a longitudinal study. *Trop. Gastroenterol.* 2014;35(3):168–72.
4. Malfertheiner S.F., Malfertheiner M.V., Kropf S. et al. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:131. DOI:10.1186/1471-130X-12-131.
5. Ramu B., Mohan P., Rajasekaran M.S., Jajanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Indian J. Gastroenterol.* 2011;30(3):144–7.
6. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A. et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102(11):2395–400.
7. Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности. *Гинекология*. 2004;6 (5):12–15. [Burkov S.G. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gynekologia*, 2004;6(5):12–5. (in Russian)]
8. Aziz Q., Fass R., Prakash Gyawali C. et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368–79.
9. Menon S., Prew S., Parkes G. et al. Do differences in female sex hormone levels contribute to gastro-esophageal reflux disease? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;25(7):772–7.
10. Habr F., Raker C., Lin C.L. et al. Predictors of gastroesophageal reflux symptoms in pregnant women screened for sleep disordered breathing: a secondary analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2013;37(1):93–9.
11. Gerson L.B. Treatment of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.)*. 2012;8(11):763–4.
12. Dall'Alba V., Fornari F., Krahe C. et al. Heartburn and regurgitation in pregnancy: the effect of fat ingestion. *Dig. Dis. Sci.* 2010;55(6):1610–4.
13. Gill S.K., O'Brien L., Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can. J. Gastroenterol.* 2009;23(4):270–2.
14. Dall'alba V., Callegari-Jacques S.M., Krahe C. et al. Health-related quality of life of pregnant women with heartburn and regurgitation. *Arq. Gastroenterol.* 2015;52(2):100–4.
15. Malfertheiner M., Malfertheiner P., Costa S.D. et al. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Z. Gastroenterol.* 2016;53(9):1080–3.
16. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A. et al. Atypical symptoms of gastro-esophageal reflux during pregnancy. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2011;103(3):129–32.
17. Рябова М.А., Шумилова Н.А., Лаврова О.В. и др. Дифференциальная диагностика причин кашля у беременных. *Вестник оториноларингологии* 2016;81(4):50–3. [Ryabova M.A., Shumilova N.A., Lavrova O.V. Differential diagnostics of the causes responsible for a cough in the pregnant women. *Vestnik otorinolaryngologii*. 2016;81(4):50–53. (in Russian)].
18. Cassiraga V.L., Casrellano A.V., Abasolo J. et al. Pregnancy and voice: changes during the third trimester. *J.Voice*. 2012;26(5):584–6.
19. Cakmakci E., Celebi I., Seker H. et al. Novel clues for ultrasonographic diagnosis of reflux in pregnant women: a pilot study. *J. Obstet. Gynecol.* 2014;34(4):301–4.
20. Law R., Maltepe C., Bozzo P. Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. *Can. Fam. Physician* 2010;56(2):143–4.
21. Majithia R., Johnson D.A. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. *Drugs*. 2012;72(2):171–9.
22. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при беременности гастроэнтерологических заболеваний. *Клиническая медицина*. 2015;93(8):8–18. [Tsimmerman Ya. S., Mikhaleva E.N. Possibilities for pharmacotherapy of gastroenterological diseases during pregnancy. *Klinicheskaya medicina*. 2015;93(8):8–18. (in Russian)]

23. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systemic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol.* 2013;65(5):541–9.
24. Vazquez J.C. Heartburn in pregnancy. *BMJ. Clin. Evid.* 2015;2015:1411.
25. Gill S.K., O'Brien L., Koren G. The safety of histamine 2 (H2) blockers in pregnancy: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2009;54(9):1835–8.
26. Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2010;25(22):2114–23.
27. Matoc I., Levy A., Wiznitzer A. et al. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57(3):699–705.
28. Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R., Gideon K. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1541–5.
29. Diav-Citrin O., Arnon J., Shechtman S. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;21(3):269–75.

Поступила 14.05.20

Шилкина Н.П.<sup>1</sup>, Дряженкова И.В.<sup>2</sup>, Масина И.В.<sup>1</sup>, Виноградов А.А.<sup>1</sup>, Юнонин И.Е.<sup>1</sup>

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ E

<sup>1</sup> ФГБОУ Во «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Ярославль, Россия

<sup>2</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль» ОАО «РЖД», 150030, Ярославль, Россия

*В настоящее время выявлена гетерогенность патогенеза иммуновоспалительных заболеваний с повышением при некоторых нозологических формах содержания иммуноглобулина E (IgE), что требует дальнейшего изучения. Цель исследования — проанализировать данные литературы, представить ретроспективный анализ и собственные наблюдения больных с повышенным содержанием IgE в крови. Материал и методы. У 7 пациентов с возможным генезом заболевания и 130 больных ревматического профиля, обследованных ранее, проведен анализ содержания IgE радиоиммунным методом или методом иммуноферментного анализа. Результаты. Представлены клинические наблюдения больных с гипериммуноглобулинемией E. Обсуждаются возможности генетического анализа и связь повышения содержания IgE с сосудистыми поражениями при ревматических заболеваниях. Заключение. При сложностях в постановке диагноза у больных с лихорадочным синдромом неясной этиологии при повышении IgE следует иметь в виду аутовоспалительный генез процесса. Требуется дальнейшее изучение роли гипериммуноглобулинемии E в патогенезе указанных состояний.*

Ключевые слова: гипериммуноглобулинемия E; аутовоспаление; облитерирующий тромбангиит.

*Для цитирования:* Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Масина И.В., Виноградов А.А., Юнонин И.Е. Клиническое значение гипериммуноглобулинемии E. *Клиническая медицина.* 2020;98(6):419–423. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-419-423

*Для корреспонденции:* Шилкина Наталия Петровна — д-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней; e-mail: shilkin39@mail.ru

Shilkina N.P.<sup>1</sup>, Dryazhenkova I.V.<sup>2</sup>, Masina I.V.<sup>1</sup>, Vinogradov A.A.<sup>1</sup>, Yunonin I.E.<sup>1</sup>

## CLINICAL RELEVANCE OF DERATED IMMUNOGLOBULIN E SYNDROME

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>Railway Clinical Hospital at the Yaroslavl Station, ОАО «RZhD», 150030, Yaroslavl, Russia

*Heterogeneity of immuno-inflammatory diseases pathogenesis has been revealed with high concentration of immunoglobulin E in some nosological forms, which requires further study.*

*Aim.* To analyze literature data, to present retrospective analysis and personal observations of patients with high concentration of IgE in the blood. **Material and methods.** In 7 patients with autoinflammatory diseases and 130 rheumatic patients, examined earlier, the analysis of IgE concentration has been carried out by radio-immune method or by immune-enzyme analysis. **Results.** Clinical observations of patients with derated immunoglobulin E syndrome are represented. The possibilities of genetic analysis and the connection of the derated IgE syndrome with vascular dysfunctions in rheumatic diseases are discussed. **Conclusion.** When making diagnosis is complicated in patients with inflammatory syndrome of unclear etiology and high IgE concentration in the blood, it is necessary to keep in mind the autoinflammatory genesis of this process. Further study of the role of the derated immunoglobulin E syndrome in pathogenesis is required.

**Key words:** high immunoglobulin E concentration, autoinflammation, Buerger's disease.

*For citation:* Shilkina N.P., Dryazhenkova I.V., Masina I.V., Vinogradov A.A., Yunonin I.E. Clinical significance hyperimmunoglobulin E syndrome. *Klinicheskya meditsina.* 2020;98(6):419–423. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-419-423>

*For correspondence:* Nataliya P. Shilkina — MD, PhD, DSc, prof. head of the Department of propaedeutics of internal diseases; e-mail: shilkin39@mail.ru

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

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

Received 11.02.20

Практические врачи, и прежде всего аллергологи, хорошо осведомлены о диагностической ценности определения иммуноглобулина E (IgE) при различных аллергических состояниях. В то же время встречаются случаи, когда повышение содержания IgE не связано с аллергией и остается необъяснимым.

На консультацию к ревматологам часто направляют больных с диагнозами «системное заболевание», «аутоиммунное заболевание» или «ревматическое заболевание» неясной этиологии. При этом больные достаточно полно обследованы для исключения инфекционных, гематологических, опухолевых и других процессов, но диагноз остается неясным, так как сохраняются ли-

хорадка, поражения кожи и слизистых оболочек, суставов, центральной нервной системы и других органов, при этом серологические маркеры не реагируют, а такие показатели воспаления, как СОЭ и С-реактивный белок, а также IgE резко повышаются.

Клинические проявления, этиология и патогенез гипер-IgE-синдромов представлены в статье A.F. Freeman, S.M. Holland [1]. Указано, что в 1966 г. был описан синдром Иова (синдром Джоба, Job syndrome), названный по имени библейского Иова, на долю которого выпали все жизненные трудности: потеря имущества, гибель потомства, злая жена, сомневающиеся друзья и тяжелое генерализованное поражение кожи

неясной этиологии. Кожа Иова была «охвачена» язвами, «болячками», фурункулами, болезненными нарывами. Позднее педиатры R.H. Buckley и соавт. [2] дали характеристику синдрома с чрезвычайно высокими показателями IgE в сочетании с характерными чертами лица, экземой, рецидивирующими фурункулами и пневмониями. Этот синдром был назван в честь исследовательницы — синдром Бакли (Buckley syndrome). Повышенные уровни IgE, а также дефект хемотаксиса нейтрофилов подтвердили тождественность синдромов Иова и Бакли. В специальной литературе используются следующие термины: синдром гипериммуноглобулинемии E, гипер-IgE-синдром, синдром гиперпродукции IgE, синдром Бакли, синдром Джоба (Job syndrome) [3].

В развитии аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома выявлена ключевая роль дефекта гена *STAT3*. Доказана связь мутаций в гене *DOCK8* с аутосомно-рецессивным вариантом болезни [4–7].

В гене *STAT3* выявлены также и ранее неизвестные мутации типа 1067C→G (p.P356R) [8]. В диагнозе болезни обычно указывают тип наследования.

Белок *STAT3* отвечает за передачу провоспалительных (от IL-6) и противовоспалительных сигналов (от IL-10). В норме через *STAT3* происходит регуляция миелопоэза, генерация Т-хелперов 17-го типа, играющих важную роль в защите организма от внеклеточных бактерий и патогенных грибов, а также в подавлении активности остеокластов. Описано более 30 мутаций *STAT3*. Аномально высокая продукция IgE, вероятно, опосредуется через усиление влияния IL-4 на В-клетки в отсутствие регулирующего действия IL-10. Белок *DOCK8* участвует в клеточной миграции, клеточной адгезии, фагоцитозе, развитии и функционировании Т- и В-клеток. Недостаточность *DOCK8* обуславливает снижение резистентности к грибковому, бактериальному и в особенности к вирусному инфицированию. *DOCK8* также обеспечивает один из путей активации *STAT3* в В-клетках. Видимо, увеличение уровня IgE происходит по описанному выше механизму, только за счет дефекта функционирования *STAT3* [3].

В литературе дается определение синдрома гипериммуноглобулинемии E (IgE) (по МКБ-10: класс III. D82.4) — это мультисистемное, аутосомное заболевание, характеризующееся первичным иммунодефицитным состоянием, повторными стафилококковыми абсцессами кожи и мягких тканей с «холодным» течением, пневмониями с исходом в пневматоцеле (легочные буллы), чрезвычайно высокими показателями IgE (более 1000 ЕД/мл; в норме менее 130 ЕД/мл), эозинофилией, специфическими аномалиями соединительной ткани, скелета и зубной эмали [4, 6, 7].

Пневматоцеле и гематологические осложнения чаще встречались у больных с *STAT3*-генной мутацией, так же как и более высокие титры IgE в сыворотке крови. В то же время количество эозинофилов было выше у больных с *DOCK8*-дефицитом [7].

У больных с мутацией в *STAT3* имеет место предрасположенность к слизисто-кожным кандидозам и стафилококковым кожным и легочным инфекциям. Были изучены функции нейтрофилов и влияние эозинофилии. Ускоренная гибель нейтрофилов, связанная с их повышенным лизисом под влиянием *Staphylococcus aureus* у больных с *STAT3*-дефицитными состояниями, приводит к деструкции тканей [9].

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), особенно с низким уровнем CD4, могут иметь гипер-IgE и эозинофилию. Приведено клиническое наблюдение с развитием в подобных случаях эозинофильного миокардита с положительным эффектом от стероидной терапии [10].

При IgE-синдроме имеет место патология церебральных сосудов с формированием аневризм, что требует постоянного наблюдения больных данного профиля [11].

В работе Katarzyna Jończyk-Potoczna и соавт. [12] представлены 3 больных с гипер-IgE синдромом. В одном случае имела место аспергиллома на фоне поствоспалительной кисты, во втором — пневмония с плевральным выпотом, циррозом легкого с последующей лобэктомией и в третьем — сформировался стафилококковый абсцесс. Среди осложнений описаны бронхоэктазы, параназальные синуситы, отит.

В настоящее время из группы иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) выделены аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — генетически детерминированные процессы, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления. АВЗ относятся к наследственным состояниям, связанным с мутацией определенного гена, к которым относится целый ряд заболеваний, прежде всего моногенных периодических лихорадок, включая семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ), или периодическую болезнь, криопирин-ассоциированные синдромы (КАПС) типа семейной холодовой крапивницы, а также немногочисленных (мультифакторальных) заболеваний [13, 14].

## Материал и методы

Приводим описание 7 случаев больных с гипериммуноглобулинемией E и ретроспективный анализ 130 больных ревматического профиля, у которых был определен IgE. Исследование содержания IgE проведено радиоиммунным методом (верхняя граница нормы составила 100,0 кЕД/л) или методом иммуноферментного анализа (норма < 100 МЕ/мл).

## Результаты

Ранее нами был опубликован случай редкого заболевания, постановка диагноза которого вызвала значительные трудности [15].

При поступлении в стационар больной предъявлял жалобы на лихорадку с периодическими подъемами до 38,5–39,0 °С, похудание за 2 мес. на 5 кг, снижение аппетита, потливость в ночное время, общую слабость.

Болен около 6 мес. Был направлен в стационар для обследования с диагнозом «лихорадка неясного генеза».

Этапы диагностического поиска включали исключение инфекционного заболевания с определением широкого спектра возможных возбудителей, туберкулеза, инфекционного эндокардита — результаты были отрицательными. Затем предполагалось наличие септического состояния в связи с выраженной лейкомоидной реакцией крови миелоидного типа и наличием токсигенной зернистости нейтрофилов в периферической крови и костном мозге. Гемокультура, взятая до назначения антибиотиков, и последующие трехкратные посева крови, а также толстая капля наличия возбудителя не выявили. Первичный очаг также не был определен. Анализ крови на прокальцитонин был отрицательным.

Проводилась дифференциальная диагностика с паранеопластическим синдромом всеми доступными клиническими, функциональными и лучевыми методами исследования с негативным результатом. Выраженные изменения при 3 повторных пункциях костного мозга послужили поводом для обследования на наличие заболевания крови, прежде всего миеломной болезни, но полученные данные позволили трактовать изменения только как реактивные. Повторно в гематологическом центре рассмотрены мазки 3 стернальных пунктатов. Заключение: лейкомоидная реакция по нейтрофильному типу, синдром ускоренной СОЭ (повышалась до 75 мм/ч), нормохромная анемия легкой степени тяжести.

Выполнено иммунологическое исследование крови, в котором получены высокие значения IgE — 1014,5 МЕ/мл (при норме < 100 МЕ/мл), незначительное повышение IgA до 4,97 г/л (норма до 4,0 г/л) и ревматоидный фактор до 21,5 ЕД/л (при норме < 15 ЕД/л). Антиядерные антитела (АНА) отрицательные. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АТ) к миелопероксидазе IgG — 13,42 отн. ЕД/мл (норма < 20), АТ к протеиназе-3 IgG — 0,37 отн. ЕД/мл (норма < 20), СРБ — 133 мг/л (норма 0–5 мг/л).

Антибиотикотерапия была неэффективной. Только после вовлечения в процесс хрящей ушных раковин и носа был поставлен диагноз «рецидивирующий полихондрит с поражением хрящей ушных раковин, носа, реактивным артритом голеностопных и коленных суставов, лейкомоидной реакцией миелоидного типа». По МКБ-10 относится к классу XIII.M.94.1. Получен эффект от назначения глюкокортикостероидов.

Было рекомендовано исследование цитокинового профиля, в частности интерлейкина-1 и интерлейкина-17, антител к коллагену II типа и проведение молекулярно-генетического анализа в лаборатории г. Москвы. Диагноз был подтвержден.

Обследованы 6 больных, направленных на консультацию дерматологами для исключения аутоиммунного заболевания с диагнозом «холодовая крапивница». Больны с детства. Двое из них заболели после переезда из теплого климата в более холодный. Рецидивировали высыпания на коже уртикарного характера в холод-

ное время года, в связи с чем в течение нескольких лет четыре человека не ходили в школу, занимались дома. Трое больных не могли употреблять холодную пищу. Обращали на себя внимание невысокие титры широкого спектра антител или их отсутствие, отрицательные пробы на все бытовые, эпидермальные, пыльцевые и пищевые аллергены, нормальные цифры криоглобулинов, а также постоянно высокие показатели IgE — от 1015 до 2138 МЕ/мл. Эффекта от широкого спектра антиаллергических препаратов не было. Глюкокортикостероиды не назначали.

Двое больных направлены на консультацию в Москву для проведения молекулярно-генетического анализа и назначения терапии, если будут выявлены показания, биологически активными препаратами.

Следует отметить, что во всех представленных наблюдениях не было выявлено эозинофилии.

В настоящее время предлагают относить эти случаи к группе АВЗ типа криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС): семейная холодовая крапивница криопирин-ассоциированная – FCU (Familial Cold Urticaria) [14, 16].

Выявленный в настоящее время аутовоспалительный генез некоторых иммуновоспалительных заболеваний определяет новые подходы к их диагностике и лечению. В настоящем сообщении авторы хотели привлечь внимание к трудностям постановки диагноза у больных со значительным повышением уровня IgE. Безусловно, эти случаи не соответствуют классическому описанию синдрома гипериммуноглобулина Е (IgE) (по МКБ-10: класс III.D82.4). Только в одном из приведенных наблюдений было осуществлено генетическое исследование, подтвердившее диагноз, так как ранее отсутствовала реальная возможность проведения подобных исследований в клинической практике. При ретроспективной оценке этих случаев гипериммуноглобулинемия Е вызывает значительный интерес.

Были ретроспективно проанализированы данные, опубликованные ранее, о содержании IgE у 130 ревматических больных: 67 — системными васкулитами (СВ), 24 — системной красной волчанкой (СКВ) и 39 — ревматоидным артритом (РА) с системными проявлениями. IgE определяли радиоиммунным методом [17].

У 36% больных концентрация IgE превышала верхнюю границу нормы (100 кЕД/л). Гиперпродукция IgE одинаково часто встречалась при СКВ, РА и лейкоцитокластическом васкулите — соответственно в 33, 33 и 24% случаев, реже при узелковом полиартериите (УП) — в 18%. При неспецифическом аортоартериите повышение IgE выявлено только у 1 из 12 (8%) больных. В то же время при облитерирующем тромбангиите (ОТ) увеличение IgE имело место у 46% больных. Повышение IgE при ОТ чаще наблюдалось у пациентов молодого возраста, при прогрессировании заболевания, сочетанном поражении верхних и нижних конечностей, кожи (мраморность рисунка, язвы, некрозы), тромботических осложнениях. Увеличение concentra-

ции IgE при УП отмечалось у больных с бронхоспастическим синдромом и язвами кожи. Гиперпродукция IgE при СКВ ассоциировалась с наличием капилляритов, сетчатого ливедо, вазоспастического синдрома, а при РА — с ревматоидными узлами, полинейропатией, сетчатым ливедо, синдромами Рейно и Шегрена. Гиперпродукция IgE чаще наблюдалась у мужчин. Не выявлено взаимосвязи между повышением IgE и аллергическими реакциями у больных. Эозинофилия отсутствовала.

Вероятно, IgE-обусловленные реакции играют определенную роль прежде всего при сосудистых нарушениях у больных ревматического профиля.

### Обсуждение

В настоящем сообщении авторы хотели привлечь внимание к трудностям постановки диагноза у больных со значительным повышением уровня IgE, притом что аллергические реакции отсутствовали. Эти случаи не соответствуют классическому описанию синдрома гипериммуноглобулина E (IgE) (по МКБ-10: класс III. D82.4). Только в 3 из приведенных наблюдений было осуществлено генетическое исследование, подтвердившее диагноз, так как ранее отсутствовала возможность их проведения в клинической практике. При ретроспективной оценке этих случаев выявленная ранее гипериммуноглобулинемия E вызовет значительный интерес в аспекте новых взглядов на гетерогенность патогенеза ИВЗ [13, 14].

Заболевания, сопровождающиеся повышением IgE, в основном диагностируют педиатры, хотя ревматологи могут встречать эти болезни и в более старших возрастных группах. В литературе активно обсуждается роль аутовоспаления в их патогенезе. АВЗ характеризуются наличием периодических приступов лихорадки и клинической симптоматики, напоминающей инфекционный процесс или ревматические заболевания, но ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для аутоиммунных заболеваний (АИЗ), не определяется. Возвратные эпизоды системного воспалительного процесса помимо лихорадки проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек [14, 18, 19].

АВЗ определяются как гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся беспричинно повторяющимися обострениями воспалительного процесса вследствие генетически обусловленных нарушений врожденного иммунитета и сопровождающихся бесконтрольной гиперсекрецией интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [13, 20, 21].

Представлены обзорные статьи о роли аутовоспаления в патогенезе болезни Бехчета [22–24], геморрагического васкулита [25], идиопатического лобулярного панникулита [26].

Выявленный в настоящее время аутовоспалительный генез некоторых иммуновоспалительных заболеваний, связанный с антиген-индуцированным синте-

зом антител или активацией Т-лимфоцитов, определяет новые подходы к их диагностике и лечению [16, 27].

### Заключение

Полученные данные подтверждают гетерогенность патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. Настоящее сообщение имеет цель привлечь внимание ревматологов к гипериммуноглобулинемии E, ее возможной связи с аутовоспалением и подчеркнуть необходимость дальнейшего исследования этой проблемы.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Freeman A.F., Holland S.M. Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr. Res.* 2009;65:32–37. DOI:10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5.
- Buckley R.H., Wray B.B., Belmaer E.Z. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics.* 1972;49:59–70.
- Баторов Е. Синдром Иова. *Кампен-стиль.* 2013;124:27–30.
- Chaimowitz N.S., Branch J., Reyes A., Vargas-Hernández A., Orange J.S., Forbes L.R., Ehlayel M., Purayil S.C., Al-Nesf M.A., Vogel T.P. A Novel STAT3 Mutation in a Qatari Patient With Hyper-IgE Syndrome. *Front Pediatr.* 2019;7:130. DOI: 10.3389/fped.2019.00130.
- Deng Y., Li T., Xie X., Xia D., Ding L., Xiang H., Ma J.J., Li W. Hyper IgE syndrome associated with novel and recurrent STAT3 mutations: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14003. DOI: 10.1097/MD.00000000000014003.
- Hakim A., Bazan I.S., Sanogo M.L., Manning E.P., Pollak J.S., Chupp G.L. Pulmonary artery pseudoaneurysm causing massive hemoptysis in hyperimmunoglobulin E syndrome: a case report. *BMC Pulm. Med.* 2019;19(1):34. DOI: 10.1186/s12890-019-0797-7.
- Tavassoli M., Abolhassani H., Yazdani R., Ghadami M., Azizi G., Abdolrahim Poor Heravi S. et al. The first cohort of Iranian patients with hyper immunoglobulin E syndrome: A long-term follow-up and genetic analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019;30(4):469–478. DOI: 10.1111/pai.13043.
- Haenen F., Alders M., Dierckx E., Schil P.V., Demeulemeester V., Mortier G., Desager K. A STAT3 mutation in hyper-immunoglobulin E syndrome: A case report. *J. Pediatr. Genet.* 2013;2(2):91–6. DOI: 10.3233/PGE-13053.
- Farmand S., Kremer B., Häfner M., Pütsep K., Bergman P., Sundin M., Ritterbusch H., Seidl M., Follo M., Henneke P., Henriques-Normark B. Eosinophilia and reduced STAT3 signaling affect neutrophil cell death in autosomal-dominant Hyper-IgE syndrome. *Eur. J. Immunol.* 2018;48(12):1975–1988. DOI: 10.1002/eji.201847650.
- Thawabi M., Habib M., Shaaban H., Shamoof F. Acute Eosinophilic Myocarditis and Hyper IgE in HIV Infection: A Case Report. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014;6(7):338–41. DOI: 10.4103/1947-2714.136918.
- Nussbaum E.S., Torok C.M., Carroll J., Gunderman A.M. Delayed development of a de novo contralateral middle cerebral artery aneurysm in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome: A case report. *Interv. Neuroradiol.* 2019;25;25(4):442–446. DOI: 10.1177/1591019919828657.
- Katarzyna Jończyk-Potoczna, Aleksandra Szczawińska-Popłonyk, Małgorzata Warzywoda, Anna Bręborowicz, and Bogdan Pawlak. Hyper Ig E syndrome (Job syndrome, HIES) — radiological images of pulmonary complications on the basis of three cases. *Pol. J. Radiol.* 2012;77(2):69–72. PMC3403805; PMID: 22844313.
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60–77. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
- Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — российский опыт. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):271–280. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-271-280.
- Шилкина Н.П., Масина И.В., Осипова С.Ю., Клоков А.В. Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(2):253–256. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-253-256.

16. Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125–132. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-125-132.
17. Шилкина Н.П., Баранов А.А., Насонов Е.Л., Саморядова О.Б. Иммуноглобулин E и поражение сосудов при ревматических заболеваниях. *Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда ревматологов*. Минск, 1991:193–194.
18. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(2):49–63. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-49-63.
19. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога. *Современная ревматология*. 2015;1:48–54. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54.
20. Мухин Н.А., Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская А.В. Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):4–20. DOI: 10.14412/terarkh20178964-20.
21. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003–101.
22. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):244–246. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-244-246.
23. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А., Носова Н.Р., Макаров Е.А., Зыкова А.С., Кузнецова Е.И., Бородин О.О., Никифорова Н.В., Новиков П.И. Современные представления о болезни Бехчета. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(3):58–66.
24. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P., Mahr A., Moots R., Ozguler Y., Richter J., Saadoun D., Salvarani C., Scuderi F., Sfikakis P.P., Siva A., Stanford M., Tugal-Tutkun I., West R., Yurdakul S., Olivieri L., Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann. Rheumatic Dis.* 2018;77:808–818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
25. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна-Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни. *Терапевтический архив*. 2018;10:109–114. DOI: 10.26442/terarkh201890104-114.
26. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г. Идиопатический лобулярный панникулит в ревматологической практике: собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):339–345. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-339-345.
27. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуноспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68–86. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-68-86

## REFERENCES

1. Freeman A.F., Holland S.M. Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr. Res.* 2009;65:32–37. DOI:10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5.
2. Buckley R.H., Wray B.B., Belmaer E.Z. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*. 1972;49:59–70.
3. Batorov Y. Job's syndrome. *Katren-style*. 2013;124:27–30 (in Russian).
4. Chaimowitz N.S., Branch J., Reyes A., Vargas-Hernández A., Orange J.S., Forbes L.R., Ehlayel M., Purayil S.C., Al-Nesf M.A., Vogel T.P. A Novel STAT3 Mutation in a Qatari Patient With Hyper-IgE Syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:130. DOI: 10.3389/fped.2019.00130.
5. Deng Y., Li T., Xie X., Xia D., Ding L., Xiang H., Ma J.J., Li W. Hyper IgE syndrome associated with novel and recurrent STAT3 mutations: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14003. DOI:10.1097/MD.00000000000014003.
6. Hakim A., Bazan I.S., Sanogo M.L., Manning E.P., Pollak J.S., Chupp G.L. Pulmonary artery pseudoaneurysm causing massive hemoptysis in hyperimmunoglobulin E syndrome: a case report. *BMC Pulm. Med.* 2019;19(1):34. DOI: 10.1186/s12890-019-0797-7.
7. Tavassoli M., Abolhassani H., Yazdani R., Ghadami M., Azizi G., Abdollahim Poor Heravi S. et al. The first cohort of Iranian patients with hyper immunoglobulin E syndrome: A long-term follow-up and genetic analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019;30(4):469–478. DOI: 10.1111/pai.13043.
8. Haenen F., Alders M., Dierckx E., Schil P.V., Demeulemeester V., Mortier G., Desager K. A STAT3 mutation in hyper-immunoglobulin E syndrome: A case report. *J. Pediatr. Genet.* 2013;2(2):91–6. DOI: 10.3233/PGE-13053.
9. Farmand S., Kremer B., Häffner M., Pütsep K., Bergman P., Sundin M., Ritterbusch H., Seidl M., Follo M., Henneke P., Henriques-Normark B. Eosinophilia and reduced STAT3 signaling affect neutrophil cell death in autosomal-dominant Hyper-IgE syndrome. *Eur. J. Immunol.* 2018;48(12):1975–1988. DOI: 10.1002/eji.201847650.
10. Thawabi M., Habib M., Shaaban H., Shamoon F. Acute Eosinophilic Myocarditis and Hyper IgE in HIV Infection: A Case Report. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014;6(7):338–41. DOI: 10.4103/1947-2714.136918.
11. Nussbaum E.S., Torok C.M., Carroll J., Gunderman A.M. Delayed development of a de novo contralateral middle cerebral artery aneurysm in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome: A case report. *Interv. Neuroradiol.* 2019;25;25(4):442–446. DOI: 10.1177/1591019919828657.
12. Katarzyna Jończyk-Potoczna, Aleksandra Szczawińska-Popłonyk, Małgorzata Warzywoda, Anna Bręborowicz, and Bogdan Pawlak. Hyper Ig E syndrome (Job syndrome, HIES) — radiological images of pulmonary complications on the basis of three cases. *Pol. J. Radiol.* 2012;77(2):69–72. PMC3403805; PMID: 22844313.
13. Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60–77. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
14. Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N., Kamenets E.A., Zakharova E.Y. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):271–280 (in Russian). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-271-280.
15. Shilkin N.P., Masina I.V., Osipova S.Y., Klokov A.V. Relapsing polyarthritides in rheumatology practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):253–256. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-253-256.
16. Salugina S.O., Fedorov E.S., Agafonova E.M. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125–132. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2019-125-132.
17. Shilkin N.P., Baranov A.A., Nasonov E.L., Samoryadova O.B. Immunoglobulin E and defeat of vessels in rheumatic diseases. *Theses of the reports IV Union rheumatologic congress. Minsk*. 1991:193–194. (in Russian)
18. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Autoinflammatory diseases: general idea, development mechanisms, clinical present. *Nephrology*. 2012;16(2):49–63. (in Russian) DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-49-63.
19. Shcherbina A.Yu. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya/Modern Rheumatology J.* 2015;1:48–54. (in Russian) DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54.
20. Mukhin N.A., Bogdanova M.V., Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Therap. arch.* 2017;89(6):4–20. (in Russian) DOI: 10.14412/terarkh20178964-20.
21. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003–101.
22. Alekberova Z.S. Behçet's disease: ethnos and familial aggregation. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):244–246. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2016-244-246.
23. Moiseev S.V., Bulanov N.M., Karovaykina E.A., Nosova N.R., Makarov E.A., Zykova A.C., Kuznetsova E.I., Borodin O.O., Nikiforova N.V., Novikov P.I. Contemporary concepts about the Behçet's syndrome. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018; 27(3):58–66. (in Russian)
24. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P., Mahr A., Moots R., Ozguler Y., Richter J., Saadoun D., Salvarani C., Scuderi F., Sfikakis P.P., Siva A., Stanford M., Tugal-Tutkun I., West R., Yurdakul S., Olivieri L., Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann. Rheumatic Dis.* 2018;77:808–818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
25. Guliaev S.V., Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. From Schönlein-Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease. *Therapevticheskii. archiv*. 2018;10:109–114. (in Russian) DOI: 10.26442/terarkh201890104-114.
26. Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G. Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):339–345. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-339-345.
27. Nasonov E.L. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus of inhibitors of interleukin 17. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68–86. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2017-68-86.

# Оригинальные исследования

© КУЗЬМИНА А.Ю., ХОДЫРЕВА М.В., 2020

Кузьмина А.Ю.<sup>1</sup>, Ходырева М.В.<sup>2</sup>

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПИЛОТОВ ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (филиал), 107392, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», 125367, Москва, Россия

Эхокардиография является важным методом неинвазивной оценки структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы, который имеет большое значение для ранней диагностики патологии системы кровообращения, особенно у лиц старшего возраста, так как с возрастом существенно возрастает распространенность большинства заболеваний системы кровообращения. **Материал и методы.** В исследование были включены 1189 пилотов гражданской авиации, последовательно поступавшие на плановое стационарное обследование в ЦКБ ГА по достижении возраста 55 лет и старше с последующим освидетельствованием в ЦВЛЭК за 2009–2010 гг., средний возраст —  $56,75 \pm 0,07$  года. Оценка структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы проводилась с помощью трансторакальной эхокардиографии, которая была выполнена у 1170 лиц летного состава (охват 98,4%). **Результаты.** Отклонения при эхокардиографии были выявлены у 95,7% пилотов старшей возрастной группы, из них у 14,1% в виде сочетанных изменений. Наиболее частыми были признаки атеросклероза грудного отдела аорты — 94% наблюдений. Нарушение диастолической функции левого желудочка по I типу было отмечено у 60,3% пилотов. Структурные и/или функциональные изменения клапанного аппарата сердца были выявлены у 18,2% обследуемых, чаще всего наблюдалось поражение аортального клапана — 16% случаев. Дилатация полостей сердца была отмечена у 4,8% обследованных. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) была установлена у 1% пилотов старшей возрастной группы, а признаки концентрического ремоделирования полости ЛЖ — у 60,7% лиц. Снижение сократительной способности миокарда было отмечено только у одного пилота с ФВ 53%. Малые аномалии развития сердца встречались редко — в 0,6% случаев. **Выводы.** У пилотов старшей возрастной группы отклонения при эхокардиографии встречаются достаточно часто, однако «грубые» эхокардиографические изменения наблюдаются у них значительно реже, чем в популяции, что закономерно, так как эти лица проходят исходный медицинский отбор и последующее динамическое наблюдение. Использование этой методики с целью скрининга у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы целесообразно, так как распространенность сердечно-сосудистой патологии в этой группе увеличивается.

**Ключевые слова:** эхокардиография; врачебно-летная экспертиза; пилоты гражданской авиации старшей возрастной группы.

**Для цитирования:** Кузьмина А.Ю., Ходырева М.В. Структурно-функциональные показатели эхокардиографии у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы. *Клиническая медицина*. 2020;98(6):424–430.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-424-430>

**Для корреспонденции:** Кузьмина Анна Юрьевна — канд. мед. наук, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний; e-mail: [au\\_kuzmina@mail.ru](mailto:au_kuzmina@mail.ru)

**Kuzmina A. Yu.<sup>1</sup>, Khodyreva M. V.<sup>2</sup>**

## STRUCTURE-FUNCTION ECHOCARDIOGRAPHY INDICES IN CIVIL AVIATION PILOTS OF THE SENIOR AGE GROUP

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. (branch), 107392, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of Civil Aviation, 125367, Moscow, Russia

Echocardiography is an important method for non-invasive evaluation of the structural and functional indicators of the cardiovascular system, which is valuable in early detection of the cardiovascular pathology, especially in older people, because, the prevalence of the most cardiovascular diseases significantly increases with age. **Material and methods.** 1189 civil aviation pilots aged 54–68 years who underwent routine in-patient examination at the Central Clinical Hospital of Civil Aviation on a regular basis were examined with further medical assessment at the Central Medical Flight Expert Commission of Civil Aviation of the Russian Federation in 2009–2010. The average age was  $56.75 \pm 0.07$ . Transthoracic echocardiography was performed in 1170 flight personnel (98.4%) for evaluation of the structural and functional indicators of the cardiovascular system. **Results.** Echocardiography abnormalities were detected in 95.7% of pilots of the senior age group, 14.1% of these changes were in mixt form. Signs of atherosclerosis of the thoracic aorta were most common — 94% of cases. Left ventricle diastolic dysfunction of type I was noted in 60.3% of pilots. Structural and/or functional changes of the heart valves were noted in 18.2% of the subjects, most of them were localized in the aortic valves: 16% of cases. Dilation of the heart chambers were detected in 4.8% of the examined. LVH was found in 1% of pilots of the senior age group, and signs of LV concentric remodeling — in 60.7% of individuals. The decrease in LV myocardial contractility was detected only in one pilot with EF 53%. Small heart abnormalities were identified only in 0.6% of cases. **Conclusions.** Echocardiography abnormalities are quite common in pilots of the senior age group, however, «gross» echocardiographic changes are much less common than in the population, which is natural, because these individuals undergo initial medical screening and subsequent follow-up. The use of this method for screening in civil aviation pilots of senior age groups is reasonable, because the prevalence of cardiovascular disease in this group is increasing.

**Key words:** *echocardiography; medical examination; aging civil aviation pilots.*

**For citation:** Kuzmina A.Yu., Khodyreva M.V. Structure-function indices of echocardiography in civil aviation pilots of senior age groups. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):424–430. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-424-430>

**For correspondence:** Anna Yu. Kuzmina — MD, PhD, lecturer of the department of emergency therapy in Military Medical Academy named after Kirov S.M.; e-mail: [au\\_kuzmina@mail.ru](mailto:au_kuzmina@mail.ru)

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

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

**Information about authors**

Kuzmina A.Yu., ORCID: 0000-0001-9075-7039

Received 25.04.20

Эхокардиография (ЭхоКГ) является важным методом неинвазивной оценки структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), который используется как в диагностических целях у лиц с подозрением на патологию системы кровообращения, так и в качестве метода динамического наблюдения и контроля за лицами с уже установленным заболеванием ССС. Использование ЭхоКГ с целью скрининга у практически здоровых лиц нередко вызывает сомнения и является предметом дискуссии. Однако известно, что с возрастом происходят физиологические изменения в ССС и увеличивается частота основных ее патологических состояний.

Основной задачей авиационной медицины является обеспечение безопасности полетов в медицинском отношении, поэтому оценка состояния ССС у пилотов, особенно старшей возрастной группы, имеет первостепенное значение, так как острые заболевания и обострение хронических заболеваний могут представлять угрозу для безопасности полетов. В связи с этим своевременное выявление патологии ССС у пилотов старшей возрастной группы имеет важное практическое значение. Для количественной оценки структур и функций сердца широко используется доступный и наиболее распространенный метод исследования — трансторакальная ЭхоКГ.

Цель исследования: изучить структурные и функциональные показатели ССС у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы по данным ЭхоКГ и оценить их значимость для врачебно-летной экспертизы.

### Материал и методы

В исследование были включены 1189 пилотов гражданской авиации, последовательно поступавшие на плановое стационарное обследование в отделение экспертизы и восстановительного лечения ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации» (г. Москва) по достижении возраста 55 лет и старше с последующим освидетельствованием в Центральной врачебно-летной экспертной комиссии за 2009–2010 гг. [1, 2]. Средний возраст освидетельствуемых составил  $56,8 \pm 0,07$  года, стаж работы в гражданской авиации в среднем —  $33,2 \pm 0,21$  года; полетное время —  $14841,94 \pm 111,95$  ч.

Оценка структурно-функциональных показателей ССС с помощью трансторакальной ЭхоКГ, которая была

выполнена у 1170 лиц летного состава (охват 98,4%) на аппарате «Philips iE33» по стандартной методике [3] с использованием мультисекторных датчиков с электронной разверткой, углом сканирования 90 градусов, рабочей частотой 2,0–3,5 МГц и максимальной глубиной сканирования 21 см. Оценивались основные структурные и гемодинамические параметры ССС: измеряли размеры аорты (норма до 4 см), расхождение створок аортального клапана (норма — не менее 14 мм), градиент давления на аортальном клапане (АК) — в норме не более 10 мм рт. ст. и наличие клапанной регургитации. Определяли размер левого предсердия (ЛП, см) и его объем — в норме до 4 см и 65 мл соответственно; состояние митрального клапана; размеры полости левого желудочка (ЛЖ) — конечный диастолический размер (КДР ЛЖ, см) и конечный систолический (КСР ЛЖ, см) — в норме 5,7 см и 4 см соответственно; фракцию выброса ЛЖ (ФВ, %) — норма не менее 57%; толщину стенок левого желудочка: задней стенки (ЗСЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (МЖП, мм); массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) — в норме не более 185 г; индекс относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ, вычисленный по формуле:  $\frac{ТЗСЛЖ + ТМЖП}{КДРЛЖ}$  — норма менее 0,42; размеры правого желудочка (ПЖ) и толщину его стенки, размеры легочной артерии (в норме до 2,8 см) и давление в легочной артерии (норма до 30–36 мм рт. ст.); а также состояние клапанов и наличие регургитации, добавочных хорд, локальную сократимость миокарда и диастолическую функцию сердца. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определенной по формуле Dobios.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 11.5. При описании использовали средние величины ( $M \pm m$ ), где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего значения. Значимость различий между группами для количественных и порядковых переменных оценивалась с использованием  $U$ -критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ .

### Результаты

У пилотов старшей возрастной группы отклонения при ЭхоКГ выявлялись достаточно часто — в 95,7% случаев. Наиболее частой находкой при ЭхоКГ

были признаки атеросклероза грудного отдела аорты — 94% наблюдений, преимущественно в виде начальных изменений — уплотнения и утолщения стенок аорты — у 93,9% освидетельствуемых. Только у 6% освидетельствуемых отсутствовали изменения в грудном отделе аорты по данным ЭхоКГ. У лиц с признаками атеросклероза грудного отдела аорты имелся более высокий суммарный кардиоваскулярный риск по шкале SCORE —  $3,9 \pm 0,05$  и чаще выявлялись стенозирующее поражение магистральных артерий головы — 41%, гипертоническая болезнь — 27,7%, чем у обследуемых без признаков атеросклероза грудного отдела аорты —  $3,2 \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ) и 24,3% ( $p < 0,01$ ), 11,4% ( $p < 0,01$ ) соответственно, при отсутствии различий по частоте курения и дислипидемии.

Достаточно часто при ЭхоКГ регистрировалось нарушение диастолической функции левого желудочка по I типу (НДФЛЖ I), которое было отмечено более чем в половине случаев — у 60,3% пилотов ( $n = 706$ ), что свидетельствует о нарушении процессов расслабления миокарда ЛЖ и ухудшении податливости стенок ЛЖ вследствие увеличения жесткости миокарда, в основном за счет процессов фиброза, что, вероятно, обусловлено преимущественно возрастными изменениями, так как у обследованных лиц не было обнаружено рубцовых изменений в миокарде (в т.ч. по данным ЭКГ покоя), а гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) встречалась не так часто — у 12 из 1170 обследованных (1% наблюдений). У лиц с НДФЛЖ I были несколько больше диаметр аорты —  $3,65 \pm 0,01$  см (у лиц без НДФЛЖ —  $3,59 \pm 0,01$  см;  $p < 0,01$ ) и размеры некоторых полостей сердца: объем ЛП —  $56,14 \pm 0,26$  мл (у лиц без НДФЛЖ —  $54,92 \pm 0,35$  см;  $p < 0,001$ ), размер ПЖ —  $3,01 \pm 0,01$  см (у лиц без НДФЛЖ —  $2,96 \pm 0,01$  см;  $p < 0,001$ ), КДР ЛЖ —  $5,14 \pm 0,01$  см (у лиц без НДФЛЖ —  $5,1 \pm 0,02$  см;  $p < 0,05$ ), КСР ЛЖ —  $3,14 \pm 0,01$  см (у лиц без НДФЛЖ —  $3,1 \pm 0,02$  см;  $p < 0,05$ ), больше толщина стенок ЛЖ: МЖП —  $10,6 \pm 0,03$  мм (у лиц без НДФЛЖ —  $10,4 \pm 0,03$  мм;  $p < 0,0001$ ), ЗСЛЖ —  $10,56 \pm 0,02$  мм (у лиц без НДФЛЖ —  $10,33 \pm 0,04$  мм;  $p < 0,0001$ ) и ММЛЖ —  $157,72 \pm 0,56$  г (у лиц без НДФЛЖ —  $154,98 \pm 0,69$  г;  $p < 0,01$ ), относительная толщина задней стенки ЛЖ к ОТС —  $0,41 \pm 0,01$  (у лиц без НДФЛЖ —  $0,4 \pm 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) и несколько ниже ФВ ЛЖ —  $68,44 \pm 0,1\%$  (у лиц без НДФЛЖ —  $68,69 \pm 0,13$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, у лиц с НДФЛЖ I отмечались более выраженные структурно-функциональные перестройки ССС. НДФЛЖ II и III типа не было выявлено ни у одного из обследуемых.

Изменения клапанного аппарата сердца были отмечены у 18,2% обследуемых ( $n = 214$ ) и чаще всего локализовались в аортальном клапане — 16% случаев (у одного из них в сочетании с аналогичными изменениями в митральном клапане) и у 2,3% обследуемых — в других клапанах сердца. Изменения аортального клапана носили преимущественно атеросклеротический

характер и не сопровождалось гемодинамическими нарушениями у 2,7% обследованных ( $n = 32$ ). Наиболее часто регистрировалась аортальная регургитация — у 12,9% лиц, которая чаще была незначительной (0–I степени) — 12,8% и реже I–II степени — 0,1% случаев. Только в двух случаях были выявлены более «грубые» отклонения. У пилота 59 лет впервые был диагностирован дегенеративный сочетанный аортальный порок (стеноз и недостаточность II степени) с клиническими проявлениями стенокардии напряжения I ФК, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I степени; он был признан негодным к продолжению летной работы. Еще у одного пилота с двустворчатым аортальным клапаном отмечалось формирование дегенеративного аортального порока без гемодинамических и клинических проявлений, что не являлось препятствием для продолжения профессиональной деятельности. Аортальная регургитация 0–I степени нередко сопровождалась другими изменениями ЭхоКГ: НДФЛЖ I — 9,2% наблюдений (в т.ч. в сочетании с луковичеобразным корнем аорты у трех человек) и незначительной дилатацией полостей сердца — 0,9% случаев, преимущественно ЛП.

Вторым по частоте клапанным отклонением был пролапс митрального клапана I степени (ПМК I), который был обнаружен в 1,5% наблюдений, из них в сочетании с НДФЛЖ I в 0,6% случаев ( $n = 7$ ), поперечными добавочными хордами ЛЖ у двух лиц и недостаточностью аортального клапана 0–I степени у одного из обследованных. ПМК соответствовал начальной I степени, не сопровождался структурными изменениями створок и не влиял существенным образом на оценку профессиональной пригодности у лиц старшей возрастной группы. Недостаточность МК I степени встречалась не так часто — 0,6% случаев, почти у половины из них в сочетании с другими клапанными отклонениями: трикуспидальной недостаточностью 0–I степени — два случая, недостаточностью аортального клапана 0–I степени, сочетанной регургитацией на трикуспидальном и легочном клапанах — по одному случаю. В единичных случаях встречались недостаточность МК II степени, трикуспидальная недостаточность 0–I степени.

Дилатация полостей сердца была отмечена у 4,8% обследованных, в основном в виде увеличения ЛП — у 4,1% лиц. Значительно реже выявлялись признаки дилатации обоих предсердий — 0,6% наблюдений ( $n = 7$ ) и в единичных случаях — дилатация ПП и левых полостей сердца; дилатация ПЖ (таблица). Дилатация камер сердца носила незначительный или умеренный характер и не сопровождалась признаками сердечной недостаточности ни у одного из обследованных. Признаки концентрического ремоделирования ЛЖ были установлены у 60,7% обследуемых ( $n = 710$ ), а критерии ГЛЖ — у 1,0% обследованных лиц ( $n = 12$ ).

Малые аномалии развития сердца встречались редко — в 0,6% случаев: добавочные хорды ЛЖ, дву-

**Результаты эхокардиографии у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы**

Результаты эхокардиографии	Все обследованные		Годные к летной работе	Негодные к летной работе					
	n = 1170	100%		все случаи, включая ССЗ (n = 895)	по причине ССЗ		%	n = 101	%
			%		n = 275				
1. Состояние грудного отдела аорты									
Изменения в грудном отделе отсутствуют	70	5,98	63	5,42	7	0,56	3	0,24	
Атеросклероз грудного отдела аорты	1100	94,02	832	71,11	268	22,91*	91	7,78	
Расширение восходящего отдела аорты	29	2,48	20	1,76	9	0,72	4	0,32	
2. Размеры полостей сердца									
Увеличение размеров полостей сердца:	57	4,82	30	2,54	27	2,28***	14	1,18	
*Дилатация ЛП (незначительная)	48	4,1	26	2,22	22	1,88	11	0,94	
*Дилатация обоих предсердий	7	0,56	3	0,24	4	0,32	2	0,16	
*Дилатация ПП и левых полостей	1	0,08	0	0	1	0,08	1	0,08	
*Умеренная дилатация ПЖ (3,9 см)	1	0,08	1	0,08	0	0	0	0	
3. Оценка систолической и диастолической функции ЛЖ									
НДФЛЖ I ст.	706	60,34	516	44,1	190	16,24**	72	6,15	
Систолическая дисфункция (ФВ = 53%)	1	0,08	0	0	1	0,08	1	0,08	
4. Состояние клапанного аппарата сердца и внутриклапанной гемодинамики									
Отсутствуют структурно-функциональные изменения клапанного аппарата сердца	956	81,8	743	63,6	213	18,2	78	6,67	
Атеросклеротические изменения внутрисердечных структур без гемодинамических нарушений	33	2,82	22	1,88	11	0,94	5	0,43	
*Атеросклероз аорты и АК. Недостаточность АК 0–I ст. Аортальная регургитация 0–I ст.	150	12,81	111	9,48	39	3,33	13	1,11	
*Атеросклероз аорты и АК. Аортальная регургитация I–II ст.	1	0,08	1	0,08	0	0	0	0	
*Формирующийся дегенеративный аортальный порок	1	0,08	1	0,08	0	0	0	0	
*Атеросклеротический сочетанный аортальный порок сердца (стеноз и недостаточность II ст.)	1	0,08	0	0	1	0,08	1	0,08	
*Атеросклероз аорты, АК и МК. Недостаточность АК и МК I ст.	1	0,08	0	0	1	0,08	1	0,08	
*ПМК I ст.	17	1,45	13	1,13	4	0,32	2	0,16	
*ПМК I ст. Недостаточность АК 0–I ст.	1	0,08	1	0,08	0	0	0	0	
*Недостаточность МК I ст. Митральная регургитация I ст.	3	0,24	1	0,08	2	0,16	1	0,08	
*Регургитация на МК II ст.	2	0,16	0	0	2	0,16	0	0	
*Трикуспидальная регургитация 0–I ст.	1	0,08	0	0	1	0,08	0	0	
*Митральная и трикуспидальная регургитация 0–I ст.	2	0,16	1	0,08	1	0,08	0	0	
Регургитация I ст. на митральном, трикуспидальном и легочном клапанах	1	0,08	1	0,08	0	0	0	0	
5. Малые аномалии развития сердца:	7	0,56	5	0,4	2	0,16	1	0,08	
поперечные добавочные хорды ЛЖ	2	0,24	2	0,16	0	0	0	0	
аневризма МПП, гемодинамически незначимая	1	0,08	0	0	1	0,08	1	0,08	
мобильная МПП, добавочная хорда ЛЖ	1	0,08	1	0,08	0	0	0	0	
целомическая киста перикарда, НДФЛЖ I ст.	1	0,08	0	0	1	0,08	0	0	
двустворчатый АК с признаками аортальной регургитации I ст.	1	0,08	1	0,08	0	0	0	0	
двустворчатый АК с формирующимся дегенеративным аортальным пороком	1	0,08	1	0,08	0	0	0	0	

Примечание: достоверность различий по сравнению с лицами, признанными годными к летной работе: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\* —  $p < 0,0001$ .

створчатый аортальный клапан — по два наблюдения; аневризма межпредсердной перегородки (МПП), митральная МПП и добавочная хорда ЛЖ, целомическая киста перикарда — по одному наблюдению. Большая часть этих отклонений не являлась препятствием для продолжения профессиональной деятельности.

У лиц, признанных негодными к летной работе, по сравнению с пилотами, допущенными к профессиональной деятельности, чаще встречались признаки атеросклероза аорты в грудном отделе аорты — в 97,5 и 93% случаев ( $p < 0,05$ ); дилатации полостей сердца — 9,8 и 3,35% лиц ( $p < 0,0001$ ); ГЛЖ — 2,9 и 0,45% обследованных ( $p < 0,001$ ); НДФЛЖ I — 69,1 и 57,65% пилотов ( $p < 0,001$ ) соответственно.

### Обсуждение

Большинство исследований результатов ЭхоКГ посвящено данным, полученным у отдельных групп пациентов, страдающих той или иной патологией ССС, и только немногочисленные литературные сведения касаются изучения практически здоровых лиц, включая представителей старшего возраста. В ряде исследований было показано, что у лиц старшей возрастной группы отмечается высокая распространенность нарушений диастолической функции ЛЖ. Так, по данным Т.А. Гаховой [5], этот показатель в популяционной выборке мужчин г. Новосибирска 45–69 лет составил 81%, а в подгруппе «условно здоровых» лиц — 74% бессимптомных случаев, что несколько больше полученных нами данных. Считается, что ремоделирование трансмитрального потока не всегда связано с наличием патологии ССС, может не сопровождаться явлениями сердечной недостаточности и нередко обусловлено возникающими физиологическими возрастными перестройками [6] и, как правило, характеризуется благоприятным прогнозом. Однако у пилотов, признанных негодными к летной работе, НДФЛЖ I встречалось несколько чаще — в 69,1% случаев (у 190 из 275 лиц), чем у тех, кто был допущен к профессиональной деятельности — в 57,6% случаев — у 516 из 895 человек ( $p < 0,001$ ).

В многочисленных исследованиях изучена распространенность ПМК, которая составляет в среднем 0,6–2,7%. По данным Фрамингемского исследования, в котором приняло участие 3736 лиц в возрасте 26–84 лет (средний возраст  $56,7 \pm 15$  лет), ЭхоКГ была выполнена у 3496 обследованных (охват 93,6%), ПМК был установлен в 2,4% случаев без существенных различий в подгруппах по полу и возрасту [8]. В исследовании SHARE (Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Group) была показана похожая распространенность ПМК в различных этнических группах у лиц, проживающих в Канаде: у китайцев — 2,2%, у южных азиатов — 2,7% и европейцев — 3,4% случая [9]. В российской популяции распространенность первичного ПМК по данным ЭхоКГ у 16 185 человек составила 1,3% наблюдений, средний возраст пациентов с ПМК —

$50,1 \pm 19,5$  года и существенно не отличался от среднего возраста остальных обследованных —  $51,6 \pm 18,9$  года [10]. Полученные нами данные по частоте ПМК — 1,5% наблюдений — сопоставимы с общепринятыми. В предшествующих отечественных наблюдениях ПМК при проведении ЭхоКГ у 1300 лиц летного состава в возрасте 20–50 лет был выявлен у 3,61% обследованных [11], вероятно, за счет большей его частоты в группе молодых лиц.

По данным ЭхоКГ у 8475 летчиков ВВС США распространенность клапанной регургитации составила 3% [12]. Наиболее часто регистрировалась легкая и умеренная степень регургитации на аортальном и митральном клапанах. При наблюдении в динамике было отмечено прогрессирование регургитации: от легкой до умеренной на аортальном клапане — в 8% случаев, митральном — 2%, трикуспидальном клапанах — менее 1% и от умеренной до тяжелой как для митрального, так и аортального клапанов — более 20%. Фактором риска прогрессирования клапанной патологии был уровень липидов, в то время как курение, возраст, АД не оказали существенного влияния. Авторы сделали вывод о необходимости наблюдения за летчиками с митральной и аортальной регургитацией для оценки степени клапанной регургитации в динамике.

Зарубежные исследователи провели ретроспективный анализ медицинских данных за 1972–1993 гг. у 404 летчиков ВВС США с признаками ПМК [13] для оценки его влияния на безопасность полетов. Возраст обследуемых 21–64 года, в среднем — 36 лет, средний период наблюдения — 8,6 года (от 1 до 21 года). Авторы сделали вывод, что ПМК у военных летчиков связан с низкой, но статистически возросшей распространенностью состояний, угрожающих безопасности полетов (0,32% в год), а предикторами неблагоприятного исхода являлись увеличенные размеры ЛЖ и/или ЛП, утолщение створок митрального клапана при ЭхоКГ и появление клинических симптомов.

Одной из тем для научных дискуссий остается целесообразность использования ЭхоКГ у практически здоровых лиц (пилоты гражданской авиации, военные летчики, спортсмены и др.). В некоторых странах ЭхоКГ входит в обязательный скрининг при отборе военных летчиков с целью выявления бессимптомных форм патологии ССС. Так, при отборе 2657 кандидатов в возрасте 17–21 лет в израильские ВВС в 1997–2008 гг. была выполнена ЭхоКГ [14], по результатам которой у большинства обследуемых не было выявлено отклонений — у 94,3% лиц. Отклонения при ЭхоКГ были обнаружены у 5,7% обследованных, которым были проведены дополнительные обследования. ЭхоКГ-скрининг повлиял на экспертное решение у 3,31% кандидатов: были признаны негодными к профессиональной деятельности 0,94% кандидатов, введены ограничения в профессиональной деятельности у 0,83% лиц и еще 1,54% обследованных нуждались в дальнейшем наблюдении.

В 1997–2010 гг. было проведено исследование 7777 практически здоровых лиц, преимущественно мужчин, в возрасте 18–22 лет, из них у 3987 лиц исследование было выполнено в качестве рутинного скрининга, у 2437 лиц — для уточнения аускультативной картины сердца, и у 1353 лиц — в связи с выявленными отклонениями ЭКГ [15]. Нормальные данные ЭхоКГ были обнаружены у 95% обследованных в группе рутинного скрининга (3786 из 3987 лиц), 92% — в группе лиц с наличием отклонений ЭКГ (1238 из 1353 лиц) и 91% — в группе лиц с отклонениями в физикальных данных (2218 из 2437 лиц). Таким образом, в группе молодых практически здоровых лиц ЭхоКГ-отклонения выявляются не так часто. Наиболее частыми из них были признаки легочной гипертензии — от 1,45 до 3,1% случаев; увеличение отдельных камер сердца — от 0,68 до 1,11% (чаще ЛЖ, несколько реже ЛП), двустворчатый аортальный клапан — от 0,95 до 1,41%.

Канадскими исследователями [16] была выполнена ЭхоКГ у 1476 кандидатов в пилоты ВВС Канады, которые прошли первичный медицинский отбор в рекрутинговом центре. В 7,8% случаев были выявлены отклонения при ЭхоКГ, являющиеся причиной негодности к военной службе, самым частым из них был ПМК — 7,8% случаев. При тщательной аускультации более чем в половине случаев были выявлены признаки ПМК. Реже выявлялись аортальная регургитация — 2,3% наблюдений, двустворчатый аортальный клапан — 0,9%, ГЛЖ, асимметричная гипертрофия перегородки и дефект МПП — менее 0,05% случаев. Авторы сделали вывод, что ЭхоКГ является безопасным и экономически эффективным инструментом отбора кандидатов к летному обучению на военную службу.

В другом исследовании авторы проанализировали данные ЭхоКГ, выполненной в 1994–2006 гг. с целью скрининга у летчиков ВВС США, — 20 208 исследований за 12 лет [17]. Результаты ЭхоКГ послужили причиной медицинской дисквалификации в 1,45% случаев. Наиболее частыми находками были двустворчатый аортальный клапан с незначительной и умеренной аортальной недостаточностью — 0,76% наблюдений ( $n = 154$ ), ПМК с легкой и умеренной митральной регургитацией — 0,76% случаев ( $n = 154$ ), трехстворчатый аортальный клапан с легкой аортальной недостаточностью — 0,29% наблюдений ( $n = 58$ ). Случаев гипертрофической кардиомиопатии при обследовании не было выявлено. Авторы сделали вывод о нецелесообразности скрининговой ЭхоКГ у всех кандидатов для летного обучения. Такой же точки зрения придерживаются авторы работы, выполненной в Норвегии [18]. Группой российских авторов ранее было показано, что по данным ЭхоКГ у пилотов старших возрастов в 60% наблюдается вариант нормы и только у 1,5% лиц были выявлены изменения, имеющие важное клиническое и экспертное значение [19]. Таким образом, имеющиеся литературные данные демонстрируют, что при

исследовании практически здоровых лиц «грубые» отклонения при ЭхоКГ выявляются не так часто.

## Выводы

У пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы отклонения при ЭхоКГ выявлялись достаточно часто — в 95,7% случаев, большая часть из них была обусловлена возрастными изменениями: атеросклероз грудного отдела аорты — 94% случаев, НДФЛЖ I — 60,3% пилотов, реже регистрировались изменения в клапанном аппарате сердца — у 18,2% обследуемых, преимущественно в аортальном клапане — 16% случаев. Однако грубая клапанная патология была отмечена в единичных случаях. Реже выявлялись другие отклонения: дилатация полостей сердца — у 4,8% обследованных, ПМК I степени без структурных изменений створок — 1,5% наблюдений и малые аномалии развития сердца — 0,6% случаев. Таким образом, у пилотов гражданской авиации значительно реже встречались клинически значимые отклонения при ЭхоКГ, чем в популяции.

У пилотов, признанных негодными к летной работе, чаще отмечались признаки атеросклероза аорты в грудном отделе аорты, дилатации полостей, ГЛЖ и НДФЛЖ I по сравнению с пилотами, допущенными к профессиональной деятельности, а у лиц с НДФЛЖ I отмечались несколько более выраженные структурно-функциональные перестройки ССС, чем при ее отсутствии.

Таким образом, данные ЭхоКГ имеют большое значение в комплексной экспертной оценке пилотов старшей возрастной группы, а структурно-функциональные показатели, характеризующие состояние ССС, являются одним из ценных методов дополнительной оценки профессионального прогноза. Считаем целесообразным использование этой методики с целью скрининга у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы, так как распространенность сердечно-сосудистой патологии в этой группе увеличивается.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность всем участникам данного скрининга за поддержку и помощь в проведении исследования.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные авиационные правила. Медицинское освидетельствование летного, диспетчерского состава, бортпроводников, курсантов и кандидатов, поступающих в учебные заведения гражданской авиации (ФАП МО ГА – 02). М.: Воздушный транспорт; 2002:118.
2. Методы освидетельствования авиационного персонала гражданской авиации (Методическое пособие для врачебно-летных экспертных комиссий гражданской авиации). М.: Воздушный транспорт; 2004:304.
3. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiography*. 2019;23(12):1–64.

4. 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):143–228.
5. Гахова Т.А., Рябиков А.Н., Щербаклова Л.В., Малюткина С.К. Оценка скорости наполнения левого желудочка в раннюю диастолу при артериальной гипертензии, ишемической болезни и сахарном диабете. *Бюллетень СО РАМН*. 2009;6:126–130.
6. Шахнович П.Г., Захарова А.И., Черкашин Д.В., Свистов А.С., Шуленин К.С., Ткаченко К.Н., Аланичев А.Е., Макиев Р.Г., Кутелев Г.Г., Ефимов С.В. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? *Вестник Военно-медицинской академии*. 2015;3(51):54–7.
7. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population is the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40:1298–304.
8. Theal M., Sleik K., Anand S. et al. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic group. *Can. J. Cardiol.* 2004;5(20):511–5.
9. Малев Э.Г., Желнинова Т.А., Пулит В.В., Дубровская О.Б., Первозникова М.В., Рудаков М.М. и др. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2011;5:113–8.
10. Олесюк Л.И., Подольян Т.Я., Скачкова Н.И. Выявление пролапса створок митрального клапана у лиц летного состава. В кн.: *Вопросы клинической медицины в гражданской авиации. Материалы научно-практической конференции*. М.;1988:91–3.
11. Davis S.M., Davenport E.D., Haynes J.T., Alvarado R.L. Regurgitant valvular disease prevalence and progression found on echocardiogram in military aviators. *Aviat. Space Environ. Med.* 2014;85:1013–8.
12. Osswald S.S., Gaffney F.A., Kruyer W.B., Pickard J.S., Jackson W.G. Military aviators with mitral valve prolapse: long-term follow-up and aeromedical endpoints. *Aviat. Space Environ. Med.* 2007;78:845–51.
13. Wand O., Prokupetz A., Assa A., Barenboim E. Screening Echocardiography of Military Aircrew Candidates: Aeromedical Implications. *Cardiology*. 2009;115(1):22–8. DOI: 10.1159/000245936.
14. Grossman A., Prokupetz A., Levy Y. et al. Examination and electrocardiographic findings in young subjects — are they predictive of echocardiographic findings? *Cardiology*. 2011;119(3):151–4. DOI: 10.1159/000330923.
15. Gray G.W., Salisbury D.A., Gulino A.M. Echocardiographic and color flow Doppler findings in military pilot applicants. *Aviat. Space Environ. Med.* 1995;66(1):32–4.
16. Strader J.R., Harrel T.W., Adair A., Kruyer W.B. Efficacy of echocardiographic screening of pilot applicants. *Aviat. Space Environ. Med.* 2008;79:514–7.
17. Lindekleiv H., Løchen M.L., Mathiesen E.B., Njølstad I., Wilsgaard T., Schirmer H. Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study. *JAMA Intern. Med.* 2013;173(17):1592–8.
18. Турецкая А.С., Шевякова Е.В., Виноградова Т.Л. Результаты функционально-диагностических исследований у лиц летного состава ГА старших возрастов: Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 20-летию открытия Федерального бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница гражданской авиации» и VIII научно-практической конференции «Медицинское обеспечение полетов и медицинское освидетельствование авиационного персонала гражданской авиации на современном этапе». Москва, 27–28 сентября 2012 г. М.: Логос; 2012:17–9.
2. Methods of examination of civil aviation personnel (Methodical manual for medical expertise commissions of civil aviation). Moscow: Vozdushnyj transport; 2004:304. (In Russian).
3. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiography*. 2019;23(12):1–64.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):143–28. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228. (in Russian)
5. Gakhova T.A., Ryabikov A.N., Sherbakova L.V., Malyutina S.K. Estimation of velocity propagation of early left ventricle diastole in hypertensions, IHD and diabetes mellitus. *Bulletin of SO RAMN*. 2009;6:126–30. (in Russian)
6. Shakhnovich P.G., Zakharova A.I., Cherkashin D.V., Svistov A.S., Shalenin K.S., Tkachenko K.N., Alanichev A.E., Makiev R.G., Kutelev G.G., Efimov S.V. Diastolic myocardium dysfunction: echocardiographic phenomenon or type of heart failure? *Vestnik Voenno-meditsinskoj akademii*. 2015;3(51):54–7. (in Russian)
7. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population is the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40:1298–304.
8. Theal M., Sleik K., Anand S. et al. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic group. *Can. J. Cardiol.* 2004;5(20):511–5.
9. Malev E.G., Zhelninova T.A., Pulit V.V., Dubrovskaya O.B., Pervoznikova M.V., Rudakov M.M. i dr. Prevalence of mitral valve prolapse in Russian population. *Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2011;5:113–8. (in Russian)
10. Olesyuk L.I., Podolyan T.Ya., Skachkova N.I. Identification of mitral valve prolapse in flight personnel. *Scientific-practical conference «Clinical medicine issues in civil aviation»*. Moscow; 1988:91–93. (in Russian)
11. Davis S.M., Davenport E.D., Haynes J.T., Alvarado R.L. Regurgitant valvular disease prevalence and progression found on echocardiogram in military aviators. *Aviat. Space Environ. Med.* 2014; 85: 1013–8.
12. Osswald S.S., Gaffney F.A., Kruyer W.B., Pickard J.S., Jackson W.G. Military aviators with mitral valve prolapse: long-term follow-up and aeromedical endpoints. *Aviat. Space Environ. Med.* 2007;78:845–51.
13. Wand O., Prokupetz A., Assa A., Barenboim E. Screening Echocardiography of Military Aircrew Candidates: Aeromedical Implications. *Cardiology*. 2009;115(1):22–8. DOI: 10.1159/000245936.
14. Grossman A., Prokupetz A., Levy Y. et al. Examination and electrocardiographic findings in young subjects — are they predictive of echocardiographic findings? *Cardiology*. 2011;119(3):151–4. DOI: 10.1159/000330923.
15. Gray G.W., Salisbury D.A., Gulino A.M. Echocardiographic and color flow Doppler findings in military pilot applicants. *Aviat. Space Environ. Med.* 1995;66(1):32–4.
16. Strader J.R., Harrel T.W., Adair A., Kruyer W.B. Efficacy of echocardiographic screening of pilot applicants. *Aviat. Space Environ. Med.* 2008;79:514–7.
17. Lindekleiv H., Løchen M.L., Mathiesen E.B., Njølstad I., Wilsgaard T., Schirmer H. Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study. *JAMA Intern. Med.* 2013;173(17):1592–8.
18. Турецкая А.С., Шевякова Е.В., Виноградова Т.Л. Results of functional and diagnostic studies in senior civil aviation pilots: Abstracts of the scientific-practical conference dedicated to the 20th anniversary of the opening of the Federal budget institution “Central Clinical Hospital of Civil Aviation”, and the VIII scientific-practical conference “Medical support of flights and medical examination of civil aviation personnel at the present stage”. Moscow, September 27–28, 2012; Moscow: Logos; 2012:17–9. (in Russian)

## REFERENCES

1. Federal Aviation Regulations. Medical examination of the pilots, air traffic controllers, flight attendants, students and candidates entering the educational institutions of civil aviation, 2002 (FAP MO GA - 02). Moscow: Vozdushnyj transport; 2002:118. (in Russian).

Токарева А.С.<sup>1</sup>, Боровкова Н.Ю.<sup>1</sup>, Линева Н.Ю.<sup>2</sup>, Полякова И.В.<sup>1</sup>

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ В РАЗВИТИИ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

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

Артериальная ригидность играет значительную роль в возникновении сердечно-сосудистой патологии у пациентов на гемодиализе (ГД). В то же время ее вклад в развитие специфических интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений остается малоизученным. **Цель исследования** — уточнить прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии (ИДГ) у пациентов на программном ГД. **Материал и методы.** В проспективное исследование были включены 45 пациентов на программном ГД. В качестве критерия ИДГ использовалось повышение систолического артериального давления >10 мм рт. ст. после процедуры ГД более чем в 4 из 6 сеансов в период, предшествующий проведению суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Оценка показателей артериальной ригидности проводилась с помощью прибора СМАД с использованием программного комплекса Vasotens-24 VPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Также фиксировались демографические данные пациентов и данные объективного обследования, лабораторные показатели, диализный стаж, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, проводимая лекарственная терапия. Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. **Результаты.** Средний возраст пациентов составил 51 [41; 61] год, диализный стаж — 4,5 [1,1; 7,8] года. ИДГ имела место у 20 диализных пациентов и по данным многофакторного корреляционного анализа была ассоциирована с возрастом пациента, относительный риск (ОР) 3,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,29–11,04, и таким показателем артериальной ригидности, как индекс augmentation — AIx (ОР 7,75; 95% ДИ 2,65–22,7). Обратная корреляция наблюдалась между развитием ИДГ и временем распространения отраженной волны — RWTT<sub>100-60</sub> (ОР 0,27; 95% ДИ 0,14–0,53), наличием диабетической нефропатии (ОР 0,34; 95% ДИ 0,094–1,251), остаточным диурезом (ОР 0,43; 95% ДИ 0,21–0,87) и уровнем альбумина (ОР 0,12; 95% ДИ 0,02–0,79). При этом включение в математическую модель параметров артериальной ригидности повышало ее предиктивную способность с AUC 0,886 до AUC 0,978. **Заключение.** В настоящем исследовании значения показателей AIx  $\geq -6,5\%$  и RWTT<sub>100-60</sub>  $\leq 134,5$  м/с были ассоциированы с большей частотой ИДГ, что может свидетельствовать о ведущей роли прогрессирующей артериальной ригидности в развитии интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: гемодиализ; интрадиализная гипертензия; артериальная ригидность.

**Для цитирования:** Токарева А.С., Боровкова Н.Ю., Линева Н.Ю., Полякова И.В. Прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии. *Клиническая медицина*. 2020;98(6):431–435.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-6-431-435>

**Для корреспонденции:** Токарева Анастасия Сергеевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика; e-mail: [toktokareva@gmail.com](mailto:toktokareva@gmail.com)

Токарева А.С.<sup>1</sup>, Боровкова Н.Ю.<sup>1</sup>, Линева Н.Ю.<sup>2</sup>, Полякова И.В.<sup>1</sup>

## PROGNOSTIC VALUE OF ARTERIAL RIGIDITY PARAMETERS IN THE DEVELOPMENT OF INTRADIALYSIS HYPERTENSION

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after Semashko N.A., 603126, Nizhny Novgorod, Russia

Arterial rigidity plays a significant role in the occurrence of cardiovascular pathology in hemodialysis patients (HD). At the same time, its contribution to the development of specific intradialysis cardiovascular complications remains poorly understood. **The aim of the study** is to clarify the prognostic value of arterial rigidity parameters in the development of intradialysis hypertension (IDH) in software-based HD patients. **Material and methods.** The prospective study included 45 software-based HD patients. The IDG criterion was an increase in systolic blood pressure >10 mmHg after the HD procedure in more than 4 out of 6 sessions in the period preceding the daily blood pressure monitoring (DBPM). Arterial rigidity was assessed by means of the device using the Vasotens-24 bp lab software package (Peter Telegin, Nizhny Novgorod, Russia). Demographic data of patients and objective examination data, laboratory indicators, dialysis experience, concomitant cardiovascular diseases, and drug therapy were also recorded. The analysis of the obtained data was performed using the IBM SPSS Statistics 26. **Software package application.** The average age of patients was 51 [41; 61], dialysis experience was 4.5 [1.1; 7.8]. IDH occurred in 20 dialysis patients and, according to multivariate correlation analysis, was associated with the patient's age (relative risk (HR) 3.78; 95% confidence interval (CI) 1.29–11.04) and such an indicator of arterial rigidity as the augmentation index-AIx (OR 7.75; 95% CI 2.65–22.7). An inverse correlation was observed between the development of IDH and the time of propagation of the reflected wave-RWTT<sub>100-60</sub> (OR 0.27; 95% CI 0.14–0.53), the presence of diabetic nephropathy (OR 0.34; 95% CI 0.094–1.251), residual diuresis (OR 0.43; 95% CI 0.21–0.87) and the level of albumin (OR 0.12; 95% CI 0.02–0.79). At the same time, the inclusion of arterial rigidity parameters in the mathematical model increased its predictive ability from AUC 0.886 to AUC 0.978. **Conclusion.** In this study, values of AIx  $\geq -6.5\%$  and RWTT<sub>100-60</sub>  $\leq 134.5$  m/s were associated with a higher frequency of IDH, which may indicate a leading role of progressive arterial rigidity in the development of intradialysis cardiovascular complications.

Key words: hemodialysis; intradialysis hypertension; arterial rigidity.

**For citation:** Tokareva A.S., Borovkova N.Yu., Lineva N.Yu., Polyakova I.V. Prognostic value of arterial rigidity parameters in the development of intradialysis hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):431–435.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-6-431-435>

**For correspondence:** Anastasiia S. Tokareva — postgraduate student of Hospital therapy and general practice department of FSBEI HE «PRMU»; e-mail: [toktokareva@gmail.com](mailto:toktokareva@gmail.com)

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

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

**Information about authors**

Tokareva A.S., <https://orcid.org/0000-0003-0640-6848>

Borovkova N.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Lineva N.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-2900-5986>

Polyakova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-2900-5986>

Received 16.01.20

Интрадиализная гипертензия (ИДГ) представляет собой аномальный гемодинамический ответ на ультрафильтрацию с повышением артериального давления (АД) во время или сразу после сеанса гемодиализа (ГД) [1, 2]. Важно отметить, что наличие ИДГ не только усложняет контроль АД, способствует прогрессированию гипертрофии левого желудочка [3] и снижает адекватность заместительной почечной терапии, но и является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности диализных пациентов [4, 5]. Так, в крупном тайванском исследовании С.У. Yang и соавт. доказали, что повышение интрадиализного систолического АД > 5 мм рт. ст. ассоциируется с четырехкратным увеличением риска общей смерти (отношение рисков (ОР) 3,93; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,42–10,85) [6]. Несмотря на очевидную практическую значимость профилактики данного осложнения, до настоящего момента патофизиологические механизмы ИДГ остаются предметом дискуссий [7]. Так, в качестве одной из потенциальных причин ИДГ рассматриваются процессы макрососудистого ремоделирования артерий и эндотелиальная дисфункция, лежащие в основе высокой артериальной ригидности [8].

Цель исследования — уточнить прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии (ИДГ) у пациентов на программном ГД.

## Материал и методы

В соответствии с поставленной целью в период с января 2019 г. по февраль 2020 г. на базе отделения диализа и гравитационной хирургии крови ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» обследовано 45 пациентов в возрасте от 24 до 68 лет. Все пациенты получали заместительную почечную терапию методом программного ГД: по 3 сеанса в неделю, каждый сеанс длительностью по 4–4,5 ч в день в бикарбонатном режиме, сосудистый доступ — артериовенозная фистула. Из исследования исключались пациенты со стажем ГД менее 3 мес., а также с величиной  $eKt/V < 1,2$ . В качестве критерия ИДГ использовалось повышение систолического артериального давления (САД) >10 мм рт. ст. после процедуры ГД более чем в 4 из 6 сеансов в период, предшествующий проведению суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

Определение показателей артериальной ригидности проводилось с помощью прибора СМАД с исполь-

зованием программного комплекса Vasotens-24 BPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Измерялись следующие параметры: индекс аугментации (AIx), оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWVao), время распространения отраженной волны (RWTT), индекс ригидности артерий (ASI). Также фиксировались демографические данные пациентов и данные объективного обследования, ряд лабораторных показателей, диализный стаж, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, проводимая лекарственная терапия с акцентом на диализируемость лекарственных препаратов. Учитывая влияние повышенного уровня АД на показатели ригидности сосудистой стенки, дополнительно рассчитывались величины, приведенные к САД = 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60 ударов в минуту:  $RWTT_{100-60}$ ,  $PWVao_{100-60}$ ,  $ASI_{100-60}$ . Также была унифицирована величина AIx с помощью показателя  $AIx_{75}$ , приведенного к ЧСС 75 ударов в минуту.

Для оценки способности препаратов проходить через диализные мембраны использовались официальные инструкции к лекарственным веществам, а также специализированные рекомендации по диализируемости лекарственных препаратов — 2013 Dialysis of drugs [9].

Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения переменных оценивалась с помощью теста Шапиро–Уилка. Для проверки статистической значимости различий данных номинативного характера использовался точный критерий Фишера, количественных данных — U-критерий Манна–Уитни. Также проводился корреляционный анализ с оценкой силы связи между показателями с помощью корреляционного коэффициента Пирсона в случае количественных данных и коэффициента Спирмена для данных, представленных в ранговой шкале; ОР в многофакторной логистической регрессии рассчитывалось с учетом 95% ДИ. При значении  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми.

## Результаты

Средний возраст пациентов составил 51 [41; 61] год, диализный стаж — 59,3 [51,8; 66,8] мес. Соотношение полов было почти равным: 23 мужчины и 22 женщины. ИДГ встречалась у 20 диализных пациентов, которые составили основную группу. Группа контроля была сформирована 25 пациентами с адекватным интрадиа-

Оригинальные исследования

лизным гемодинамическим профилем. Обе группы были сопоставимы по полу, сопутствующим сердечно-сосудистым заболеваниям, показателям эффективности ГД, объему ультрафильтрации, диализному стажу. Высокодализируемые препараты применялись у 42% пациентов, наиболее часто — в 62% случаев — они использовались в группе бета-адреноблокаторов (БАБ), реже — среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (38%). Такие классы препаратов, как АРА II, БКК и диуретики, в 100% случаев характеризовались низкой способностью проходить через диализные мембраны.

По данным однофакторного корреляционного анализа пациенты с ИДГ были старше, чаще получали высокодализируемые лекарственные препараты, имели более высокие показатели PWVao<sub>100-60</sub>, ASI, AIx и AIx<sub>75</sub>. В то же время наблюдалась обратная корреляция между развитием ИДГ и остаточным диурезом, наличием диабетической нефропатии, уровнем альбумина, показателями RWTT и RWTT<sub>100-60</sub>. Значимость влияния каждого фактора на развитие ИДГ представлена в таблице.

С помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic) были определены пороговые значения количественных признаков с целью их последующего включения в многофакторную логистическую регрессию (рис. 1). Таким образом, наиболее значи-

мыми факторами, связанными с развитием ИДГ, оказались следующие независимые переменные: возраст  $\geq 48$  лет, анурия, отсутствие диабетической нефропатии, уровень альбумина  $\leq 42,5$  г/л, прием лекарственных препаратов с высоким диализным клиренсом, значения RWTT<sub>100-60</sub>  $\leq 134,5$  м/с, PWVao<sub>100-60</sub>  $\geq 9,5$  м/с, ASI  $\geq 160$  мм рт. ст., AIx  $\geq -6,5\%$ . Показатели AIx<sub>75</sub> и RWTT были исключены из дальнейшего анализа по причине меньшей силы корреляции.

С использованием выявленных предикторов были построены прогностические модели для оценки вероятности развития ИДГ, включающие и не включающие в себя показатели артериальной ригидности. С учетом возможности негативного влияния корреляции между предикторами на качество модели многофакторный анализ был выполнен с использованием обратного метода пошагового исключения переменных.

Для определения чувствительности и специфичности полученных математических моделей был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой и указанием площади под кривой (AUC — area under the curve) для уравнений логистической регрессии, включающих в себя переменные возраста, диабетической нефропатии и альбумина (А), RWTT<sub>100-60</sub> и AIx (Б), а также совокупную модель, учитывающую показатели RWTT<sub>100-60</sub>, AIx и диуреза (А + Б) (рис. 2).

**Качественные и количественные признаки, обладающие значимым корреляционным взаимодействием с развитием ИДГ, по результатам однофакторного анализа**

Признак	Все пациенты (n = 45)	ИДГ		p	r
		есть (n = 20)	нет (n = 25)		
Объективное обследование					
Возраст, годы	51 [41; 61]	56 [50,3; 62]	43 [31; 55]	0,008	0,391
Остаточный диурез, n (%)	25 (55,5%)	7 (35%)	18 (72%)	0,012	-0,370
Этиология ТПН					
СД 1-го и 2-го типа, n (%)	11 (24%)	2 (10%)	9 (36%)	0,045	-0,301
Лекарственная терапия					
Высокодализируемые лекарственные препараты, n (%)	19 (42%)	13 (65%)	6 (24%)	0,005	0,412
Лабораторные показатели					
Альбумин, г/л	38 [34; 44]	37 [34; 38,75]	43 [36; 45,5]	0,007	-0,394
Параметры артериальной ригидности					
RWTT, м/с	130 [117; 138]	124,5 [114; 132]	133 [118; 152]	0,007	-0,399
RWTT <sub>100-60</sub> , м/с	144 [123,0; 174,0]	124 [112; 144,75]	153 [143; 185]	0,000	-0,546
PWVao <sub>100-60</sub> , м/с	9,9 [7,7; 12,5]	11,5 [8,7; 13,1]	8,8 [7,3; 11,1]	0,021	0,343
ASI, мм рт. ст.	175 [156; 217]	185 [171; 266]	164 [140; 201]	0,041	0,305
AIx, %	-14 [-39; 2,0]	2,0 [-4,0; 25,25]	-36,00 [-52,5; -18,0]	0,000	0,677
AIx <sub>75</sub> , %	-20 [-41; 0,0]	0,0 [-18,5; 21,75]	-37,0 [-49,0; -17,0]	0,000	0,619

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), медианы (Me) и квартилей (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), где Q<sub>25</sub> и Q<sub>75</sub> — нижний и верхний квартили. СД — сахарный диабет; PWVao — скорость пульсовой волны в аорте; RWTT — время распространения отраженной волны; ASI — индекс ригидности артерий; AIx — индекс аугментации; 100–60 — приведение показателя к САД = 100 мм рт. ст. и ЧСС = 60 ударов в минуту; 75 — приведение показателя к ЧСС = 75 ударов в минуту.

Таким образом, ИДГ была ассоциирована с возрастом пациента (относительный риск — ОР 3,78; 95% доверительный интервал — ДИ 1,29–11,04) и таким показателем артериальной ригидности, как индекс ауг-

ментации — AIx (ОР 7,75; 95% ДИ 2,65–22,7). Обратная корреляция наблюдалась между развитием ИДГ и временем распространения отраженной волны — RWTT<sub>100-60</sub> (ОР 0,27; 95% ДИ 0,14–0,53), наличием диабетической нефропатии (ОР 0,34; 95% ДИ 0,094–1,251), остаточным диурезом (ОР 0,43; 95% ДИ 0,21–0,87) и уровнем альбумина (ОР 0,12; 95% ДИ 0,02–0,79).

Каждый из вариантов математической модели имеет достаточные показатели чувствительности и специфичности, однако включение параметров артериальной ригидности повышает ее предиктивную мощь с AUC 0,886 до AUC 0,978.

### Обсуждение

В последние годы наблюдается неуклонный рост числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью, требующей проведения заместительной почечной терапии. Количество этих пациентов, преимущественно за счет пациентов, получающих лечение программным ГД, постоянно увеличивается — в среднем на 10% в год [10, 11]. Эта тенденция нашла свое отражение в возросшем интересе научного сообщества к изучению диализной популяции (рис. 3).

Прогресс медицинской науки и техники программного ГД изменил вектор летальности диализной популяции с уремически-ассоциированных состояний на смертность от сердечно-сосудистой патологии [12]. Формированию неблагоприятного гемодинамического статуса способствуют специфические особенности диализной популяции: эндотелиальная дисфункция и процессы макрососудистого ремоделирования артерий крупного и среднего калибра, обуславливающие повышение показателей артериальной ригидности [13]; а также интрадиализные осложнения, затрудняющие подбор антигипертензивной терапии и снижающие адекватность процедуры ГД [14, 15].

Накопленные в настоящее время данные убедительно свидетельствуют, что сосудистая ригидность имеет более тесную корреляцию с уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем АД в плечевой артерии [16]. В этом контексте особую актуальность представляют неинвазивные методы исследования состояния артерий, которые доступны и удобны в практическом применении и способны решить проблему своевременной диагностики поражения сосудистой стенки.

### Заключение

В настоящем исследовании ИДГ имела место у 44% диализных пациентов. Значения показателей AIx  $\geq -6,5\%$  и RWTT<sub>100-60</sub>  $\leq 134,5$  м/с были ассоциированы с большей частотой ИДГ, что может свидетельствовать о ведущей роли прогрессирующей артериальной ригидности в развитии интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений. Высокое качество предложенной математической модели прогноза развития ИДГ (AUC 0,978; 95% ДИ 0,945–1,00;  $p < 0,0001$ ) позволяет использовать ее в клинической практике.

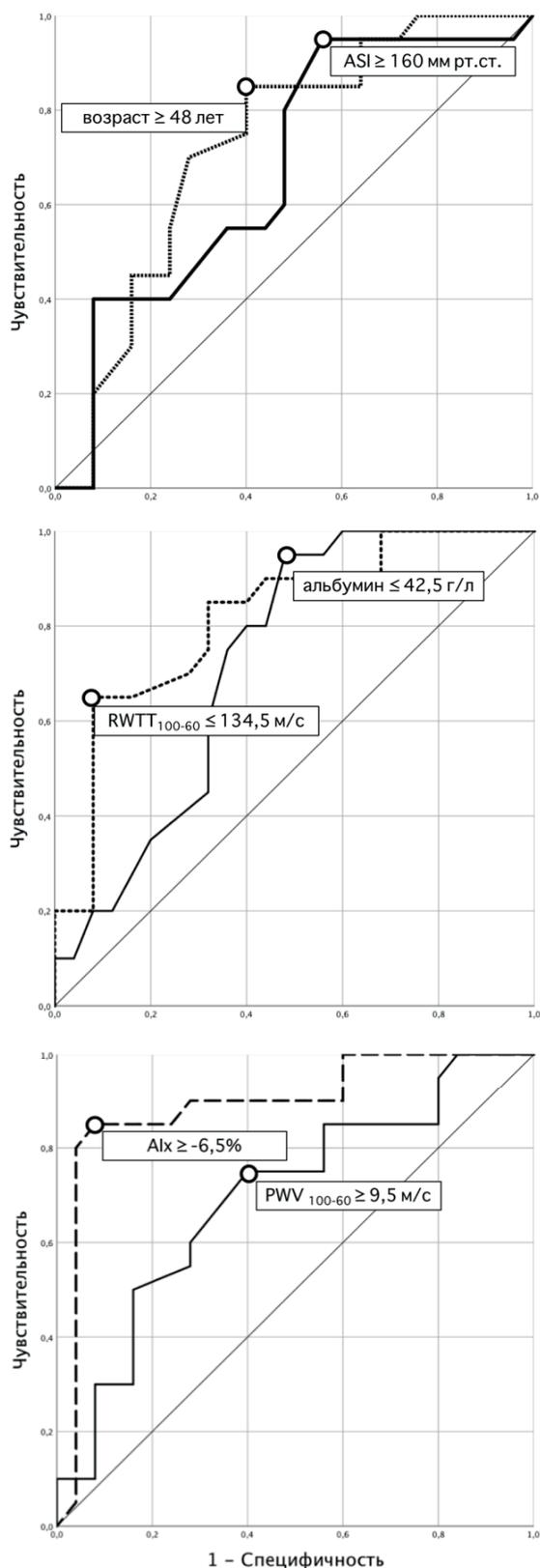


Рис. 1. Пороговые значения количественных признаков по данным ROC-анализа

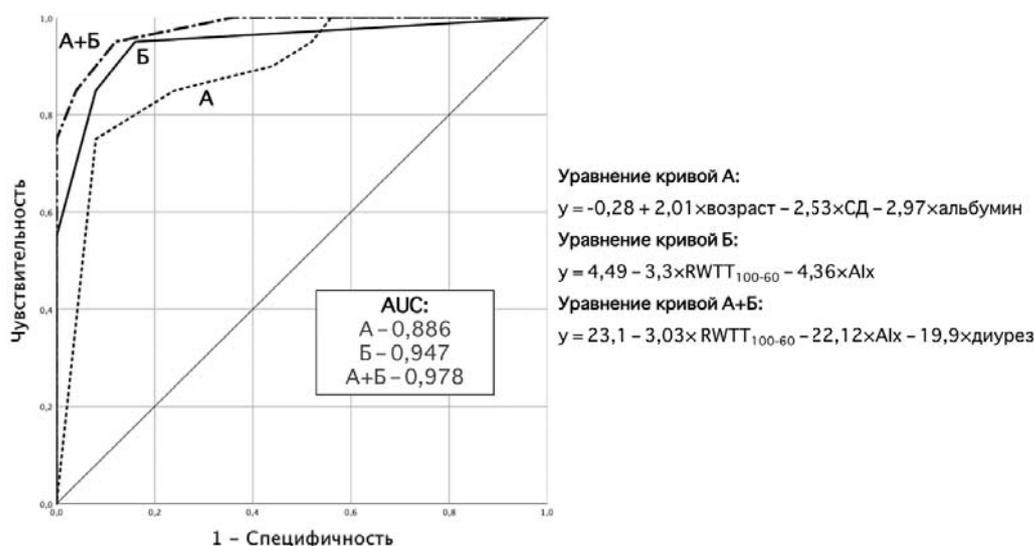


Рис. 2. Значения ROC-кривых моделей логистической регрессии в оценке риска развития ИДГ у пациентов на ГД

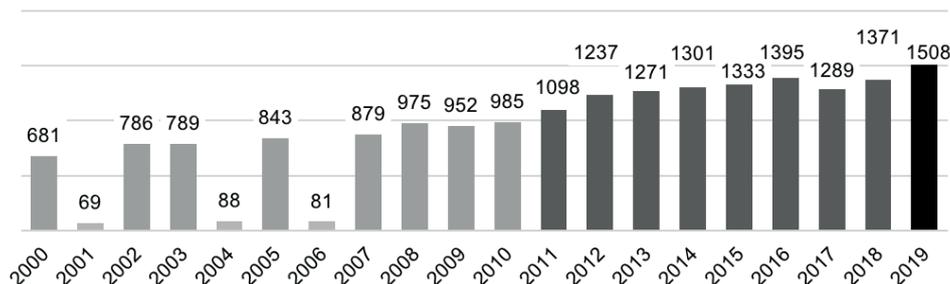


Рис. 3. Динамика количества научных работ, посвященных пациентам на ГД, по данным NSBI

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Van Buren P.N., Inrig J.K. Special situations: Intradialytic hypertension/chronic hypertension and intradialytic hypotension. *Semin Dial.* 2017;30(6):545–52.
- Van Buren P.N., Kim C., Toto R.D., Inrig J.K. The prevalence of persistent intradialytic hypertension in a hemodialysis population with extended follow-up. *Int. J. Artif. Organs.* 2012;35(12):1031–8.
- Assimon M.M., Flythe J.E. Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows and all that lies between. *Am. J. Nephrol.* 2015;42(5):337–50. doi: 10.1159/000441982
- Shamir A.R., Karembelkar A., Yabes J., Yao Y., Miskulin D., Gassman J. et al. Association of intradialytic hypertension with left ventricular mass in hypertensive hemodialysis patients enrolled in the blood pressure in dialysis (BID). *Kid. Blood Press. Res.* 2018;43(3):882–92. doi: 10.1159/000490336
- Park J., Rhee C.M., Sim J.J., Kim Y.L., Ricks J., Streja E. et al. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int.* 2012;84(4):795–802. doi: 10.1038/ki.2013.237
- Yang C.Y., Yang W.C., Lin Y.P. Postdialysis blood pressure rise predicts long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: a four-year prospective observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2012;13:12. doi: 10.1186/1471-2369-13-12
- Khan A., Khan A.H., Adnan A.S., Syed Sulaiman S.A., Gan S.H., Khan I. Management of patient care in hemodialysis while focusing on cardiovascular disease events and the atypical role of hyper- and/or hypotension: a systematic review. *Biomed. Res. Int.* 2016;9710965.
- Assimon M.M., Wang L., Flythe J.E. Intradialytic hypertension frequency and short-term clinical outcomes among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Am. J. Hypertens.* 2018;31(3):329–39. doi: 10.1093/ajh/hpx186
- Georgianos P.I., Sarafidis P.A., Zoccali C. Intradialysis hypertension in end-stage renal disease patients: clinical epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Hypertension.* 2015;66(3):456–63. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05858
- Nongnuch A., Campbell N., Stern E., El-Kateb S., Fuentes L., Davenport A. Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. *Kidney Int.* 2015;87(2):452–7. doi: 10.1038/ki.2014.276
- Rubinger D., Backenroth R., Sapoznikov D. Sympathetic activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes. *PLoS One.* 2012;7(5):e36943. doi: 10.1371/journal.pone.0036943
- Park S.H., Fonkoue I.T., Li Y., DaCosta D.R., Middlekauff H.R., Park J. Augmented Cardiopulmonary Baroreflex Sensitivity in Intradialytic Hypertension. *Kidney Int. Rep.* 2018;3(6):1394–402. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.025
- Teng J., Tian J., Lv W.L., Zhang X.Y., Zou J.Z., Fang Y. et al. Inappropriately elevated endothelin-1 plays a role in the pathogenesis of intradialytic hypertension. *Hemodial. Int.* 2015;19(2):279–86. doi: 10.1111/hdi.12238
- Inrig J.K., Van Buren P.N., Kim C., Vongpatanasin W., Povsic T.J., Toto R.D. Intradialytic hypertension and its association with endothelial cell dysfunction. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(8):2016–24. doi: 10.2215/CJN.11351210
- Van Buren P.N. Pathophysiology and implications of intradialytic hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017;26(4):303–10. doi: 10.1097/MNH.0000000000000334
- 2013 Dialysis of drugs. Michigan USA: University of Michigan College of Pharmacy Renal Pharmacy Consultants LLC Saline. 2013.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Титова Е.А.<sup>1</sup>, Эйрих А.Р.<sup>2</sup>, Реуцкая Е.М.<sup>2</sup>

## УРОВЕНЬ ПРЕСЕПСИНА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И ПНЕВМОГЕННЫМ СЕПСИСОМ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Барнаул, Россия<sup>2</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 656024, Барнаул, Россия

**Цель.** Изучение маркера воспаления пресеписина для улучшения диагностики тяжелой пневмонии и сепсиса у больных на гемодиализе.

**Материал и методы.** Обследованы 62 больных тяжелой пневмонией, сепсисом, хроническим гломерулонефритом и нефропатией в возрасте от 17 до 77 лет. Среди них 19 пациентов, которые получали гемодиализ. Уровень пресеписина определяли количественно на иммунохемилюминесцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medicine Corporation, Япония).

**Результаты.** Уровень пресеписина при тяжелой пневмонии у больных на гемодиализе составил  $6587,9 \pm 2011,09$  пг/мл ( $n = 7$ ). Уровень пресеписина при пневмогенном сепсисе у больных, получающих гемодиализ, был  $6931,1 \pm 820,46$  пг/мл ( $n = 7$ ). У больных хроническим гломерулонефритом, нефропатиями на гемодиализе пресеписин был  $1693,0 \pm 248,24$  пг/мл ( $n = 5$ ). Уровни пресеписина у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, которые получали гемодиализ, не различались. Пресеписин у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, которым проводили гемодиализ, был выше, чем у больных хроническим гломерулонефритом и нефропатией, получающих гемодиализ.

**Заключение.** Высокий уровень пресеписина отражает активность инфекционного процесса и влияние гемодиализа.

Ключевые слова: пресеписин; пневмония; сепсис; гемодиализ.

**Для цитирования:** Титова Е.А., Эйрих А.Р., Реуцкая Е.М. Уровень пресеписина у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом на гемодиализе. *Клиническая медицина*. 2020;98(6):436–439.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-436-439>

**Для корреспонденции:** Титова Елена Александровна — д-р мед. наук, доцент, проф. кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования; e-mail: tea6419@yandex.ru

Titova E.A.<sup>1</sup>, Eyrikh A.R.<sup>2</sup>, Reutskaya E.M.<sup>2</sup>

## LEVEL PRESEPSIN IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA AND PNEUMOGENIC SEPSIS

<sup>1</sup> Subdepartment of Therapy and General Medical Practice with Course of Further Professional Education of the Altai State Medical University, 656038, Barnaul, Russia<sup>2</sup> Altai Regional Clinical Hospital, 656024, Barnaul, Russia

*The aim of this study was to evaluate presepsin to improve diagnosis of severe pneumonia, sepsis in patients on hemodialysis.*

**Material and methods.** 62 patients with severe pneumonia, sepsis, chronic glomerulonephritis and nephropathy aged from 17 to 77 years were examined. Among them were 19 patients who received hemodialysis. These patients have been investigated for the level of the presepsin. Presepsin level was quantified on immunohemilyuminiscentny analyzer Pathfast (Mitsubishi Chemical Medicine Corporation, Japan) in pg/ml.

**Results.** Presepsin at the group of patients with severe pneumonia who received hemodialysis was  $6587.9 \pm 2011.09$  pg/ml ( $n = 7$ ), presepsin at the group of patients with pneumogenic sepsis who received hemodialysis was  $6931.1 \pm 820.46$  pg/ml ( $n = 7$ ). Presepsin at the group of patients with chronic glomerulonephritis and nephropathy who received hemodialysis was  $1693.0 \pm 248.24$  pg/ml ( $n = 5$ ). There was no difference between the presepsin level at the groups of patients with severe pneumonia, pneumogenic sepsis who received hemodialysis. The presepsin at the group of patients with severe pneumonia, pneumogenic sepsis who received hemodialysis was above the the level of presepsin at the group of patients with chronic glomerulonephritis and nephropathy who received hemodialysis.

**Conclusion.** The high level of presepsin is an indication of an active infectious disease and the effect of hemodialysis.

Key words: presepsin; pneumonia; sepsis; hemodialysis.

**For citation:** Titova E.A., Eyrikh A.R., Reutskaya E.M. Level presepsin in hemodialysis patients with severe pneumonia and pneumogenic sepsis. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):436–439.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-436-439>

**For correspondence:** Titova Elena Alexandrovna — MD, PhD, DSc, Professor of subdepartment of therapy and general medical practice with course of further professional education of the Altai State Medical University; 40, Lenina str., Barnaul, Altai region, 656038, Russia; e-mail: tea6419@yandex.ru.

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

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

Биологический маркер бактериальной инфекции пресепсин (ПСП) используется как эффективный показатель ранней диагностики тяжелой пневмонии, сепсиса [1, 2]. Известно, что ПСП выделяется почками и повышается при нарушении их функций [2, 3].

В то же время диагностика пневмонии и сепсиса у больных, получающих гемодиализ, в целом и в зависимости от определения биомаркеров вызывает трудности. Требуется дальнейшие исследования для определения роли ПСП в диагностике пневмонии, сепсиса у больных, получающих гемодиализ.

Целью нашего исследования явилось изучение ПСП для повышения эффективности диагностики тяжелой пневмонии и сепсиса у больных на гемодиализе. Для этого определяли уровень ПСП в группах: 1) больные пневмонией, сепсисом; 2) пациенты, получающие гемодиализ без инфекционных осложнений; 3) больные пневмонией, сепсисом, которые получают гемодиализ.

### Материал и методы

Обследовано 62 больных. Пациенты находились на лечении в пульмонологическом отделении, отделении нефрологии, отделении реанимации и интенсивной терапии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» в период с 2014 по 2019 г. Возраст больных — от 17 до 77 лет, средний возраст —  $55,8 \pm 5,28$  года ( $\bar{X} \pm m$ ). Среди них было мужчин 35 (56,5%), женщин — 27 (43,5%). Все больные были разделены на шесть групп. 1-ю группу составили пациенты с тяжелой пневмонией ( $n = 23$ ; 37,1%), 2-ю группу — пневмогенным сепсисом ( $n = 12$ ; 19,4%). 3-ю группу составили больные хроническим гломерулонефритом (ХГН), нефропатией, получающие гемодиализ ( $n = 5$ ; 8,0%). 4-ю и 5-ю группы составили пациенты с тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, которые получали гемодиализ ( $n = 7$ ; 11,3% и  $n = 7$ ; 11,3%). Пациентам 6-й группы с пневмогенным сепсисом ( $n = 8$ ; 12,9%) в связи с острым почечным повреждением применяли гемодиализ по неотложным показаниям.

Уровень ПСП определяли количественно на иммунохемилюминесцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония). Результаты измерения представлены в пикограммах на миллилитр (пг/мл). ПСП определяли при посту-

плении. Ведение больных осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами. Диагностика сепсиса и септического шока проводилась согласно критериям Сообщества реанимационной медицины/Европейского общества медицины критических состояний (2016) с дополнениями [4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Для определения статистически значимых различий вычислялся U-критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией и больных тяжелой пневмонией, получающих хронический гемодиализ, представлен в табл. 1.

Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией был ниже, чем у больных тяжелой пневмонией, получающих хронический гемодиализ.

Уровень ПСП у больных пневмогенным сепсисом и больных пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, представлен в табл. 2.

Уровень ПСП у больных пневмогенным сепсисом был ниже, чем у больных пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ.

ПСП у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, ХГН и нефропатией, которым проводили хронический гемодиализ, представлен в табл. 3.

Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией в сравнении с больными пневмогенным сепсисом, которым проводили хронический гемодиализ, не различался. ПСП у больных тяжелой пневмонией, которым проводили хронический гемодиализ, был выше, чем у больных ХГН и нефропатией, получающих хронический гемодиализ. ПСП у больных пневмогенным сепсисом, которым проводили хронический гемодиализ, был выше, чем у больных ХГН и нефропатией, получающих хронический гемодиализ. Данные об уровне ПСП могут свидетельствовать о повышении уровня ПСП у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с больными ХГН и нефропатией, получающими хронический гемодиализ.

Таблица 1

#### ПСП у больных тяжелой пневмонией и тяжелой пневмонией, получающих хронический гемодиализ

Показатель	Больные тяжелой пневмонией ( $n = 23$ )	Больные тяжелой пневмонией, получающие хронический гемодиализ ( $n = 7$ )	$p$
ПСП при поступлении, $\bar{X} \pm m$	$419,5 \pm 56,01$	$6587,9 \pm 2011,09$	0,0001

Таблица 2

#### ПСП у больных пневмогенным сепсисом и пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ

Показатель	Больные пневмогенным сепсисом ( $n = 12$ )	Больные пневмогенным сепсисом, получающие хронический гемодиализ ( $n = 7$ )	$p$
ПСП при поступлении, $\bar{X} \pm m$	$2300,0 \pm 843,71$	$6931,0 \pm 820,46$	0,0035

Таблица 3

**ПСП у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении больными ХГН и нефропатией**

Показатель	Больные тяжелой пневмонией, получающие хронический гемодиализ ( $n = 7$ )	Больные пневмогенным сепсисом, получающие хронический гемодиализ ( $n = 7$ )	Больные ХГН и нефропатией, получающие хронический гемодиализ ( $n = 5$ )	$p$		
	(1)	(2)	(3)	1–2	1–3	2–3
ПСП при поступлении, $\bar{X} \pm m$	6587,9 $\pm$ 2011,09	6931,0 $\pm$ 820,46	1693,0 $\pm$ 248,24	0,609	0,022	0,0057

Уровень ПСП у больных пневмогенным сепсисом, которым проводили хронический гемодиализ, не отличался от уровня ПСП у больных пневмогенным сепсисом, получающих гемодиализ по неотложным показаниям, — 6416,3  $\pm$  1746,81 ( $n = 8$ ,  $p = 0,2715$ ).

### Обсуждение

Нами получены данные о более высоком уровне ПСП у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом. Эти данные могут свидетельствовать о влиянии хронического гемодиализа на уровень ПСП при тяжелой пневмонии и пневмогенном сепсисе.

Данные литературы об изменении уровня ПСП у больных пневмонией, пневмогенном сепсисе при хроническом гемодиализе ограничены.

Известно о повышении уровня ПСП при сепсисе и остром почечном повреждении (ОПП) — 1523 (293–16 764) пг/мл [2].

Y. Nakamura и соавт. [5] изучали ПСП у пациентов без ОПП и с ОПП, без сепсиса и с сепсисом. Авторы определили, что медианное значение ПСП увеличивается при увеличении степени тяжести ОПП в группах септических больных и без сепсиса. Исследователи сделали вывод, что уровень ПСП может использоваться для определения сепсиса у пациентов с менее тяжелыми формами ОПП. Однако при значительном снижении функции почек ПСП может быть ненадежен.

В исследовании G. Takahashi и соавт. [6] определяли пограничный уровень ПСП для диагностики сепсиса при ОПП, который выявляли с помощью различных индикаторов. Определение ПСП полезно для диагностики бактериальной инфекции при ОПП.

В нашем исследовании получены данные, которые свидетельствуют о повышении уровня ПСП у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с пациентами, получающими гемодиализ, но не имеющими инфекционных осложнений (1693,0  $\pm$  248,24 пг/мл,  $n = 5$ ).

В исследовании T. Nagata и соавт. [7] были определены уровни ПСП у больных со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП,

KDIGO, 2012) и у больных, получающих хронический гемодиализ, с анурией (при исключении больных с инфекцией, раком, заболеваниями печени, аутоиммунными нарушениями, применяющих стероиды и иммунодепрессанты). При снижении СКФ и отсутствии инфекции уровни ПСП повышались в зависимости от стадии ХБП, максимально до 251,0 (213–297,5) пг/мл при пятой стадии ХБП. Медианное значение ПСП у пациентов, получающих гемодиализ, составило 1160,0 (1070,0–1400,0) пг/мл. После получения этих результатов у пациентов, получающих гемодиализ, измеряли уровень ПСП перед, сразу после и через 2 дня после гемодиализа. Уровень ПСП уменьшился с 1510 (1280–1670) пг/мл до 753 (542–1210) пг/мл после гемодиализа. Результаты, полученные авторами, позволили предположить, что ПСП фильтруется при гемодиализе.

Повышение ПСП у пациентов, получающих гемодиализ, обусловлено снижением клиренса и увеличением выработки ПСП при развитии инфекции.

### Выводы

1. Уровень пресепсина при тяжелой пневмонии, пневмогенном сепсисе у больных, получающих хронический гемодиализ, составил 6587,9  $\pm$  2011,09 пг/мл и 6931,1  $\pm$  820,46 пг/мл соответственно, что выше, чем у больных хроническим гломерулонефритом, нефропатиями на гемодиализе — 1693,0  $\pm$  248,24 пг/мл.

2. Уровни пресепсина у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, которые получали гемодиализ, не различались.

3. Определение пресепсина позволяет оценивать тяжесть пневмонии и развитие сепсиса у больных, получающих гемодиализ.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2014;3:4–13.
- Вельков В.В. *Использование биомаркера «Пресепсин» для ранней и высокоспецифической диагностики сепсиса. Клинические рекомендации*. М.; 2014. Доступно по: [http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.-kld.-presepsin\\_dek-2014.pdf](http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.-kld.-presepsin_dek-2014.pdf) (Ссылка активна на 05.01.2020).

Оригинальные исследования

3. Saito J., Hashiba E., Kushikata T., Mikami A., Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J. Anesth.* 2016;30(1):174–7. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1.
4. *Интенсивная терапия. Национальное руководство.* Краткое издание / под ред. Б.Р. Гельфанда, И.Б. Заболотских. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. Доступно по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448328.html> (Ссылка активна на 05.01.2020).
5. Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T., Kawano Y., Yuge R., Ichiki R., Murai A. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC. Anesthesiology.* 2014;14:88. DOI: 10.1186/1471-2253-14-88
6. Takahashi G., Shibata S., Fukui Y., Okamura Y., Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagnostic Microbiol. Infect. Dis.* 2016;86(2):205–10. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015
7. Nagata T., Yasuda Y., Ando M., Abe T., Katsuno T., Kato S., Tsuboi N., Matsuo S., Maruyama S. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One.* 2015;10(6). DOI:10.1371/journal.pone.0129159
2. Vel'kov V.V. *Ispol'zovanie biomarkera «Presepsin» dlya rannei i vysokospetsifi-cheskoj diagnostiki sepsisa.* Klinicheskie rekomendatsii. M.; 2014. (in Russian). Available at: [http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.-kld.-presepsin\\_-dek-2014.pdf](http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.-kld.-presepsin_-dek-2014.pdf) Accessed January 05, 2020.
3. Saito J., Hashiba E., Kushikata T., Mikami A., Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J. Anesth.* 2016;30(1):174–7. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1.
4. *Intensivnaya terapiya. Natsional'noe rukovodstvo.* Kratkoe izdanie / pod red. B.R. Gel'fanda, I.B. Zabolotskikh. 2-e izd., pererab. i dop. M. : GEOTAR-Media, 2019. (in Russian). Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448328.html> Accessed January 05, 2020.
5. Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T., Kawano Y., Yuge R., Ichiki R., Murai A.. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC. Anesthesiology.* 2014;14:88. DOI: 10.1186/1471-2253-14-88
6. Takahashi G., Shibata S., Fukui Y., Okamura Y., Inoue Y.. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2016;86(2):205–10. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015.
7. Nagata T., Yasuda Y., Ando M., Abe T., Katsuno T., Kato S., Tsuboi N., Matsuo S., Maruyama S. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One.* 2015;10(6):DOI:10.1371/journal.pone.0129159.

REFERENCES

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Борисов И.А., Далинин В.В., Серговецев А.А., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б.

**БЕСШОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОТЕЗЫ В ХИРУРГИИ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА**

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

Протезирование аортального клапана уже многие годы является признанным «золотым стандартом» в лечении аортального порока. В то же время все большая доля больных требуют сочетанных хирургических вмешательств в дополнение к протезированию аортального клапана. В настоящее время оперативная летальность при изолированном аортальном стенозе варьирует в пределах 3–8% у пациентов низкого риска моложе 70 лет и между 5 и 11% у «возрастных пациентов», достигая 15% в случаях сочетанных вмешательств на сердце. Применение бесшовных клапанов для открытой имплантации требует тщательного анализа ближайших и отдаленных результатов их использования и сравнения с результатами стандартных методов протезирования. **Материал и методы.** Разработанный дизайн исследования представляет собой сравнительное проспективно-ретроспективное исследование по оценке вмешательств с использованием разных видов биологических протезов при поражении аортального клапана в сочетании с сопутствующей кардиальной патологией и без таковой. В исследование были включены пациенты старше 65 лет с аортальным стенозом, которым было выполнено протезирование аортального клапана. Пациенты были разделены на две группы. Сравнение проводилось по следующим показателям: интраоперационные показатели, количество и характер послеоперационных осложнений, выживаемость, свобода от ишемических событий и от ретротезирования, динамика трансортального градиента, гемодинамические характеристики за весь срок наблюдения (5 лет). **Результаты.** В результате в группе пациентов с имплантированным бесшовным клапаном отмечалось меньшее количество п/о осложнений, быстрее восстановление, достоверно более низкие показатели смертности, более высокая свобода от клапан-связанных осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. **Выводы.** Применение бесшовных протезов вполне оправдано для протезирования аортального клапана и более безопасно по сравнению со стандартными вышиваемыми при отсутствии противопоказаний. Хирургическое лечение пациентов с аортальным стенозом с применением бесшовных клапанов привело к значительному клиническому улучшению у большинства из них как в функциональном классе, так и в пороге толерантности к физической нагрузке, а уровень характерных осложнений оказался достоверно ниже. Простота и воспроизводимость самой процедуры, быстрый процесс обучения, безусловно, могут способствовать более широкому и активному внедрению данной технологии в клиническую практику.

Ключевые слова: протезирование аортального клапана; бесшовный биологический протез; Perceval S.

**Для цитирования:** Борисов И.А., Далинин В.В., Серговецев А.А., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б. Бесшовные биологические протезы в хирургии аортального стеноза. *Клиническая медицина*. 2020;98(6):440–448.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-440-448>

**Для корреспонденции:** Далинин Вадим Вадимович — канд. мед. наук, зав. отделением кардиохирургии центра сердечно-сосудистой хирургии; e-mail: [vdalinin@mail.ru](mailto:vdalinin@mail.ru)

**Borisov I.A., Dalinin V.V., Simonenko V.B., Sergovencev A.A., Kraynuikov P.E.****SUTURELESS BIOPROTHESIS IN AORTIC VALVE SURGERY**

Central Military Clinical Hospital MO RF named after Mandryka P.V., 107014, Moscow, Russia

**Objective:** aortic valve replacement is a «gold standard» in the surgical treatment of aortic stenosis. At the same time, an increasing number of patients require combined surgical interventions in addition to aortic valve replacement. Currently, surgical mortality in isolated aortic stenosis varies between 3–8% in low-risk patients under 70 years old and around 5–11% in elderly patients, rising up to 15% in cases of combined heart surgery. The use of sutureless valves for open implantation requires careful analysis of the immediate and long-term results of their implantation and comparison to the results of standard methods of treatment. **Material and methods.** The study was designed as a prospective-retrospective study for evaluation of results of different types of biological prostheses use in case of isolated aortic valve stenosis and together with concomitant cardiac pathology. The study included patients over 65 years old with aortic stenosis, who underwent aortic valve replacement. The patients were divided into two groups. The comparison was carried out by the following criteria: intraoperative data, the number and nature of postoperative complications, survival, freedom from ischemic events and from reoperation, dynamics of transaortic gradient, hemodynamic characteristics for the entire evaluation period (5 years). **Results.** In the group of patients with implanted sutureless valves, there was a smaller number of postoperative complications, faster recovery, significantly lower mortality rates, higher freedom from valve-related complications in postoperative period.

**Conclusions.** The use of sutureless prostheses is justified for the aortic valve replacement and is safer compared to standard valves, in the absence of contraindications. Surgical treatment of patients with aortic stenosis with the use of sutureless valves led to significant clinical improvement in most of them, both in the functional class and in the threshold of tolerance to physical activity. The level of typical valve replacement complications was significantly lower. Simplicity and reproducibility of the procedure, fast learning process can certainly contribute to wider and more active implementation of this technology in clinical practice.

**Keywords:** aortic valve replacement; sutureless heart valve prosthesis; perceval S.

**For citation:** Borisov I.A., Dalinin V.V., Simonenko V.B., Sergovencev A.A., Kraynuikov P.E. Sutureless bioprosthesis in aortic valve surgery. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):440–448. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-440-448>

**For correspondence:** Vadim V. Dalinin — MD, PhD, head of cardiac surgery department, Center for cardiovascular surgery; e-mail: [vdalinin@mail.ru](mailto:vdalinin@mail.ru)

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

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

**Information about authors**

Borisov I.A., <https://orcid.org/0000-0001-9671-6852>

Dalinin V.V., <https://orcid.org/0000-0002-4552-3513>

Received 02.05.20

С появлением и дальнейшим совершенствованием механических и биологических протезов клапанов их замена вошла в рутинную практику хирургического лечения пациентов с аортальным стенозом [1] и уже многие годы является признанным «золотым стандартом» в лечении данной патологии. При этом все большая доля больных требуют сочетанных хирургических вмешательств в дополнение к протезированию аортального клапана (АК) [2]. В настоящее время оперативная летальность при изолированном аортальном стенозе варьирует в пределах 3–8% у пациентов низкого риска моложе 70 лет и между 5 и 11% у «возрастных пациентов», достигая 15% при сочетанных вмешательствах на сердце [3, 4].

Общепризнано, что у пациентов старше 65 лет следует использовать биологические клапаны [5]. Выбор типа протеза клапана у таких пациентов (стандартный, бесшовный, транскатетерная имплантация аортального клапана — ТИАК) определяется состоянием аорты, необходимостью выполнения сопутствующих вмешательств на сердце и тяжестью общего состояния.

Транскатетерная имплантация аортального клапана продемонстрировала хорошие результаты у пациентов высокого риска как при трансфеморальном, так и при антеградном трансапикальном доступе [6–8]. Доложенная 30-дневная летальность варьирует между 5 и 15% и является приемлемой, когда сравнивается с риском, рассчитанным по EuroSCORE (20–35%) и STS Score, хотя EuroSCORE несколько переоценивает операционный риск [9]. Основной проблемой данного метода остаются параклапанные фистулы, которые наблюдаются достаточно часто и признаны влияющими на отдаленную выживаемость. Также ТИАК присущи такие специфические осложнения, как материальная эмболия и нарушения проводимости [10, 11].

Параллельно с развитием транскатетерных методов в клиническую практику стали внедряться и приобретают все большую популярность бесшовные протезы, предназначенные для открытой имплантации. Они позволяют избегать известных осложнений, присущих транскатетерным методам и в то же время расширяют возможности для выполнения сочетанных вмешательств, а также клинических ситуаций, при которых ТИАК невыполнима или противопоказана. И, по последним данным, обеспечивают достоверно более высокую выживаемость [10].

Таким образом, вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что бесшовные клапаны для открытой имплантации должны занять свое достойное место в ряду устройств, применяемых для коррекции аор-

тального порока у пациентов пожилого и старческого возраста, а произойти это может только после тщательного анализа ближайших и отдаленных результатов их использования и сравнения с результатами стандартных методов протезирования.

## Материал и методы

Исследование представлено как проспективно-ретроспективный анализ вмешательств с использованием разных видов биологических протезов при поражении аортального клапана в сочетании с сопутствующей кардиальной патологией и без таковой.

В группу 1 вошли пациенты старше 65 лет с аортальным стенозом ( $n = 50$ ), которым было выполнено протезирование аортального клапана с использованием бесшовного биологического протеза аортального клапана. Эти пациенты оценивались проспективно.

Предварительно были проанализированы 150 пациентов, прошедших оперативное лечение по поводу аортального порока различной этиологии. Из этой группы были отобраны пациенты старше 65 лет с аортальным стенозом, которым было выполнено протезирование аортального клапана с применением вшиваемого каркасного биологического протеза. Из них была сформирована группа сравнения — группа 2 ( $n = 50$ ).

В обе группы включались пациенты и с сопутствующей кардиальной патологией, требующей хирургической коррекции. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

С 2013 по 2019 г. 50 пациентам 1-й группы был имплантирован бесшовный протез аортального клапана Perceval S. Имплантация выполнялась в соответствии с требованиями и рекомендациями производителя к подбору пациентов. Перед имплантацией хирурги проходили теоретический курс обучения и практические занятия по установке протезов на свиных сердцах.

Также были проанализированы данные 50 пациентов 2-й группы старше 65 лет с аортальным стенозом, которым были имплантированы вшиваемые каркасные биологические протезы аортального клапана: свиные биологические протезы Hancock (Medtronic) и перикардальные протезы Mitroflow (Sorin Group) и Trifecta (St. Jude Medical).

При наличии сопутствующей кардиальной патологии пациентам обеих групп выполнялись аортокоронарное шунтирование, резекция аневризмы левого желудочка, пластика митрального клапана.

Пациентам, которым технически было невозможно имплантировать биопротезы Perceval S, устанавливались вшиваемые биологические клапаны. Для опреде-

ления показаний к применению бесшовного биопротеза использовали разработанные нами критерии [12].

Средний возраст пациентов обеих групп составил  $72,9 \pm 7,9$  года. Показанием к выполнению протезированию АК явились дегенеративные атеросклеротические изменения аортального клапана с формированием выраженного или критического стеноза. Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Так как целью исследования было оценить безопасность и эффективность использования биологического протеза Perceval S и проанализировать опыт применения данного клапана у пациентов с аортальным стенозом старше 65 лет были сформированы следующие конечные точки исследования.

Первичной конечной точкой исследования была оценка эффективности и безопасности биологического клапана Perceval S с точки зрения послеоперационных осложнений, гемодинамических характеристик и смертности в первые 30 дней после имплантации.

Вторичными конечными точками исследования считали гемодинамические характеристики, клинический статус пациентов и смертность за все время наблюдения после имплантации биологического клапана Perceval S. По всем указанным параметрам сравнивали пациентов, у которых использовались вшиваемые и бесшовные биологические протезы аортального кла-

пана. Все пациенты из исследуемых групп были оперированы с применением стандартной срединной стернотомии, в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии с пережатием аорты. Помимо изолированного протезирования аортального клапана (ПАК), также выполняли вмешательства на коронарных артериях, митральном клапане, левом желудочке и по поводу фибрилляции предсердий (табл. 2).

### Методы статистической обработки

Все демографические и клинические характеристики, а также операционные данные пациентов сведены в форме таблиц в формате \*.xls и обобщены с помощью описательной статистики. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10 (Eureca, Borland, США). Сформированные группы были проверены на нормальность распределения показателей. При нормальном распределении определяли среднее значение и его стандартное отклонение. При распределении, отличающемся от нормального, использовали методы непараметрической статистики, с вычислением медианы и межквартильных интервалов. Количественные переменные представлены в виде средних величин со стандартным отклонением и сравнивались с помощью *t*-теста. Категорийные переменные указаны в процентах. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью те-

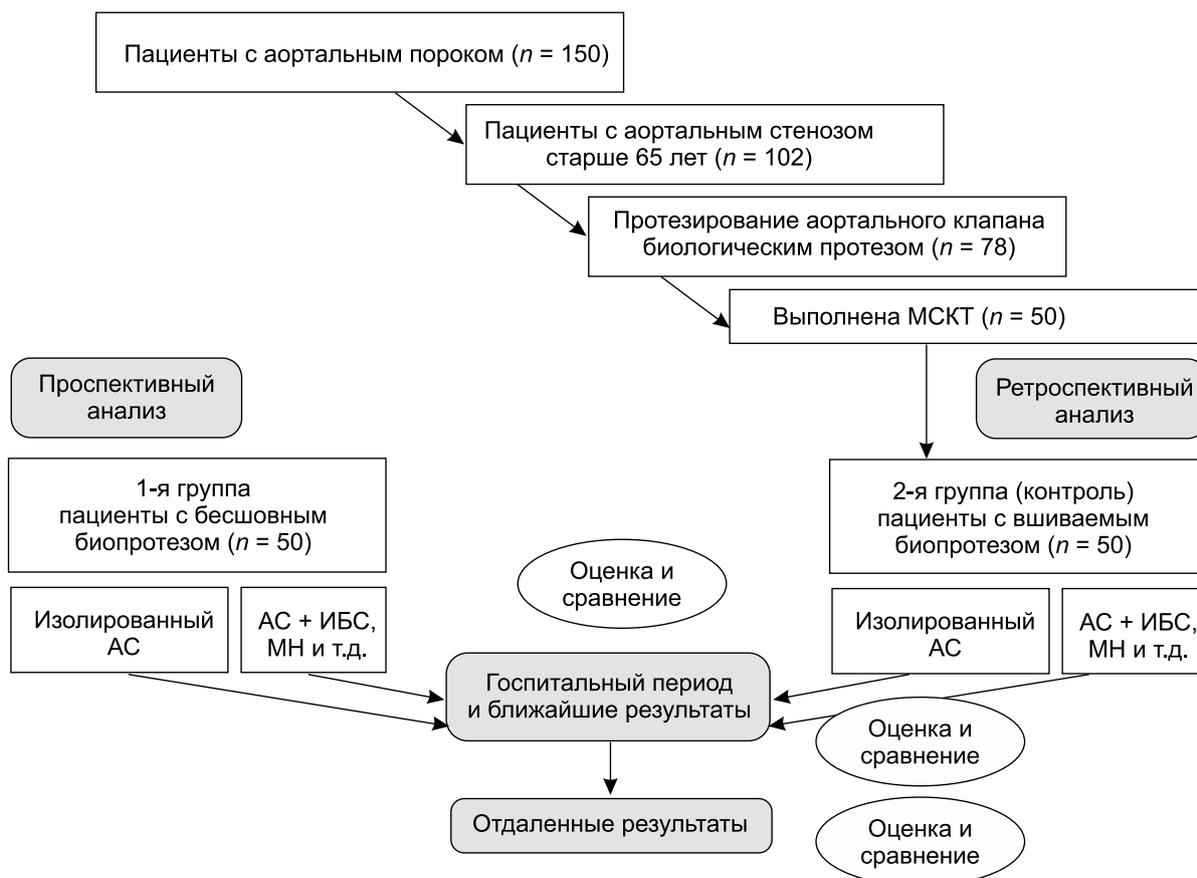


Рис. 1. Дизайн исследования:

АС — аортальный стеноз; ИБС — ишемическая болезнь сердца; МН — митральная недостаточность

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов обеих групп**

Клиническая характеристика	1-я группа (Perceval S), n = 50	2-я группа (вшиваемые), n = 50
Возраст, годы ( <i>m ± SD</i> )	75 ± 5,2	72 ± 4,07
Пол м/ж, абс.	31/19	29/21
Ожирение, %	4	2
ИБС, %	50	40
ППТ, м <sup>2</sup> ( <i>m ± SD</i> )	1,9 ± 0,18	1,87 ± 0,12
ХОБЛ, %	4	2
Сахарный диабет 2-го типа, %	6	2
Дооперационное ОНМК, %	2	0
Мультифокальный атеросклероз, %	4	0
F-индекс, %	4–94 3–4 2–2	4–90 3–4 2–6
Риск летального исхода по STS-score, % ( <i>m ± SD</i> )	8,7 ± 1,2	8,1 ± 0,8
Операционный риск по EuroSCORE II, % ( <i>m ± SD</i> )	6,9 ± 2,7	6,7 ± 2,3
NYHA III–IV, %	10	14
Средняя ФВ ЛЖ, % ( <i>m ± SD</i> )	60,1 ± 7,1	62,1 ± 5,3
Ср. иЭПО, см <sup>2</sup> /кг ( <i>m ± SD</i> )	0,72 ± 0,23	0,7 ± 0,19
Масса ЛЖ, г ( <i>m ± SD</i> )	255 ± 77,6	248,5 ± 65,6
Дооперационный средний трансортальный градиент, мм рт. ст. ( <i>m ± SD</i> )	41,1 ± 8,2	42,6 ± 7,0
Дооперационный пиковый трансортальный градиент, мм рт. ст. ( <i>m ± SD</i> )	67,9 ± 11,5	66,3 ± 11,9
Диаметр ф/кольца АК, мм ( <i>m ± SD</i> )	22,8 ± 0,5	23,1 ± 0,8
Дооперационная аортальная регургитация > 2+, n	1	3

Примечание. ППТ — площадь поверхности тела; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; иЭПО — индекс эффективной площади открытия.

ста Фишера и критерия  $\chi^2$ -квадрат. Для корректного отображения полученных данных с целью избежать ложных и необоснованных интерпретаций, возможных при получении одинаковых результатов статистического анализа, использовалось графическое отображение распределения совокупностей, наиболее адекватно отражающих суть исследуемых процессов (метод «квартета Энскомба»). Кривые выживаемости построены с использованием модели пропорционального риска по методу Каплана–Мейера на основе всех имеющихся исходных данных в течение всего периода наблюдения, в том числе и по достижении «конечных точек» исследования. Различия в частоте наступления событий в группах оценивались с помощью логарифмического рангового критерия. Линейные показатели осложнений рассчитывали как отношение количества событий к количеству пациенто-лет. Обобщенные гемодинамические данные выражены как средние значения со стандартным отклонением. Также использовались дисперсионный анализ, логистическая регрессия. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

Во всех случаях операций в группе бесшовных протезов аортального клапана (БПАК) протезы были адекватно имплантированы под контролем зрения,

что подтверждено интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ). 16 пациентам выполнено также аортокоронарное шунтирование (АКШ). 1 пациенту дополнительно проведена радиочастотная абляция (РЧА) устьев легочных вен. В одном случае протезирование аортального клапана сочеталось с пластикой левого желудочка (ЛЖ) по поводу постинфарктной аневризмы левого желудочка (ПАЛЖ) и АКШ, в одном случае — с пластикой митрального клапана опорным кольцом и аортокоронарным шунти-

Таблица 2

**Виды вмешательств в группах**

Операция	БПАК	ВПАК
ПАК (изолированно), n	20	24
ПАК + АКШ, n	25	20
ПАК + РЧА ФП, n	2	1
ПАК + ПАЛЖ + АКШ, n	1	-
ПАК + ПлМК + АКШ, n	2	5
Всего	50	50

Примечание. ПАК — протезирование аортального клапана; АКШ — аортокоронарное шунтирование; РЧА — радиочастотная абляция; ПАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка; ПлМК — пластика митрального клапана.

Таблица 3

## Операционные данные групп

Группа	Изолированное ПАК		ПАК +	
	время пережатия аорты ( $m \pm SD$ ), мин	время ИК ( $m \pm SD$ ), мин	время пережатия аорты ( $m \pm SD$ ), мин	время ИК ( $m \pm SD$ ), мин
1-я	33,0 ± 11	55,3 ± 19,8	62,2 ± 19,5	90,6 ± 24,0
2-я	65,4 ± 10,9	91 ± 10,5	110 ± 6,7	147 ± 10,2

Таблица 4

## Сравнение операционных данных имплантации БПАК по литературе и оригинального исследования

Автор (год)	Годы наблюдения	Количество пациентов	Изолированное ПАК		ПАК + сочетанное вмешательство	
			время пережатия аорты (ср., SD), мин	время ИК (ср., SD), мин	время пережатия аорты (ср., SD), мин	время ИК (ср., SD), мин
Shrestha <i>et al.</i> (2016) [8]	2007–2012	730	30,8 (10,8)	50,8 (19)	51,5 (23,6)	79,5 (33)
Laborde <i>et al.</i> (2015) [8]	2010–2013	658	32,4 (10,9)	53,4 (20)	52,9 (23,3)	79,1 (29)
ЦВКГ (2019)	2013–2019	50	33,0 (11)	55,3 (19,8)	62,2 (19,5)	9,6 (24,0)

рованием. Интраоперационные данные по группам исследования представлены в табл. 3.

На рис. 2 показана разница по времени пережатия аорты и искусственного кровообращения (ИК) между группами, которая к тому же является статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Это актуально для пациентов пожилого и старческого возраста, особенно в случаях сочетанных с ПАК операций на сердце.

В табл. 4 интраоперационные данные по группе БПАК представлены в сравнении с аналогичными результатами крупных многоцентровых исследований.

Время пережатия аорты и время ИК было достоверно ниже в группе БПАК (1-я группа). В сравнении с аналогичными показателями в крупных многоцентровых исследованиях нам удалось добиться почти тех

же временных показателей. Имеющаяся недостоверная разница может быть объяснена различным количеством пациентов в упомянутых исследованиях, а отсюда — различным опытом.

Разница в количестве пациентов между оригинальным и упомянутыми исследованиями составляет десятки раз, а показатели разнятся несущественно. Это говорит о том, что процедура имплантации БПАК легко воспроизводима, особенно учитывая, что первые имплантации выполняются под руководством проктора.

Меньшее время ИК и пережатия аорты (Ао) достигались в основном за счет уменьшения времени, затраченного на имплантацию (рис. 3).

## Результаты

В ближайшем послеоперационном периоде фиксировали следующие виды осложнений (табл. 5).

Одна больная умерла в первые сутки после операции. У пациентки помимо критического стеноза АК имелись устьевая окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) и субокклюзия ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Предположительно переоперационно у пациентки развился фатальный инфаркт миокарда.

Летальные исходы отмечены только во 2-й группе — у 3 (6%) пациентов. Как следует из рис. 4, фактическая летальность оказалась ниже (а в 1-й группе — значимо ниже) прогнозируемой с использованием как STS-score, так и EuroSCORE II.

В ближайшем послеоперационном периоде количество послеоперационных и клапан-ассоциированных осложнений в 1-й группе было значимо ниже, что не могло не отразиться на более быстром восстановлении пациентов пожилого возраста после перенесенной операции. На госпитальном этапе летальных исходов в этой группе не было. Также не выявлено дислокации протеза, тромбоэмболических явлений, параклапанных фистул и дисфункции протеза клапана.

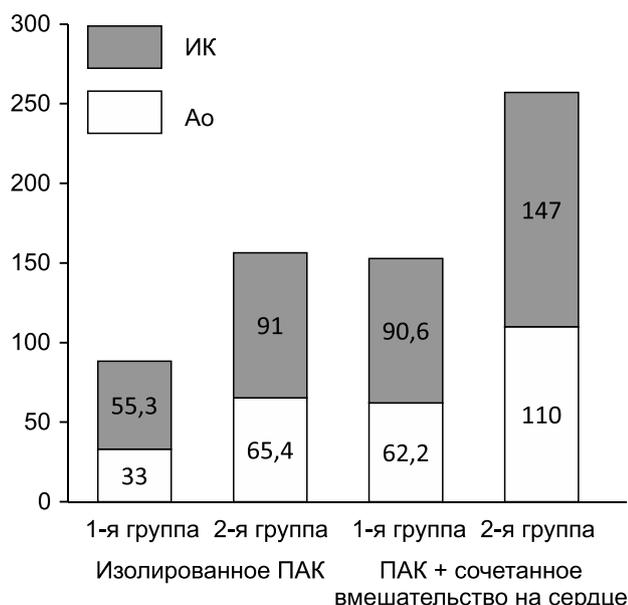


Рис. 2. Сравнение времени пережатия аорты (мин) и ИК (мин) в группах по типам вмешательства

Оригинальные исследования

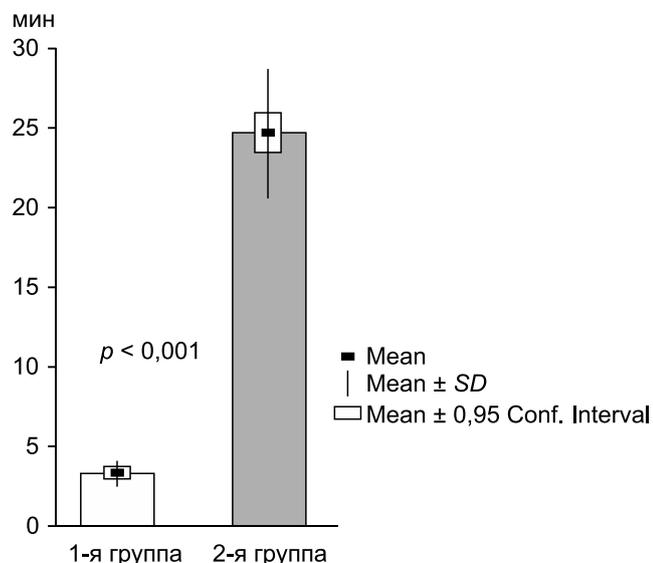


Рис. 3. Общее среднее время имплантации вшиваемых протезов аортального клапана (ВПАК) (1) и БПАК (2) без учета времени, затраченного на иссечение клапана

Максимальный срок наблюдения после имплантации БПАК к настоящему времени составляет 5 лет. По протоколу исследования больных с БПАК оценивали через 3, 6, 12 мес. и затем ежегодно в течение всего срока наблюдения. Из 50 пациентов 1-й группы были оценены 42 пациента. Среднее время наблюдения составило 4,1 года. Пациенты были проанализированы по выживаемости, гемодинамическим характеристикам протеза, свободе от параклапанных фистул и реротезирования. Произведено сравнение по перечисленным показателям с пациентами 2-й группы, которым были имплантированы вшиваемые биологические протезы аортального клапана. Гемодинамические показатели до и после оперативного вмешательства, а также за время наблюдения представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, гемодинамические характеристики пациентов после имплантации бесшовных протезов АК (1-я группа) превосходят таковые при исполь-

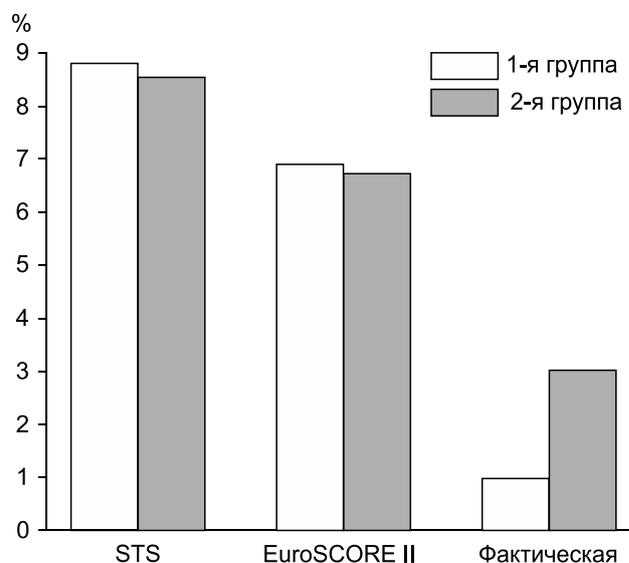


Рис. 4. Сравнение прогнозируемой и фактической госпитальной летальности

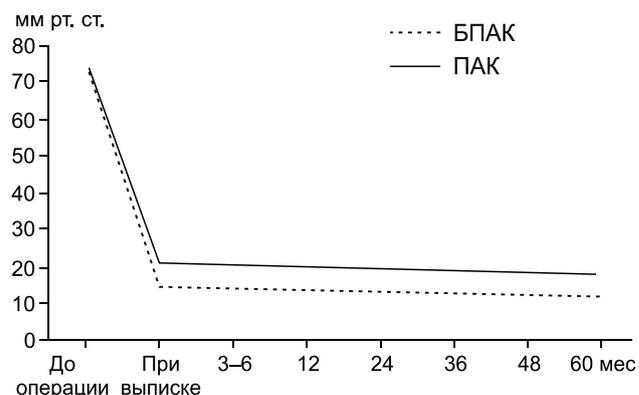


Рис. 5. Динамика максимального трансортального градиента в обеих группах исследования

зовании каркасных биологических протезов (2-я группа), хотя разница и не достигла уровня статистической значимости.

Таблица 5

Основные послеоперационные осложнения

Послеоперационные осложнения	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
AV-блокада, временная ЭКС, ср% ( <i>n</i> )	0	30 (15)	< 0,001
Нарушения ритма (ФП), ср% ( <i>n</i> )	10 (5)	60 (30)	< 0,001
Эмболические явления, ср% ( <i>n</i> )	0	10 (5)	0,022
Перикардит, ср% ( <i>n</i> )	10 (5)	60 (30)	< 0,001
ПКФ, ср% ( <i>n</i> )	0	6 (3)	0,080
ОПН, ср% ( <i>n</i> )	0	6 (3)	0,080
ОНМК, ср% ( <i>n</i> )	0	6 (3)	0,080
Постоянный ЭКС, ср% ( <i>n</i> )	0	6 (3)	0,080
Трансфузия крови (дозы), ср% ( <i>n</i> )	0	2 (1)	0,32
Кровотечение, ср% ( <i>n</i> )	0	6 (3)	0,080
Операционная летальность, ср% ( <i>n</i> )	0	6 (3)	0,080
Госпитальная летальность, ср% ( <i>n</i> )	2 (1)	6 (3)	0,31

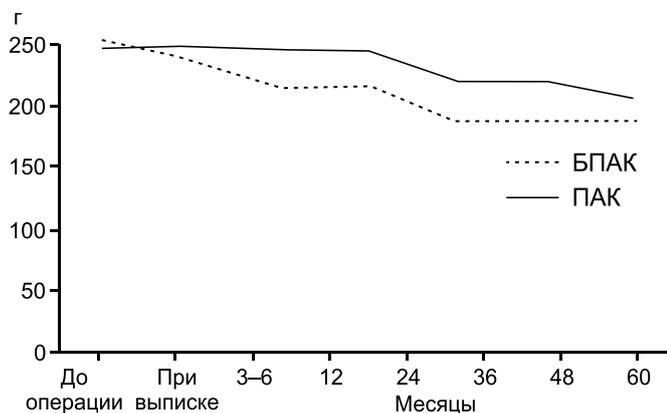


Рис. 6. Динамика регресса массы миокарда ЛЖ после устранения аортального стеноза в обеих группах исследования

Так, максимальный трансортальный градиент (средней показатель в 1-й группе для всех размеров клапанов) изменился с 72,0 мм рт. ст. до операции до 15,1 мм рт. ст. в послеоперационном периоде. В отдаленные сроки после операции показатель продолжает опускаться, достигая к 4-му году наблюдения значения 12,1 мм рт. ст.

Во 2-й группе максимальный трансортальный градиент с предоперационного 74,0 мм рт. ст. снизился до 20,5 мм рт. ст. и к 4-му году наблюдения достигал значения 17,9 мм рт. ст. При этом следует учитывать, что в группе 2 были как перикардиальные, так и свиные биологические клапаны (рис. 5).

Динамика более быстрого регресса гипертрофии ЛЖ в группе БПАК (рис. 6) свидетельствует о менее выраженной «травме» сердца в целом (достоверно ниже время ИК и пережатия аорты, бесшовность).

По функциональной классификации NYHA уже в первый год после операции улучшение было отмечено у 97% пациентов 1-й группы (до операции NYHA IV–III, после операции NYHA II–I), у 3% пациентов отмечено лишь незначительное улучшение, что было

связано с прогрессированием сопутствующей некардиальной патологии. Во 2-й группе соотношение выглядело следующим образом: значительное улучшение было отмечено у 85% пациентов (до операции NYHA IV–III, после операции NYHA II–I), а у 15% пациентов улучшение не отмечено.

В группе пациентов с вшиваемыми протезами АК (2-я группа) в одном случае в отдаленном периоде потребовалось выполнить репротезирование АК — причиной послужили дегенеративные явления на биопротезе АК. В группе пациентов с имплантированными БПАК за все время наблюдения необходимости в репротезировании не возникло.

В результате свобода от повторных вмешательств на АК составила 100% в 1-й группе и 98% — во 2-й группе (рис. 7).

В группе пациентов с вшиваемыми протезами АК (2-я группа) за время наблюдения осложнения ишемического генеза со стороны головного мозга выявлены у 2 пациентов при нормальных цифрах МНО в первые 6 мес. после операции и у 4 пациентов в первые 2 года после отмены варфарина. У одного пациента отмечались эмболические явления со стороны почек через 2 года после операции.

В группе пациентов с имплантированными бесшовными ПАК (1-я группа) за все время наблюдения не было выявлено осложнений эмболического генеза как со стороны головного мозга, так и других органов. В результате свобода от ишемических событий составила 100% в группе 1 и 86% — во 2-й группе (рис. 8).

В группе пациентов с вшиваемыми протезами АК (2-я группа) в процессе наблюдения выявлены параклапанные фистулы с уровнем регургитации до 2-й степени, развившиеся на 3-м, 6-м и 24-м месяце наблюдения (3 пациента). Все эти пациенты отмечали длительные эпизоды необоснованного подъема температуры тела, хронологически совпадающие с появлением параклапанной фистулы (ПКФ). Все паракла-

Таблица 6

Гемодинамические показатели (ЭхоКГ) пациентов группы 1 (БПАК) и группы 2 (ВПАК)

Показатели	Вид протеза	До операции	При выписке	3–6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.	48 мес.	64 мес.
ФВ ЛЖ, ср.%, SD	БПАК	60,1 (7,1)	58,4 (11,2)	60,7 (9,9)	61,4 (9,9)	63,0 (8,5)	64,0 (8,5)	64,0 (6,5)	64,0 (6,5)
	ВПАК	62,1 (5,3)	57,2 (11,2)	59,5 (6,9)	61,4 (9,9)	63,0 (8,5)	64,0 (8,5)	64,0 (6,5)	64,0 (6,5)
Град. ср. (мм рт. ст.), SD	БПАК	41,1 (8,2)	8,9 (4,4)	8,5 (4,3)	8,2 (4,7)	7,9 (3,9)	8,0 (3,0)	7,8 (2,9)	7,8 (2,9)
	ВПАК	42,6 (7,0)	15,1 (6,4)	14,1 (6,4)	14,1 (6,4)	13,1 (6,4)	12,1 (6,4)	12,1 (6,4)	12,1 (6,4)
Град. пик. (мм рт. ст.), SD	БПАК	67,9 (11,5)	15,1 (6,4)	14,1 (6,4)	14,1 (6,3)	13,1 (6,1)	12,1 (6,8)	12,1 (6,1)	12,1 (6,1)
	ВПАК	66,3 (11,9)	20,5 (3,2)	20,1 (2,2)	19,5 (2,4)	18,5 (2,9)	18,5 (3,1)	17,9 (3,2)	17,9 (3,2)
иЭПО, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup> , SD	БПАК	0,72 (0,23)	1,52 (0,39)	1,51 (0,37)	1,55 (0,37)	1,70 (0,46)	1,70 (0,46)	1,70 (0,46)	1,70 (0,46)
	ВПАК	0,7 (0,19)	1,32 (0,39)	1,31 (0,37)	1,35 (0,37)	1,50 (0,46)	1,50 (0,46)	1,50 (0,46)	1,50 (0,46)
Масса ЛЖ (г), SD	БПАК	255 (78)	238,6 (74,3)	216,2 (66,5)	216,6 (70,6)	188,6 (66,1)	188,6 (66,1)	188,6 (66,1)	188,6 (66,1)
	ВПАК	248,5 (65)	247,6 (70,3)	245,8 (60,3)	244,3 (58,3)	220,4 (65,3)	219,3 (63,3)	205,6 (69,5)	205,6 (69,5)

Примечание. ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; иЭПО — индексированная эффективная площадь отверстия клапана.

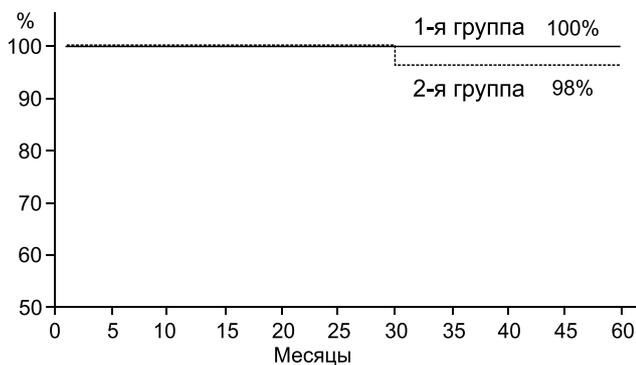


Рис. 7. Свобода от повторных вмешательств на АК в группах

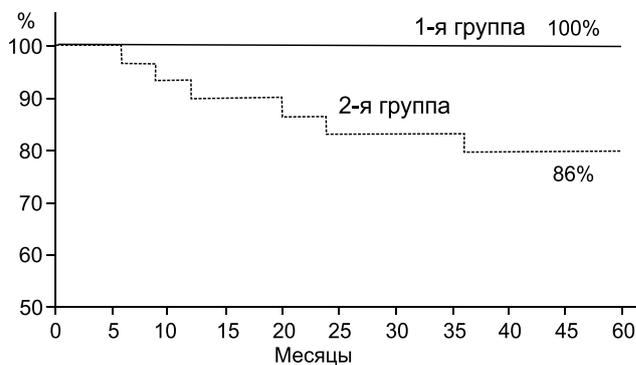


Рис. 8. Свобода от ишемических событий в группах

панные фистулы были выявлены в области правого коронарного синуса.

В группе пациентов с имплантированными бесшовными ПАК (1-я группа) был выявлен один случай ПКФ с уровнем регургитации до 1-й степени. У данной пациентки на операции отмечался выраженный кальциноз сворков АК с переходом на фиброзное кольцо. При декальцинации не удалось сформировать ровную округлую площадку для фиксации манжеты протеза, что привело в результате к неплотному облеганию манжетой протеза ригидного кальцинированного фиброзного кольца и в итоге — к формированию ПКФ (с минимальной степенью регургитации и без прогрессирования в динамике). В результате, свобода от параклапанных фистул составила 98% в 1-й группе и 94% во 2-й (рис. 9).

Выживаемость за 5 лет наблюдения составила в группе пациентов с имплантированными БПАК 98% (умер 1 пациент) и 86% (умерли 7 пациентов) в группе с вшиваемыми протезами АК (рис. 10). Лишь у одного пациента во 2-й группе летальный исход был обусловлен проблемами, связанными с протезом клапана (клапан-ассоциированная смерть): развился протезный эндокардит АК с тяжелыми гемодинамическими расстройствами, приведшими к летальному исходу. У остальных пациентов причины смерти были связаны с сопутствующей некардиальной патологией (онкологические заболевания).

### Заключение

Применение бесшовных протезов вполне оправданно для протезирования АК и более безопасно по сравнению со стандартными вшиваемыми при отсутствии противопоказаний. Хирургическое лечение пациентов с аортальным стенозом с применением БПАК привело к значительному клиническому улучшению у большинства из них, что проявилось в изменении как функционального класса, так и порога толерантности к физической нагрузке, а уровень характерных осложнений оказался достоверно ниже.

Можно с достаточной долей уверенности заключить, что настоящее исследование способно развеять распространенные опасения, бытующие в кардиохирургическом сообществе в отношении бесшовных протезов АК, как то образование ПКФ и дислокация протеза в аорте и т.д.

Простота и воспроизводимость самой процедуры, быстрый процесс обучения, безусловно, могут способствовать более широкому и активному внедрению данной технологии в клиническую практику.

Бесшовные клапаны позволяют выполнить ПАК с достоверно более коротким временем ИК и пережатия аорты, используя различные доступы и при различной сопутствующей патологии у пациентов высокого риска [13]. Имеющиеся клинические данные позволяют считать, что данная технология имеет в некоторых исследованиях те же, а в других — меньшие показатели

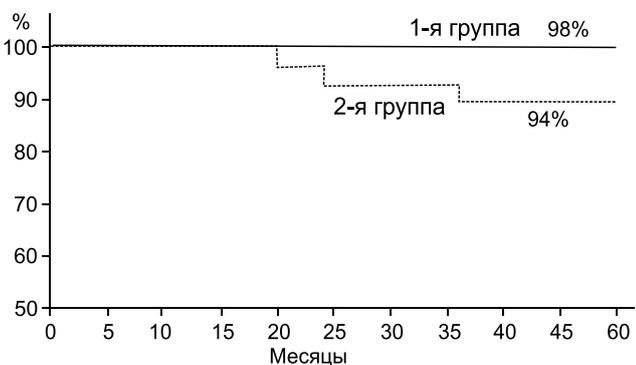


Рис. 9. Свобода от параклапанных фистул в группах

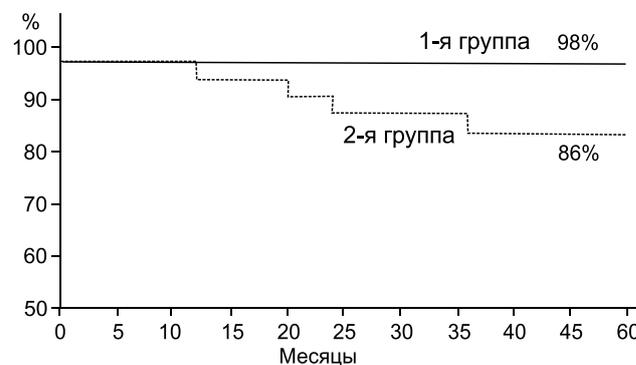


Рис. 10. Выживаемость в группах в отдаленном периоде

смертности и осложнений, чем при стандартном ПАК, но с лучшим гемодинамическим результатом. По результатам этих исследований бесшовные клапаны могут вытеснить вшиваемые биопротезы при стандартном ПАК при аортальном стенозе у пациентов пожилого и старческого возраста, а особенно — при наличии сопутствующих вмешательств на сердце (АКШ, ПЛМК и т.д.). Для пациентов с крайне высоким риском существуют бесшовные клапаны для закрытой имплантации (интервенционной), не требующие ИК. Тем не менее попытки расширить показания для ТИАК в сторону уменьшения возраста пациентов и использования у пациентов среднего и низкого операционного риска являются преждевременными [14].

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chaikof E.L. The development of prosthetic heart valves — Lessons in form and function. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(14):1368–1371.
2. Крайнюков П.Е., Далинин В.В., Борисов И.А., Афонасков О.В. Первый опыт применения бесшовного протеза аортального клапана Perceval S. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337:28–34. [Krauniukov P.E., Dalinin V.V., Borisov I.A., Afonaskov O.V. First experience of using a seamless aortic valve prosthesis Perceval S. *Military medical journal*. 2016;337:28–34. (in Russian)]
3. Hemmann K., Sirotnina M., Rosa S. De, Ehrlich J.R., Fox H., Weber J., Moritz A., Zeiher A.M., Hofmann I., Schächinger V., Doss M., Sievert H., Fichtlscherer S., Lehmann R. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013;17(2):359–364.
4. Jung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W., Tornos P., Vanoverschelde J.L., Vermeer F., Boersma E., Ravaut P., Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2003;24(13):1231–1243.
5. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., Aboyans V. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–2791.
6. Thoma M., Schymik G., Walther T., Himbert D., Lefèvre T., Treede H., Eggebrecht H., Rubino P., Michev I., Lange R., Anderson W., Wendler O. Thirty-Day results of the SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN Valve. *Circulation*. 2010;122:62–9.
7. Zahn R., Gerckens U., Grube E., Linke A., Sievert H., Eggebrecht H., Hambrecht R., Sack S., Hauptmann K., Richardt G., Figulla H.-R., Senges J. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur. Heart J*. 2010;32:198–204.
8. Villa E., Messina A., Laborde F., Shrestha M., Troise G., Zannis K., Haverich A., Elfarrar M., Folliguet T. Challenge for Perceval: Aortic Valve Replacement With Small Sutureless Valves—A Multicenter Study. *Ann. Thorac. Surg*. 2015;99(4):1248–1254.
9. Kalavrouziotis D., Li D., Buth K.J., Légaré J.-F. The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2009;4(1):32.
10. Qureshi S.H., Boulemden A., Szafrank A., Vohra H. Meta-analysis of sutureless technology versus standard aortic valve replacement and transcatheter aortic valve replacement. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg*. 2018;53(2):463–471.
11. Sinning J.-M., Werner N., Nickenig G., Grube E. Challenges in transcatheter valve treatment: aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2013;9(S):S72–S76.
12. Далинин В.В., Борисов И.А., Кузнецов А.Н., Андреев Д.Б. Протезирование аортального клапана биопротезом PERCEVAL S. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2017;18(4):C.30–36. [Dalinin V.V., Borisov I.A., Kuznetsov A.N., Andreev D.B. Prosthetics of the aortic valve with Perceval S bioprosthesis. *Clinical and experimental surgery. Magazine named after him. Akad. B.V. Petrovskogo*. 2017; 18(4):C.30–36. (in Russian)]
13. Santarpino G., Pfeiffer S., Conciestrè G., Fischlein T. Perceval S aortic valve implantation in mini-invasive surgery: The simple sutureless solution. *Interactive Cardiovascular Thorac. Surg*. 2012;15(3):357–360.
14. Santarpino G., Pietsch L.E., Jessl J., Pfeiffer S., Pollari F., Pauschinger M. et al. Transcatheter aortic valve-in-valve implantation and sutureless aortic valve replacement: two strategies for one goal in redo patients. *Minerva Cardioangica*. 2016;64(6):581–5.

# Фармакотерапия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2020

Павлов Р.Е.<sup>1,2</sup>, Царенко С.В.<sup>3</sup>, Секинаева А.В.<sup>4</sup>, Рыбин П.Н.<sup>1</sup>, Нагибина М.В.<sup>1</sup>,  
Сошникова Е.В.<sup>1</sup>, Климова М.С.<sup>5</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И НЕТАКИМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С COVID-19 В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

<sup>1</sup>ООО «Медицина 24/7», 115280, Москва, Россия

<sup>2</sup>Москва, ООО «Стерх», 109443, Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №52 ДЗМ», 123182, Москва, Россия

<sup>4</sup>ООО «Real Clinic», 119270, Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук», 119270, Москва, Россия

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность терапии нетакимабом (НТК) и комбинированным препаратом — бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат (Б) — у пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ лечения 12 пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, которые получали терапию одновременно НТК (первое введение в дозе 60–120 мг подкожно, при наличии показаний — второе введение в дозе 60 мг) и комбинированным препаратом — бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат (Б) — в дозе 2 мл внутримышечно официального раствора. Лечение проводилось на 7-е сутки (95 % ДИ [6; 10]) от начала заболевания. Повторное введение НТК произведено у больных старшей возрастной категории в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Проводилось комплексное обследование пациентов до и после терапии НТК + Б, которое включало клинические (оценка выраженности и длительности лихорадки, анализ показателей газообмена), инструментальные — компьютерная томография легких (КТ) и лабораторные методы, в том числе определение ферритина, IL-6.

**Результаты.** Одновременное применение в терапии НТК + Б приводило к компенсации гипертермии и/или  $SpO_2 \geq 93\%$  через 2,5 сут (95% ДИ [1; 3]) после первого введения, к существенному снижению уровня маркеров воспаления, положительной динамике по данным КТ легких. Усиление респираторной поддержки (перевод на искусственную вентиляцию легких) или смены антибактериальной терапии, а также госпитализации в стационар не потребовалось ни в одном случае.

Поиск статей по теме осуществлялся в базе данных PubMed на английском и русском языках, опубликованных в период с 2001 по 2020 г.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; «цитокиновый шторм»; глюкокортикостероиды; нетакимаб; интерлейкин; ферритин; сатурация крови.

**Для цитирования:** Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., Рыбин П.Н., Нагибина М.В., Сошникова Е.В., Климова М.С.

Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях. *Клиническая медицина*. 2020;99(6):449–455. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455>

**Для корреспонденции:** Павлов Руслан Евгеньевич — канд. мед. наук, зав. отделением скорой медицинской помощи ООО «Медицина 24/7», главный врач ООО «Стерх», врач — анестезиолог-реаниматолог; e-mail: [prus1977@mail.ru](mailto:prus1977@mail.ru)

## Pavlov R.E.<sup>1,2</sup>, Tsarenko S.V.<sup>3</sup>, Sekinaeva A.V.<sup>4</sup>, Rybin P.N.<sup>1</sup>, Nagibina M.V.<sup>1</sup>, Soshnikova E.V.<sup>1</sup>, Klimova M.S.<sup>5</sup> EXPERIENCE WITH THE USE OF GLUCOCORTICOIDS AND NETAKIMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 IN OUTPATIENT SETTINGS

<sup>1</sup>Medicsina 24/7 LLC, 115280, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow, Sterkh LLC, 109443, Moscow, Russia

<sup>3</sup>GBUZ Municipal Clinical Hospital No. 52 DZM, 123182, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Real Clinic LLC, 119270, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Federal State Medical Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, 117593, Moscow, Russia

**Goal.** To study the efficacy and safety of therapy with netakimab (NTK) and the complex drug — betamethasone dipropionate + betamethasone phosphate (B) in patients with COVID-19 in outpatient settings. **Material and methods.** A retrospective analysis of the treatment of 12 patients with severe new coronavirus infection who received therapy was performed simultaneously with netakimab (NTK) (the first administration at a dose of 60–120 mg, if indicated—the second administration at a dose of 60 mg) and a combined drug—betamethasone dipropionate + betamethasone phosphate (B), at a dose of 2 ml official solution. Treatment was performed at 7th (95% CI [6; 10]) day from the beginning of the disease. Repeated administration of NTK was performed in older patients due to insufficient effect of stopping hyperthermia and/or hypoxemia. A comprehensive examination of patients before and after NTK + B therapy was performed, which included clinical (assessment of the severity and duration of fever, analysis of gas exchange indicators), instrumental (computed tomography of the lungs) and laboratory methods, including determination of ferritin, IL-6. **Results.** Simultaneous use of NTK + B therapy resulted in compensation of hyperthermia and/or  $SpO_2 > 93\%$  2.5 (95% CI [1; 3]) days after the first administration, a significant decrease in the level of inflammatory markers, and positive dynamics according to lung CT data. In all cases, increased respiratory support or additional antibiotic therapy, as well as hospitalization, were not required. The search for articles on the topic was carried out in the PubMed database in English and Russian, published in the period from 2001 to 2020.

**Key words:** *novel coronavirus infection; «cytokine storm»; glucocorticosteroids; netakimab; interleukin; ferritin; saturation of blood.*

**For citation:** Pavlov R.E., Tsarenko S.V., Sekinaev A.V., Rybin P.N., Nagibina M.V., Soshnikova E.V., Klimova M.S. Experience with the use of glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in outpatient settings. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):449–455. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455>

**For correspondence:** Ruslan E. Pavlov — MD, PhD, head of the emergency Department of Meditsina 24/7 LLC, chief physician of Sterkh LLC, anesthesiologist-resuscitator; e-mail: [prus1977@mail.ru](mailto:prus1977@mail.ru)

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

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

#### Information about authors

Pavlov R.E., <https://orcid.org/0000-0002-9257-1008>  
Tsarenko S.V., <https://orcid.org/0000-0002-7065-5331>  
Sekinaeva A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3664-2198>  
Rybin P.N., <https://orcid.org/0000-0002-4442-2454>  
Nagibina M.V., <https://orcid.org/0000-0001-5327-9824>  
Soshnikova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-3359-8788>  
Klimova M.S., <https://orcid.org/0000-0001-8331-9583>

Received 05.06.20

В патогенезе развития критических состояний, гипертермии, тяжелого повреждения легких с развитием гипоксемии при COVID-19 существенную роль играет ответ иммунной системы. Избыточное выделение провоспалительных цитокинов, развитие неконтролируемого воспаления, приводящее к повреждению собственных тканей организма, в литературе получил название «цитокиновый шторм» [1–5].

Вследствие снижения эффективности регуляции провоспалительного ответа запускаются патофизиологические процессы, проявляющиеся прогрессирующей дисфункцией эндотелия, которая приводит к возрастанию микрососудистой проницаемости, стазу и агрегации тромбоцитов, что вызывает блокирование микроциркуляторного русла; перераспределение кровотока, ишемию, активацию свертывающей системы, глубокую вазодилатацию, трансудацию жидкости в межклеточное пространство [1–5]. Первоначально следствием гиперцитокинемии является органная дисфункция, которая перерастает в органную недостаточность, что неблагоприятно сказывается на прогнозе течения болезни и является одной из причин летального исхода при COVID-19 [6]. Летальность при новой коронавирусной инфекции в мире за период пандемии с 22.01.2020 по 09.09.2020 регистрируется до 3,25%, а в некоторых странах до 5,4% [7] и существенно зависит от возраста больных и сопутствующих заболеваний [8].

Эпителиальные клетки легких играют ключевую роль в локальном высвобождении ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-8 и IL-6. Недавние исследования показали, что выработка этих медиаторов регулируется на транскрипционном уровне. Установлено, что эпителиальные клетки легких человека превращаются из нормореактивных в гиперреактивные — IL-8- и IL-6-продуцирующие клетки. IL-6 играет критическую роль в повышении резистентности дыхательных путей, тем самым увеличивая риск острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [6, 9]. Однако другие

воспалительные цитокины также требуют внимания при COVID-19. В этом контексте мы хотели бы предложить рассмотреть потенциальное взаимодействие между IL-6 и IL-17 при респираторных патологических явлениях, связанных с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Эксперты Российской ассоциации геронтологов и гериатров в свою очередь предлагают проведение клинического исследования нетакимаба — оригинального отечественного генно-инженерного биологического препарата на основе моноклональных антител к IL-17, который может быть назначен для лечения COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста с целью профилактики синдрома высвобождения цитокинов и предупреждения развития жизнеугрожающих состояний — тяжелой интерстициальной пневмонии, ОРДС, тромботических осложнений [3].

IL-17A — это провоспалительный цитокин, продуцируемый главным образом клетками Th17, а также другими клетками врожденного и адаптивного иммунитета (NK Т-клетками, макрофагами, нейтрофилами, CD8<sup>+</sup> лимфоцитами и др.). Биологические функции данного цитокина включают в себя:

- 1) выработку хемокинов, таких как IL-8, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) и регулирующий рост онкоген  $\alpha$  (Gro- $\alpha$ ), которые увеличивают рекрутирование нейтрофилов и моноцитов;
- 2) выработку IL-6, цитокина, продуцируемого макрофагами, эпителиальными клетками и Т-клетками, в ответ на внеклеточные микроорганизмы;
- 3) выработку кроветворных цитокинов, таких как гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный фактор (GM-CSF), которые стимулируют пролиферацию миелоидных линий и выработку других медиаторов: IL-1, TNF- $\alpha$ , простагландина E2 (PGE<sub>2</sub>) [11].

IL-17A действует на клетки сосудов и сердца, приводя к воспалению, свертыванию крови и тромбозу. *In vivo* и в клинических исследованиях показано его участие

Фармакотерапия

в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и инфаркт миокарда, которые возникают преждевременно при наличии хронических воспалительных заболеваниях [11]. Принимая во внимание регуляторную роль IL-17 в отношении IL-1 и IL-6, установленную безопасность натакаимаба в терапии пациентов с псориазом [12, 13], анкилозирующим спондилитом [14], обосновано его применение у больных с COVID-19.

При системных проявлениях, изменениях в легких и поражении сосудов разного калибра, а именно так необходимо воспринимать течение COVID-19, осложненное ОРДС, гормональные лекарственные средства (глюкокортикостероиды — ГКС) являются препаратами первого ряда, применение которых способствует достижению клинико-лабораторной ремиссии [15].

Возможное развитие осложнений в виде вторичного бактериального или микозного поражения скомпрометированных органов и тканей при применении ГКС поставило нас перед выбором, какой из препаратов (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, флудрокортизон, дексаметазон, бетаметазон) выбрать для применения в ближайшие трое суток после введения натакаимаба — наступление «плато» действия последнего — через 72 ч от момента введения. Дополнительными требованиями к ГКС являлись одновременно высокая противовоспалительная активность, однократность использования, возможность применения в амбулаторных условиях и сочетание с низкой вероятностью развития осложнений, связанных с началом гормональной терапии (табл. 1).

Таким образом, выбор бетаметазона (Б) обусловлен наилучшим соотношением фармакологических, фармакодинамических и клинических характеристик, подтвержденных в том числе и опытом применения гормональной терапии в ревматологической, аллергологической и дерматологической практике [16–20].

**Цель работы.** Изучить эффективность и безопасность терапии натакаимабом (НТК) и комбинированным препаратом бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат (Б) у пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях.

**Материал и методы**

Проведен ретроспективный анализ лечения натакаимабом (НТК) и комбинированным препаратом — бетаметазона дипропионат 6,43 мг + бетаметазона фосфат 2,63 мг — в одном миллилитре официального раствора, введившихся одновременно, 12 амбулаторным больным с COVID-19, отказавшимся от стационарного лечения в период с 14.04.2020 по 28.05.2020. Диагноз ставился на основании наличия контакта с больным COVID-19, выявления генома вируса при исследовании мазка из носоглотки методом ОТ-ПЦР, а также характерных интерстициальных изменений по типу «матового стекла» на КТ легких. Помимо стандартных методов обследования определялись сатурация крови, уровни ферритина и IL-6. Исследования проводили до первого введения НТК + Б, на 3–8-е и на 9–28-е сутки. Антибактериальная, антикоагулянтная, противовирусная терапия проводилась согласно действующей нормативной базе [4, 5], терапия НТК + Б назначалась врачебной комиссией при участии врача-инфекциониста. Показаниями к введению препаратов были признаки гипоксемии с сатурацией O<sub>2</sub> менее 93% и длительная (более 5 дней) гипертермия 39 °С и более, рефрактерная к физическим или медикаментозным методам лечения, или гипертермия, длившаяся менее 5 дней, но с клиническими признаками декомпенсации (тенденция к брадикардии, урежению частоты дыхания, появлению спутанности сознания, возбуждения или чувства немотивированного страха, бледности кожных покровов, акроцианоза). При назначении препаратов учитыва-

Таблица 1

**Сравнительные фармакологические эффекты глюкокортикоидных препаратов**

Препараты (ГКС)	Противовоспалительный эффект	Задержка ионов натрия	Период полувыведения, ч	Эквивалентная доза*, мг
Кортизол	1	1	8–12	20
Кортизон	0,8	0,8	8–12	25
Флудрокортизон	10	125	12–36	#
Преднизон	4	0,8	12–36	5
Преднизолон	4	0,8	12–36	5
6α-Метилпреднизолон	5	0,5	12–36	4
Триамцинолон	5	0	12–36	4
Бетаметазон	25	0	36–72	0,75
Дексаметазон	25	0	36–72	0,75

Примечания: \* Дозозависимый эффект применим в случае перорального или внутривенного введения, поскольку эффект ГКС может сильно отличаться после внутримышечного или внутрисуставного введения.

# Этот препарат не используется с целью получения глюкокортикоидных эффектов.

Адаптировано по Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. Brunton L., Parker K., editors. New York: McGraw-Hill, 2005.

лись наличие фоновых заболеваний и отказ пациента от применения предложенного стационарного или медикаментозного амбулаторного лечения. Препараты вводились: НТК — первое введение в дозе 60–120 мг подкожно, при наличии показаний — второе введение в дозе 60 мг; Б — 2 мл официального раствора внутримышечно одновременно с первым введением НТК. Состояние всех пациентов расценивалось как тяжелое.

Статистический анализ данных выполняли с помощью компьютерной программы Statistica 10. Проверку принадлежности выборок к нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Анализ различий между группами проводили с использованием рангового теста Вальда–Вольфовица. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика включенных в лечение пациентов с COVID-19 приведена в табл. 2. Из представленных данных видно, что у 7 пациентов (58%) до заболевания имелся в пределах 14 дней контакт с больными COVID-19. Методом ОТ-ПЦР РНК SARS-CoV-2 выявлен у 7 больных, у 1 — результат отрицательный, у 4 исследование не проводилось. Возраст пациентов составил 56 лет (95% ДИ [39; 68]), среди них 8 мужчин и 4 женщины. У 1 больного поражение легких более 50% (КТ-3), у 8 — поражение легочной ткани 25–50% (КТ-2) и у 3 пациентов поражение легких менее 25% (КТ-1). Концентрация IL-6 в крови, исследованной у 7 больных за 2,3 сут [0; 15] перед введением НТК + Б, составила 25,8 пг/мл (95% ДИ [5,1; 68,4]), что превышало верхнюю границу нормальных значений в 3,7 раза. Трех больным Б не вводился в связи с наличием фоновых заболеваний: у одного больного — сахарный диабет и перенесенный ранее туберкулез,

у второго — сахарный диабет, третий пациент отказался от введения препарата.

Терапия НТК + Б или НТК проводилась в среднем через 7 сут (95% ДИ [6; 10]) от начала заболевания, повторное введение НТК произведено у четверых больных в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Повторное введение препарата в дозе 60 мг потребовалось трем больным, получившим первую дозу НТК 60 мг, и одному — со стартовой дозой в 120 мг, у которого в первый день после введения НТК отмечалась гипоксемия,  $SpO_2$  — 75%. Компенсация гипертермии и/или  $SpO_2 \geq 93\%$  при повторном введении НТК достигнута через 2,5 сут (95% ДИ [1; 3]) после первого введения. Стоит отметить, что пациенты, которым потребовалась повторная инъекция НТК, относились к старшей возрастной категории — средний возраст составил 65 лет (95% ДИ [56; 74]), в группе с однократным введением — 49 лет (95% ДИ [33; 68]), причем в последней группе доза НТК составила 120 мг и только у 2 больных 60 мг. Таким образом, суммарная доза НТК 120 мг была у 9 больных, у двоих — 60 мг и у одного — 180 мг.

Клинические признаки заболевания у больных отличались качественно и количественно. Сухой кашель, лихорадка (до 39,4 °С), общая слабость наблюдались у всех пациентов, у двух — аносмия; ломота в теле, головная боль были соответственно в 58 и 50% случаев, одышка отмечалась практически у половины (42%) больных. Показания к проведению лечебных мероприятий, направленных на прерывание «цитокинового шторма», имелись у всех пациентов, включенных в анализ: пиретическая лихорадка с признаками декомпенсации гипертермии у 7 больных, появление признаков дыхательной недостаточности (снижение  $SpO_2 < 93\%$ ) у 5 пациентов. Динамика клинических проявлений (температура,  $SpO_2$ ), данных КТ легких и лабо-

Таблица 2

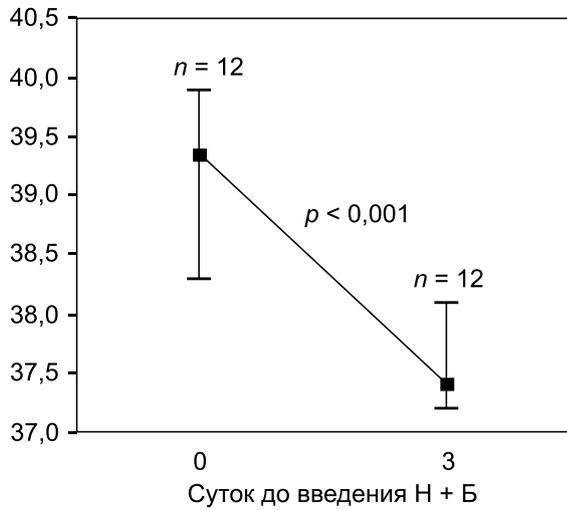
### Клинические характеристики пациентов с COVID-19, пролеченных НТК + Б в амбулаторных условиях

№ п/п	Пол	Возраст	Установленный факт контакта (да, нет)	ОТ-ПЦР РНК SARS-CoV-2	Заключение КТ исследования органов грудной клетки (средний % поражения от максимального показателя)
1	ж	64	Нет	+	КТ2 25%
2	м	33	Да	+	КТ1 3–5%
3	м	68	Да	+	КТ3 60–65%
4	ж	39	Да	–	КТ1 3–5%
5	м	56	Нет	+	КТ2 40–45%
6	ж	68	Нет	+	КТ1 15–25%
7	м	62	Нет	+	КТ2 25%
8	м	74	Нет	+	КТ2 40–45%
9	ж	39	Да	н/п	КТ2 25–40%
10	м	46	Да	н/п	КТ2 25%
11	м	46	Да	н/п	КТ2 25%
12	м	56	Да	н/п	КТ2 25%

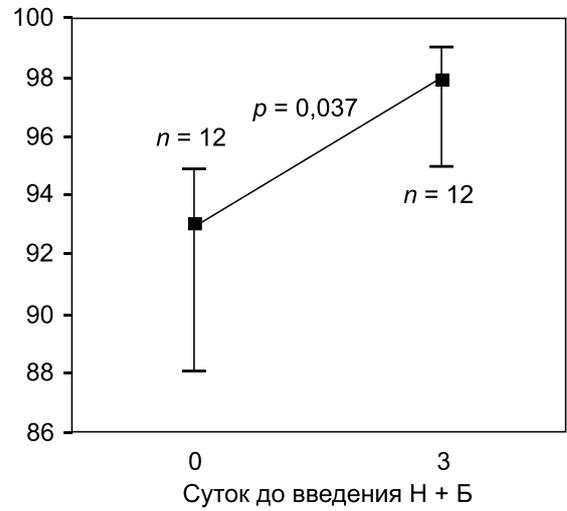
Примечание. + — результат положительный, – — отрицательный, н/п — не проводилось.

Фармакотерапия

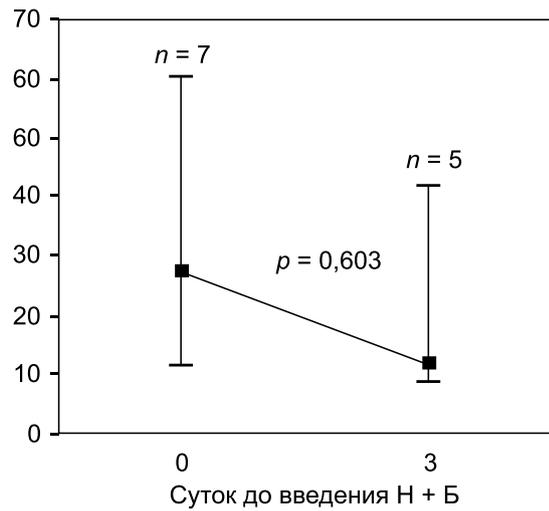
Температура тела, °C



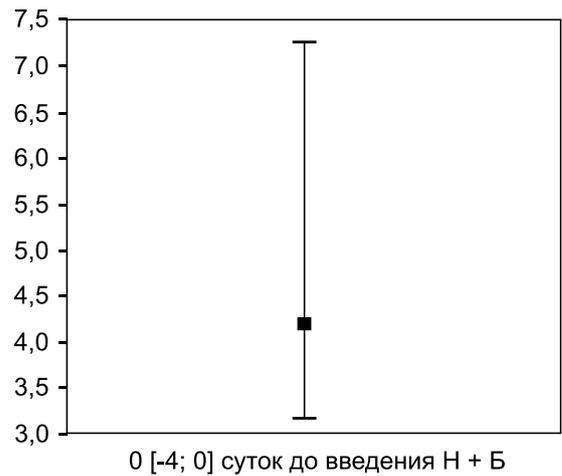
SpO<sub>2</sub>



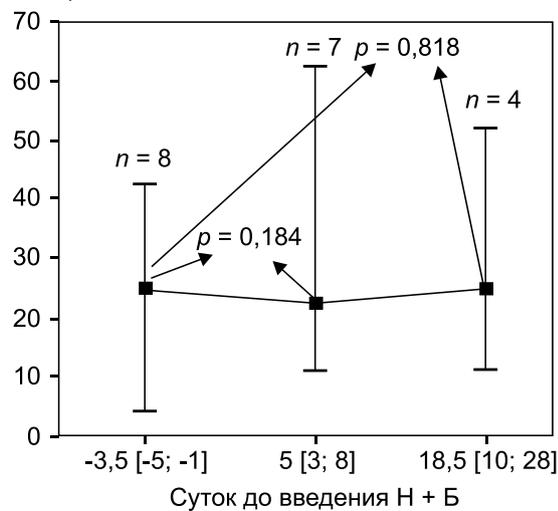
IL-6, пг/мл



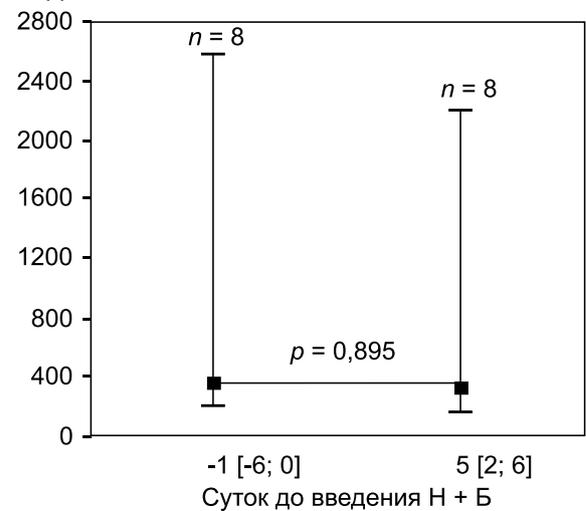
Лейкоциты, ×10<sup>9</sup>/л



% поражения легких по КТ



Ферритин, нг/мл



■ Медиана  $\pm$  95% ДИ

*Изменения клиничко-лабораторных показателей при лечении нетакимабом и бетаметазоном у пациентов с COVID-19 (ранговый тест Вальда-Вольфовица)*

ракторных показателей (лейкоциты, ферритин, IL-6) при применении терапии НТК + Б отражены на рисунке. После начала терапии НТК + Б или НТК к концу 3-х суток у всех больных отмечалась положительная динамика: температура тела достоверно снизилась у всех пациентов с 39,4 (95% ДИ [38,4; 39,8]) до 37,4 °С (95% ДИ [37,3; 37,4]), признаки декомпенсации гипертермии были купированы в течение суток. Сатурация до введения НТК + Б у больных составляла 93% (95% ДИ [88; 95]), у 5 — при дыхании воздухом была 88% (95% ДИ [75; 89]), при оксигенотерапии с объемной скоростью 4–6 л/мин SpO<sub>2</sub> — 92% (95% ДИ [85; 93]), а через 3 сут на фоне лечения у всех пациентов SpO<sub>2</sub> составила 98% (95% ДИ [95; 99]) (см. рисунок).

Значимое улучшение параметров газообмена у больных с COVID-19 связан в том числе со снижением активности системного воспалительного ответа (СВО), который в свою очередь является ведущей причиной, провоцирующей коагуляционные нарушения. Лечение НТК + Б или НТК привело к снижению концентрации IL-6 более чем в 6 раз — с 25,8 пг/мл (95% ДИ [5,1; 68,4]) до 4,2 пг/мл (95% ДИ [1,5; 44,5]). Стоит отметить, что кратно превышающая нормальные значения концентрация IL-6 на 11-е сутки после введения препаратов у одного из пациентов не имела каких-либо клинических эквивалентов воспаления — у пациента было удовлетворительное самочувствие, нормальная температура тела, отсутствовала одышка в покое и при умеренной физической нагрузке, не было отмечено каких-либо иных патологических проявлений. Возможно, это объясняется наличием у него ИБС, при которой описано повышение концентрации IL-6 [21]. Есть надежда, что последующее увеличение выборки в исследовании позволит установить значимые причины подобного отклонения в значении IL-6. Проведенный анализ данных клинической картины, КТ легких и выборочного исследования концентрации IL-6 больных COVID-19 в динамике выявил купирование воспалительного ответа при применении в комплексной терапии НТК + Б. За период наблюдения не было отмечено клинически значимых признаков артериальных и венозных тромбозов, что позволяет предполагать, что на фоне снижения активности СВО в результате проводимой терапии уменьшаются и нарушения в системе коагуляции. В том числе ни у одного пациента не было зафиксировано побочных эффектов терапии, бактериальных осложнений (клинически и на КТ легких), отсутствовала необходимость в усилении респираторной поддержки или дополнительной антибактериальной терапии. Ни одному пациенту не потребовалась госпитализация в стационар, у всех заболевание закончилось выздоровлением.

Таким образом, приведенные клинические наблюдения дополнительного лечения больных COVID-19 в амбулаторных условиях и результаты исследования показали, что большей частью однократное применение НТК + Б в сроки перехода фазы репликации в фазу

формирования «цитокинового шторма» позволяет снизить активность СВО, восстанавливает газообменную функцию легких, не вызывает тяжелых бактериальных осложнений и хорошо переносится пациентами. Наиболее значимый терапевтический эффект отмечен после однократного применения нетакимаба в дозе 120 мг и комбинированного препарата (бетаметазона дипропионат 12,86 мг + бетаметазона фосфат 5,26 мг). Учитывая клиническую эффективность и удобство применения в амбулаторных условиях, данный метод лечения является альтернативным при ведении больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19. Целесообразно дальнейшее исследование для выяснения и определения роли IL-17 в формировании СВО и оптимального времени введения в терапию НТК + Б, уточнения критериев включения и исключения для данной терапии.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment. The official website of the Government of Canada. [Electronic resource]. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novelcoronavirus-infection/symptoms.html>. Accessed June 03, 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus. [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/index.html>. Accessed June 03, 2020.
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. et al. New coronavirus infection MERS-CoV-2 in elderly and senile patients: features of prevention, diagnosis and treatment. Agreed position of experts of the Russian Association of gerontologists and geriatricians. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(3):127–150. [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):127–150. (in Russian)]
- Order of the Ministry of health of Russia № 198n of 19.03.2020. [Electronic resource]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202003190038>. [Приказ Минздрава России № 198н от 19.03.2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202003190038>. (In Russian)].
- Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 7 (03.06.2020). [Electronic resource]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_354163/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163/). [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). [Электронный ресурс]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_354163/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163/). (in Russian)]
- Nardelli P., Londoni D. COVID-19-associated thrombosis inflammatory status: the MicroCLOTS hypothesis and its prospects. *General reanimatology*. 2020;16(3):14–15. [Нарделли П., Лондон Д. COVID-19-ассоциированный тромбовоспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы. *Общая реаниматология*. 2020;16(3):14–15. (in Russian)]
- Coronavirus: statistics by region and country. [Electronic resource]. URL: <https://yandex.ru/covid19/stat>. [Коронавирус: статистика по регионам и странам. [Электронный ресурс]. URL: <https://yandex.ru/covid19/stat>. (in Russian)]
- Arutyunov G.P., Tarnovskaya E.I., Kosilov N. et al. Agreed position of experts of the Eurasian Association of therapists on the management of patients with comorbid pathology infected with SARS-CoV-2. *Therapeutic archive*. 2020;92(9):5–21. [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козиолова Н.А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией,

Фармакотерапия

- инфицированных SARS-Cov-2. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):5–21. (in Russian)] DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703>.
9. Adler K.B., Fischer B.M., Wright D.T., Cohn L.A., Becker S. Interactions between respiratory epithelial cells and cytokines: relationships to lung inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1994;725:128–145. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb00275.x>
  10. D'Acquisto F., Maione F., Pederzoli-Ribeil M. From IL-15 to IL-33: the never-ending list of new players in inflammation. Is it time to forget the humble aspirin and move ahead? *Biochem. Pharmacol.* 2010;79:525–534. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2009.09.015>.
  11. Marie Robert, Pierre Miossec Effects of interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun. Rev.* 2017;16(9):984–991. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.009>.
  12. Bakulev A.L., Samtsov A.V., Kubanov A.A., Khairutdinov V.R., Kohan M.M., Artemyeva A.V., Derbin S.I., Chernyaeva E.V., Ivanov R.A. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate to severe vulgar psoriasis. Results of an open extended phase II clinical trial BCD-085-2-ext. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2019;95(3):54–64. [Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Артемьева А.В., Дербин С.И., Черняева Е.В., Иванов Р.А. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(3):54–64. (in Russian)] DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>.
  13. Gisondi P., Geat D., Pizzolato M., Girolomoni G. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019;46:90–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.05.007>.
  14. Erdes Sh., Nasonov E., Kunder E., Pristrom A., Soroka N., Shesternya P., Dubinina T., Smakotina S., Raskina T., Krechikova D., Povarova T., Plaksina T., Gordeev I., Mazurov V., Reshetko O., Zonova E., Eremeeva A., Chernyaeva E., Makulova T., Ivanov R. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clinical Trial. Clin. Exp. Rheumatol.* 2020;38(1):27–34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31025924/>
  15. Zaitsev A.A., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L., Chernov S.A., Rybka M.M., Kryukov E.V., Klyuchnikov I.V., Semenov V.Yu., Orlov I.N. effectiveness of pulse therapy with methylprednisolone in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;2(22):88–91. [Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;2(22):88–91. (in Russian)]
  16. Rheumatology. National leadership. 2008, GEOTAR-Media. Moscow. [Ревматология. Национальное руководство. 2008, ГЭОТАР-Медиа. Москва. (In Russian)].
  17. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:1119–1124. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092163>.
  18. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001;3:98–101. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar146>.
  19. Zhang Y.-K., Yang H., Zhang J.-Y., Song L.-J., Fan Y.-C. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int. J. Clin. Pract.* 2014;68(5):633–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12359>. Epub 2014 Jan 29.)
  20. Snyman J.R., De Sommers K., van Wyk M., Blom M.W., Martini N.D., Steinmann M.A. Short-course, low-dose betamethasone therapy causes only marginal and transient hypothalamic-pituitary-adrenal-axis suppression. *Clinical. Drug. Investigation.* 2001;21:499–504.
  21. Wenquan Niu, Yan Liu, Yue Qi, Zhijun Wu, Dingliang Zhu, Wei Jin. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *Int. J. Cardiol.* 2012;157(2):243–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.098>.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Маджидова Ё.Н.<sup>1</sup>, Юсупалиев Б.К.<sup>2</sup>, Шарипов Ф.Р.<sup>2</sup>, Азимова Н.М.<sup>1</sup>, Мухаммадсолих Ш.Б.<sup>1</sup>**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОФЛАВИНА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**<sup>1</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, 100140, Ташкент, Узбекистан<sup>2</sup>Министерство здравоохранения Республики Узбекистан

Целью исследования явилась апробация скрининга для выявления риска развития цереброваскулярных заболеваний и оценка эффективности применения цитофлавина у пациентов с высоким риском развития данной патологии. Скрининг помимо общеклинических исследований (определение уровня глюкозы и холестерина в крови, контроль артериального давления и пульса, определение индекса массы тела) включает оценку неврологического статуса с помощью амбулаторной шкалы оценки хронической ишемии мозга А.И. Федина и уровня когнитивных функций с использованием теста Мини-КОГ. С помощью скрининга обследовано 64 человека, средний возраст которых составил  $50,5 \pm 11,2$  года. Обследованным с высоким уровнем риска развития патологии с профилактической целью был назначен цитофлавин 2 таб. 2 раза в день, курс 30 дней, с динамическим контролем состояния. Скрининг оценки риска развития цереброваскулярных заболеваний показал свою эффективность и позволил выделить группу пациентов высокого риска развития патологии. У пациентов данной группы выявлены жалобы церебрального характера, признаки астено-невротического синдрома и когнитивной недостаточности. Применение цитофлавина способствовало уменьшению проявлений астено-невротического синдрома и улучшению когнитивных функций, оказывало положительное влияние на концентрацию внимания, памяти и мышления. Однако проведенное исследование носило пилотный характер и его результаты могут быть использованы при планировании дальнейших исследований.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; факторы риска; скрининг; алгоритм диагностики; когнитивные нарушения; цитофлавин.

**Для цитирования:** Маджидова Ё.Н., Юсупалиев Б.К., Шарипов Ф.Р., Азимова Н.М., Мухаммадсолих Ш.Б. Эффективность цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020;99(6): 456–460. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-456-460>

**Для корреспонденции:** Маджидова Ёкутхон Набиевна — д-р мед. наук, проф., главный невролог Минздрава РУз., зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института; e-mail: [madjidova1@yandex.ru](mailto:madjidova1@yandex.ru)

**Madzhidova Y.N.<sup>1</sup>, Yusupaliev B.K.<sup>2</sup>, Sharipov F.R.<sup>2</sup>, Azimova N.M.<sup>1</sup>, Mukhammadsolikh Sh.B.<sup>1</sup>**  
**EFFECTIVENESS OF CYTOFLAVIN IN PATIENTS WITH HIGH RISK DEVELOPMENT OF CEREBROVASCULAR DISEASES**

<sup>1</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute, 100140, Tashkent, Uzbekistan<sup>2</sup>Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

*The aim of the study was to test the screening of the risk of developing cerebrovascular diseases and assess the effectiveness of cytoflavin in patients with a high risk of developing this pathology.*

*In addition to general clinical screening (determination of glucose and cholesterol levels in the blood, control of blood pressure and pulse, determination of body mass index), assessment of neurological status using an outpatient scale for assessing chronic cerebral ischemia A.I. Fedina and assessment of the level of cognitive functions — using the Mini-KOG test. Using screening, 64 people were examined, the average age of which was  $50.5 \pm 11.2$  years. Surveyed with a high level of risk of developing pathology for the preventive purpose was prescribed Cytoflavin: 2 tablets. 2 times a day, a course of 30 days, with dynamic monitoring of the condition.*

*Screening for assessing the risk of developing cerebrovascular diseases has shown its effectiveness and allowed us to identify a group of patients at high risk of developing pathology. Patients of this group showed cerebral complaints, signs of asthenoneurotic syndrome and cognitive deficiency. The use of Cytoflavin helped to reduce the manifestations of asthenoneurotic syndrome and improve cognitive functions, had a positive effect on the concentration of attention, memory and thinking. However, the study was pilot in nature and its results can be used in planning further research.*

**Keywords:** cerebrovascular disease; risk factors; screening; diagnostic algorithm; cognitive impairment; cytoflavin.

**For citation:** Madzhidova Y.N., Yusupaliev B.K., Sharipov F.R., Azimova N.M. Mukhammadsolikh Sh.B. Effectiveness of cytoflavin in patients with high risk development of cerebrovascular diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;99(6):456–460. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-456-460>

**For correspondence:** Yecuthon N. Madzhidova — MD, PhD, DSc, prof., chief neurologist of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan, head of the Department of neurology, pediatric neurology and medical genetics of the Tashkent pediatric medical Institute; e-mail: [madjidova1@yandex.ru](mailto:madjidova1@yandex.ru)

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

**Acknowledgments.** This study was carried out within the framework of the program of the Ministry of health of Uzbekistan “Prevention of cerebrovascular diseases in people at high risk of their development over 40 years” (Uzbekistan, Tashkent, 2019).

**Information about authors**

Madzhidova Y.N., <https://orcid.org/0000-0001-7996-7967>

Одной из важных медико-социальных проблем современной неврологии являются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), так как дают повсеместно высокие показатели по заболеваемости, смертности и инвалидности. Согласно данным ряда авторов, ежегодно от цереброваскулярных заболеваний умирают около 5 млн человек [1]. В Узбекистане ежегодно регистрируется более 60 тысяч случаев инсульта. При этом инвалидность после острого нарушения мозгового кровообращения составляет 83,8%, а госпитальная летальность — 17,3%.

Современное понятие факторов риска развития заболевания включает совокупность различных биохимических, клинических, поведенческих и прочих свойств, характерных для определенного человека либо определенной популяции. Кроме того, под факторами риска подразумеваются также внешние воздействия-индикаторы, указывающие на повышенную опасность развития конкретных патологий [2, 3].

Этиология ЦВЗ чрезвычайно сложна и включает комплексное взаимодействие между многочисленными факторами. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), установлено свыше 300 факторов риска, связанных с инсультом, которые сведены в четыре категории:

- основные модифицируемые факторы риска (высокое артериальное давление, атеросклероз, курение, гиподинамия, ожирение, нездоровая диета, диабет);
- другие модифицируемые факторы (социальный статус, психические расстройства, эмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем, определенные медикаменты);
- немодифицируемые факторы риска (возраст, наследственность, национальность, пол);
- «новые» факторы риска (гипергомоцистеинемия, воспаление, абнормальное свертывание крови).

Характерной чертой сегодняшнего дня стало существенное «омоложение» артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза. Манифестация заболеваний атеросклеротического генеза стала часто встречаться даже в 30–40-летнем возрасте. Не меньшее патогенетическое значение имеет характерное для значительных категорий населения состояние хронического психоэмоционального стресса, что в сочетании с нарушениями питания и беспорядочным образом жизни, а также неблагоприятными экологическими факторами приводит к раннему развитию изменений, типичных для старения мозга (ослаблению биосинтеза белков в нейронах головного мозга, нарушению проницаемости клеточных мембран, дестабилизации нейромедиаторных систем и т.д.) [4–6].

Важность выявления и коррекции модифицируемых факторов риска переоценить сложно. Информация о немодифицируемых факторах также чрезвычайно значима, поскольку позволяет выявлять в популяции лиц с повышенной вероятностью цереброваскулярных

заболеваний и направлять усилия на их активную профилактику [7–9].

В качестве препарата для профилактики развития ЦВЗ можно рассматривать цитофлавин — комплексный препарат, состоящий из двух метаболитов (янтарной кислоты и рибоксина) и двух коферментов (рибофлавина и никотинамида). Компоненты препарата оказывают взаимно потенцирующие, метаболитропное и энергокорректирующее действия, активируют сукцинатгидразное окисление, увеличивают содержание ГАМК в головном мозге, ингибируют реакции окислительного стресса. Все это в конечном итоге приводит к оптимизации цикла трикарбонных кислот, способствуя быстрому ресинтезу АТФ и предотвращая прогрессирование постишемического нергодефицита [10–12].

Цель исследования — апробация скрининга, предназначенного для выявления риска развития ЦВЗ, и оценка эффективности применения цитофлавина у пациентов с высоким риском развития данной патологии.

#### Материал и методы

С целью оценки риска развития ЦВЗ был разработан скрининг, состоящий из клинико-лабораторных и неврологических методов исследования. С его помощью были протестированы 64 человека: 17 (26,5%) мужчин и 47 (73,5%) женщин, средний возраст которых составил  $50,50 \pm 11,2$  года. Все обследованные были врачами, то есть относились к условно здоровой, работоспособной части населения, что способствовало повышению информативности результатов исследования. Дизайн исследования соответствовал методическим рекомендациям по проведению исследований в рамках программы «Профилактика цереброваскулярных заболеваний у лиц с высоким риском их развития старше 40 лет» (МЗ РУз, Узбекистан, г. Ташкент, 2019).

Помимо общеклинических исследований (определение уровня глюкозы и холестерина в крови, контроль артериального давления и пульса, определение индекса массы тела — ИМТ), выявление факторов риска осуществлялось с помощью амбулаторной шкалы оценки хронической ишемии мозга (ХИМ) А.И. Федина [13], которая подразделяется на подшкалы: «общемозговые и астенические синдромы», «черепные нервы», «двигательная система (при отсутствии пареза конечностей)», «речь и другие когнитивные функции», «аффективные нарушения». Это позволило оценить в баллах каждый из синдромов и провести общую оценку выраженности неврологических нарушений.

Для оценки уровня когнитивных функций использовали тест Мини-КОГ, который включает запоминание 3 предметов, и тест рисования часов [4]. Отмечено, что если обследуемый набирает менее 3 баллов, то это является основанием предположить деменцию. Впрочем, многие пациенты с клинически значимыми

## Алгоритм определения степени риска развития ЦВЗ (баллы)

Метод обследования	Низкий	Средний	Высокий
1 Изучение жалоб больных по амбулаторной шкале А.И. Федина	≤ 10 баллов (слабовыраженная симптоматика)	10–20 баллов (умеренно выраженная симптоматика)	≥ 20 баллов (выраженная симптоматика)
2 Изучение когнитивных функций по тесту Мини-КОГ	3 балла (1 балл) Норма	2 балла (2 балла) Умеренное когнитивное снижение	0–1 балл (3 балла) Выраженное когнитивное снижение
3 Аускультация сонной артерии в области ее бифуркации на шее	1 балл Снижение пульсации незначительное	2 балла Умеренное снижение пульсации	3 балла Выраженное снижение пульсации
4 Определение холестерина в крови экспресс-методом (ммоль/л)	5,2–5,5 (1 балл)	5,5–7 (2 балла)	≥ 7 (3 балла)
5 Определение сахара в крови экспресс-методом (ммоль/л)	5–6 (1 балл)	6–7 (2 балла)	≥ 7 (3 балла)
6 Измерение артериального давления (мм рт. ст.)	130–140 (1 балл)	140–160 (2 балла)	≥ 160 (3 балла)
7 Измерение индекса массы тела	25–29 (1 балл)	30–35 (2 балла)	35–40 (3 балла)
8 Выведение степени риска развития цереброваскулярных заболеваний	16 баллов	22–32 баллов	38 баллов

когнитивными расстройствами набирают больше двух баллов. Поэтому для большей чувствительности теста рекомендуется рассматривать как свидетельствующий о необходимости более глубокого обследования результат менее 4 баллов.

При анализе результатов скрининга учитывались следующие параметры использованных тестов (табл. 1).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выделить три группы критериев.

*Критерии низкого риска развития ЦВЗ:* отсутствие или слабовыраженные жалобы и симптоматика церебрального характера по амбулаторной шкале Федина и тесту нарушений когнитивных функций Мини-КОГ; незначительная пульсация сонной артерии; незначительно повышенный уровень холестерина и сахара в крови; незначительное повышение артериального давления и увеличение массы тела.

*Критерии среднего риска развития ЦВЗ:* наличие умеренно выраженной симптоматики и жалоб церебрального характера по амбулаторной шкале Федина и тесту когнитивных функций Мини-КОГ; умеренное снижение пульсации сонной артерии; умеренно повышенные уровни холестерина и сахара в крови; умеренное повышение артериального давления и массы тела.

*Критерии высокого риска развития ЦВЗ:* наличие жалоб и выраженной симптоматики церебрального характера по амбулаторной шкале Федина и тесту нарушений когнитивных функций Мини-КОГ; выраженное снижение пульсации сонной артерии; повышенный уровень холестерина и сахара в крови; выраженное повышение артериального давления и повышение массы тела.

Таким образом, скрининг позволяет выявлять пациентов с высокой степенью риска развития ЦВЗ, что

имеет большое значение для разработки тактики их дальнейшего обследования и терапии.

По результатам скрининга 10 пациентам с высоким уровнем риска развития ЦВЗ с профилактической целью был назначен цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИ-САН», Россия) по 2 таблетки 2 раза в день (утро, день) в течение 30 дней. После курса терапии было проведено повторное тестирование и оценен эффект от применения препарата.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 8.0. Для описания возраста популяции и количества факторов риска в группах использовались среднее арифметическое и стандартное квадратическое отклонения. Различия признавались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Оценка состояния пациентов выявила следующие результаты: средние значения показателей амбулаторной шкалы А.И. Федина несколько различались у мужчин и женщин —  $6,6 \pm 4,8$  балла против  $8,2 \pm 5,9$  балла соответственно ( $p > 0,05$ ). При этом средний показатель по тесту Мини-КОГ у мужчин и женщин не составил существенных различий:  $1,6 \pm 0,6$  балла и  $1,6 \pm 0,7$  балла соответственно (табл. 2).

Средний уровень холестерина в крови в обеих гендерных группах был  $5,5 \pm 0,9$  ммоль/л, что составило  $1,4 \pm 0,7$  балла, средний уровень глюкозы составил  $5,6 \pm 1,0$  ммоль/л ( $1,4 \pm 0,8$  балла).

Результаты скрининга показали, что у 31 (48,4%) человека риск развития ЦВЗ был низким, у 23 (36%) — средним и у 10 (15,6%) — высоким. Последние были направлены на дополнительное обследование (консульта-

Таблица 2

**Оценка факторов риска развития ЦВЗ у обследованных лиц ( $M \pm m$ , баллы)**

	Критерии оценки	Все пациенты	Мужчины	Женщины
1	Изучение жалоб больных по амбулаторной шкале А.И. Федина	7,8 ± 5,6	6,6 ± 4,8	8,2 ± 5,9
2	Изучение когнитивных функций по тесту Мини-КОГ	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,7
3	Аускультация сонной артерии в области ее бифуркации на шее	1,1 ± 0,9	1,2 ± 1	1,1 ± 0,8
4	Определение холестерина в крови (экспресс-метод), ммоль/л	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,7	1,5 ± 0,7
5	Определение глюкозы в крови (экспресс-метод), ммоль/л	1,4 ± 0,8	2 ± 0,9	1,2 ± 0,6
6	Измерение артериального давления, мм рт. ст.	1,1 ± 0,7	1,1 ± 0,7	1,1 ± 0,7
7	Измерение индекса массы тела (ИМТ)	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,5

цию ангионевролога и сосудистого хирурга, проведение ультразвуковой доплерографии и ЭхоКГ). Кроме того, с целью терапии астено-невротического синдрома, присутствовавшего у этих пациентов, и для профилактики цереброваскулярных заболеваний им был назначен цитофлавин 2 таб. 2 раза в день (утро, день), курс 30 дней. После окончания курса лечения была проведена повторная оценка когнитивных функций. По амбулаторной шкале ХИМ А.И. Федина отмечено улучшение по подшкалам «общемозговые и астенические синдромы», «речь и другие когнитивные функции», «аффективные нарушения», что соответственно изменило значения в баллах каждого из этих синдромов и снизило общую выраженность неврологических нарушений: с  $6,6 \pm 4,8$  балла до  $6,1 \pm 3,8$  балла для мужчин и с  $8,2 \pm 5,9$  балла до  $6,9 \pm 4,6$  балла для женщин ( $p > 0,05$ ). При повторном определении выраженности когнитивных функций по тесту Мини-КОГ также отмечалось улучшение среднего показателя: с  $1,6 \pm 0,7$  балла до  $2,3 \pm 0,5$  балла. Прием цитофлавина успешно купировал жалобы на быструю утомляемость, дневную сонливость, раздражительность, нарушение ночного сна, эмоциональную лабильность. Отмечалось положительное влияние препарата на концентрацию внимания, память, мышление. Каких-либо побочных явлений на прием препарата выявлено не было, все пациенты получили терапию в полном объеме.

Таким образом, использование скринингового обследования позволило выявить пациентов с высокой степенью риска развития ЦВЗ, что проявлялось жалобами церебрального характера, астено-невротическим синдромом и признаками когнитивной недостаточности. Проведенная терапия цитофлавином способствовала уменьшению проявлений астено-невротического синдрома, улучшению когнитивной сферы и оказала положительное влияние на концентрацию внимания, память и мышление. Вместе с тем данная часть исследования носила пилотный характер, полученные результаты могут быть использованы для дальнейших исследований.

**Обсуждение**

Эффективность профилактики и лечения ЦВЗ зависит от раннего выявления первых признаков патологии с одной стороны и комплексной терапии с другой, включающей мероприятия по снижению действия продуктов перекисного окисления липидов, усилению физиологической антиоксидантной системы и ингибированию образования активных форм кислорода и других свободных радикалов [1, 6, 15].

Для выявления первых признаков ЦВЗ и оценки рисков развития заболевания был разработан скрининг, включающий 7 тестов, позволяющих оценить когнитивные функции (ХИМ и МиниКОГ) и состояние метаболизма организма: уровень глюкозы и холестерина в крови, а также оценку АД и пульса на сонных артериях и ИМТ. Все использованные тесты общедоступны и легко воспроизводимы.

Янтарная кислота, содержащаяся в органах и тканях, является продуктом 5-й реакции и субстратом 6-й реакции цикла трикарбоновых кислот. Ее окисление в 6-й реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других интермедиатов данного цикла — лактата, пировата и цитрата, продуцируемых на ранних стадиях гипоксии. Ее антигипоксическое действие обусловлено влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге гамма-аминомасляной кислоты при функционировании шунта Робертса, а антигипоксический эффект связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи — цитохромоксидазы [12, 13].

Таким образом препарат цитофлавин, в состав которого входит янтарная кислота, обладает доказанными антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, улучшает процессы энергообразования в клетке. Он способствует уменьшению продукции свободных

радикалов и восстановлению активности ферментов антиоксидантной защиты, снижая выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии, приводит к улучшению функционирования нейронных сетей и повышению качества процессов обмена информацией между нейронами [12]. Однако полученные результаты носят пилотный характер и могут служить основой при планировании дальнейших исследований.

## Выводы

Разработанный скрининг оценки риска развития цереброваскулярных заболеваний показал свою эффективность и позволил выделить группу пациентов с высоким уровнем показателей, что сопровождалось жалобами церебрального характера, астено-невротическим синдромом и признаками когнитивной недостаточности.

Применение цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний способствовало уменьшению проявлений астено-невротического синдрома и улучшению когнитивных функций, оказывало положительное влияние на концентрацию внимания, памяти и мышления. Проведенное исследование носило пилотный характер и его результаты могут быть использованы при планировании дальнейших исследований.

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

**Финансирование.** Данное исследование выполнено в рамках программы Министерства здравоохранения Узбекистана «Профилактика цереброваскулярных заболеваний у лиц с высоким риском их развития старше 40 лет» (Узбекистан, г. Ташкент, 2019).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Раимкулов Б.Н. Цереброваскулярные расстройства (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2014;1(2):185–187. [Raimkulov B.N. Cerebrovascular Disorders (literature review). *Vestnik KazNMU* 2014;1(2):185–187. (in Russian)]
2. Abdullaeva M.B., Raimova M.M., Majidova Y.N., Azimova N.M. Issues of multipurpose forecasting of ischemic strokes development. *Global journal of Medicine and Medical science*. 2019;7(8):505–510.
3. Маджидова Ё.Н. Ходжаева Д.Т., Хайдарова Д.К. Состояние мозгового кровообращения у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами на фоне хронической ишемии мозга. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015;4(28):75–80. [Madzhidova Yo.N. Khodzhaeva D.T., Khajdarova D.K. The state of cerebral circulation in patients with moderate cognitive impairment in the presence of chronic cerebral ischemia. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2015;4(28):75–80. (in Russian)]
4. Неврология. Национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Neurology. National leadership. M., GEOTAR-Media, 2009 (in Russian)]
5. Юлдашева М.М., Маджидова Ё.Н., Гафуров Б.Г., Назарова Ж.А., Доронина О.Б., Доронин Б.М. Особенности церебральной венозной гемодинамики при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Практическая медицина* 2019;7(17):111–117. [Yuldasheva M.M., Madzhidova Yo.N., Gafurov B.G., Nazarova Zh.A., Doronina O.B., Doronin B.M. Features of cerebral venous hemodynamics in acute cerebrovascular accidents. *Prakticheskaya meditsina*. 2019;7(17):111–117. (in Russian)] DOI: 10.32000/2072-1757-2019-7-111-116.
6. Sacco R.L., Rundek T. Cerebrovascular disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2012;25(1):1–4. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834f89b1.
7. Машин В.В., Белова Л.А., Сапрыгина Л.В., Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Суслина З.А. Факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;1(8):4–9. [Mashin V.V., Belova L.A., Saprygina L.V., Kravchenko M.A., Varakin Yu.Ya., Gnedovskaya E.V., Suslina Z.A. Risk factors for the development of cerebrovascular disease according to the screening of the middle-aged population of Ulyanovsk. *Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii*. 2014;1(8):4–9. (in Russian)]
8. Долгова И.Н., Копенко Т.А., Матевосян М.А. Факторы риска цереброваскулярных заболеваний в зависимости от пола. *Международный студенческий научный вестник* 2016;4:65–66. [Dolgova I.N., Kopenko T.A., Matevosyan M.A. Risk factors for cerebrovascular disease by gender. *Mezhdunarodnyj studencheskiy nauchnyj vestnik*. 2016;4:65–66. (in Russian)]
9. Меркин А.Г., Кажин В.А., Комаров А.Н., Фонарев А.В., Приятель В.А., Никифоров И.А. Профилактика цереброваскулярных заболеваний и когнитивных расстройств в психиатрической и неврологической практике (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):95–100. [Merkin A.G., Kazhin V.A., Komarov A.N., Fonaryov A.V., Priyatel V.A., Nikiforov I.A. Prevention of cerebrovascular disease and cognitive impairment in psychiatric and neurological practice (literature review) *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016;8(3):95–100 (in Russian)] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-95-100>.
10. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., Белова Н.В., Скудери А., Антигани П.Л. Влияние терапии препаратом Цитофлавин на структурно-функциональное ремоделирование церебральных сосудов при различных стадиях гипертонической болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;7(117):28–35. [Belova L.A., Mashin V.V., Kolotik-Kameneva O.Yu., Belova N.V., Skuderi A., Antignani P.L. The effect of therapy with the drug Cytoflavin on the structurally functional remodeling of cerebral vessels in various stages of hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2017;7(117):28–35. (in Russian)] DOI:10.17116/jnevro2017117128-35.
11. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Рожкова А.В., Воллов М.Б., Жуковская Н.В., Маджидова Ё.Н. Возможности применения Цитофлавина при лечении когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с головными болями напряжения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;11(119):32–36. [Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A., Rozhkova A.V., Volov M.B., Zhukovskaya N.V., Madzhidova Yo.N. Possibilities of using Cytoflavin in the treatment of cognitive and emotional disorders in patients with tension headaches. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2019; 11(119):32–36. (in Russian)] DOI:10.17116/jnevro20191191132.
12. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека. *Нефрология*. 2014;18(2):33–41. [Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. Succinic acid and its use in medicine. Part I. Succinic acid: a metabolite and metabolic regulator of the human body. *Nefrologiya*. 2014;18(2):33–41. (in Russian)]
13. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;3:30–39. [Mazin P.V., Sheshunov I.V., Mazina N.K. Meta-analytical assessment of the clinical efficacy of cytoflavin in neurological diseases. *Zhurnal nevrologi i ipsikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;3:30–39. (in Russian)] DOI: 10.17116/jnevro20171173128-39.
14. Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. *Consilium Medicum*. 2016;2(18):8–12. [Fedin A.I. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. *Consilium Medicum*. 2016;2(18):8–12. (in Russian)]
15. Kapil N., Datta Y.H., Alakbarova N., Bershad E., Selim M., Liebeskind D.S., Bachour O., Rao G.H.R., Divani A.A. Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Prevention of Ischemic Stroke. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2017;23(4):301–318. DOI: 10.1177/1076029616660762. Epub 2016 Jul 26.

## Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Федоров С.А.<sup>1</sup>, Анцыгина Л.Н.<sup>1</sup>, Кордаатов П.Н.<sup>1</sup>, Медведев А.П.<sup>1,2</sup>, Журко С.А.<sup>1</sup>, Вайкин В.Е.<sup>1</sup>

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ОСЛОЖНЕННОЙ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева», 603950, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

*Постинфарктная аневризма сердца является одним из наиболее грозных осложнений острого инфаркта миокарда, определяя высокие показатели летальности. Несмотря на совершенствование современных методов диагностики, а также модернизацию системы оказания высокоспециализированной медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом, вопросы, посвященные рассматриваемой проблеме, не потеряли своей актуальности. Имеющиеся на данное время публикации малочисленны и касаются лишь конкретных случаев, которые демонстрируют преимущества того или иного вида хирургической коррекции. Рассматриваемое клиническое наблюдение демонстрирует тактический подход по отношению к пациенту с острой тромбированной постинфарктной аневризмой вертешки левого желудочка, чей послеоперационный период осложнился развитием массивной тромбоэмболии легочной артерии. Полученные результаты этапного хирургического лечения наглядно показывают эффективность активно-го хирургического подхода по отношению к пациентам высокого преморбидного профиля.*

**Ключевые слова:** *постинфарктная аневризма сердца; тромбоэмболия легочной артерии.*

**Для цитирования:** Федоров С.А., Анцыгина Л.Н., Кордаатов П.Н., Медведев А.П., Журко С.А., Вайкин В.Е. Хирургическое лечение постинфарктной аневризмы левого желудочка, осложненной массивной тромбоэмболией легочной артерии. *Клиническая медицина.* 2020;98(6):461–467. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-461-467

**Для корреспонденции:** Федоров Сергей Андреевич — канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург; e-mail: [Sergfedorov1991@yandex.ru](mailto:Sergfedorov1991@yandex.ru)

Fedorov S.A.<sup>1</sup>, Antsygina L.N.<sup>1</sup>, Kordatov P.N.<sup>1</sup>, Medvedev A.P.<sup>1,2</sup>, Zhurko S.A.<sup>1</sup>, Vaikin V.E.<sup>1</sup>

### SURGICAL TREATMENT OF POSTINFARCTION OF THE LEFT VENTRICULAR ANEURISM, COMPLICATED BY MASSIVE PULMONARY EMBOLISM

<sup>1</sup>Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician Korolev B.A., 603950, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

*Postinfarction heart aneurysm is one of the most dangerous complications of acute myocardial infarction, determining high mortality rates. Despite the improvement of modern diagnostic methods, as well as the modernization of the system for providing highly specialized medical care to patients with acute coronary syndrome, the issues related to this issue have not lost their relevance. The publications available at this time are few and relate only to specific cases that demonstrate the advantages of a particular type of surgical correction. This clinical observation demonstrates a tactical approach to a patient with acute thrombosed postinfarction aneurysm of the upper left ventricle, when postoperative period was complicated by the development of a massive pulmonary embolism. The obtained results of stage-by-stage surgical treatment clearly show the effectiveness of the active surgical approach in relation to patients with a high premorbid profile.*

**Keywords:** *postinfarction aneurysm of the heart; pulmonary embolism.*

**For citation:** Fedorov S.A., Antsygina L.N., Kordatov P.N., Medvedev A.P., Zhurko S.A., Vaikin V.E. Surgical treatment of postinfarction of the left ventricular aneurism, complicated by massive pulmonary embolism. *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(6):461–467. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-461-467

**For correspondence:** Sergey A. Fedorov — MD, PhD, cardiovascular surgeon Specialized Heart Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev; e-mail: [sergfedorov1991@yandex.ru](mailto:sergfedorov1991@yandex.ru)

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

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

#### Information about authors

Fedorov S.A., <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>

Antsygina L.N., <https://orcid.org/0000-0004-5075-2145>

Kordatov P.N., <https://orcid.org/0000-0003-4725-3174>

Medvedev A.P., <https://orcid.org/0000-0003-1757-5962>

Zhurko S.A., <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>

Vaikin V. E., <https://orcid.org/0000-0001-6217-9593>

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на сегодняшний день является наиболее распространенной формой ургентной патологии, определяющей высокие показатели морбидности и летальности [1, 2]. Так, согласно данным отечественных авторов, на территории Российской Федерации частота встречаемости ИБС составляет 6210 случаев на 100 000 взрослого населения [1]. Наиболее опасным и непредсказуемым осложнением ИБС, несмотря на целый арсенал существующих методов лечения, продолжает оставаться острый инфаркт миокарда (ОИМ). Согласно данным Л.А. Бокерия, частота ежегодно перенесенных ОИМ составляет 140 случаев на 100 000 населения [1]. По данным ряда реестров, в США отмечается ежегодная верификация ОИМ у 1 млн человек [2, 3]. При этом постинфарктная аневризма сердца (ПИАС) как осложнение ОИМ встречается в 8,5–34% случаях и, как правило, имеет передне-перегородочно-верхушечную локализацию (80–90%) [4]. По данным крупного исследования Coronary Artery Surgery Study (CASS), базировавшегося на результатах проведенных коронароангиографий, частота развития ПИАС составила 7,6% [5]. Подобный статистический разброс литературных данных, с одной стороны, предопределен отсутствием стандартизированных многоцентровых исследований, с другой стороны, определяется молниеносным характером развивающейся кардиальной катастрофы, что позволяет верифицировать ПИАС уже на секционном материале [6]. Проанализировав данные современной литературы, можно сказать, что ПИАС формируется у каждого 5-го пациента с обширным трансмуральным ОИМ [1, 3, 5, 6].

Если говорить о гендерных особенностях формирования ПИАС, то у пациентов мужского пола аневризма встречается в 5–7 раз чаще по сравнению с женщинами, что определяется эпидемиологическими особенностями протекания ИБС в целом [7]. Имеющиеся на данный момент публикации свидетельствуют о формировании ПИАС в 5,5 % случаев среди пациентов пожилого и старческого возраста, достигая 13% случаев ОИМ в группе больных в возрасте до 40 лет [8]. Подобная тенденция определена широтой поражения левого желудочка (ЛЖ) среди больных молодого возраста ввиду отсутствия коллатерализации коронарного кровотока, а также отсутствия механизмов компенсации сократительной способности миокарда ЛЖ в скомпрометированных условиях функционирования [2, 6, 8].

В основе патоморфологических изменений миокарда в остром периоде ОИМ лежит непропорциональное истончение и растягивание инфаркт-ассоциированной области, которая в силу объективных причин теряет способность противостоять избыточному внутрижелудочковому давлению, что ведет к ее выбуханию и формированию аневризмы [9]. Одним из наиболее грозных осложнений ОИМ является нарушение целостности камер сердца, обусловленное разрывом наиболее истонченной зоны ЛЖ, что в большинстве процентов

случаев предопределяет развитие неблагоприятного клинического исхода [9, 10]. Современные методики консервативного лечения ПИАС малоэффективны, что определяет 5-летние показатели выживаемости больных 47–70% [10]. Основными причинами неблагоприятного клинического результата являются желудочковые нарушения ритма (около 50% случаев), прогрессирующая сердечная недостаточность (33% случаев), а также повторные ОИМ, наблюдаемые у 11% больных [8, 10].

Эра хирургических методик пластики ПИАС начинается с 1944 г., когда С.С. Beck [11] выполнил успешную пликацию области ПИАС без искусственного кровообращения (ИК). В 1955 г. С.Р. Bailey и W. Likoff [12] выполнили резекцию аневризмы ЛЖ у 6 больных, используя модифицированное отжатие верхушки ЛЖ через торакотомический доступ. В последующем внедрение методик ИК и оптимизация алгоритмов перфузиологического пособия позволили качественно изменить роль хирургического метода лечения ПИАС, определив больший процент выживаемости прооперированных больных [13]. Несмотря на это, летальность в рассматриваемой группе больных остается достаточно высокой и составляет 5–7%, достигая 20% в группе больных с исходно низкими функциональными резервами миокарда [13, 14]. Основной причиной летальности остается острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), которая развивается в 64% случаев и зачастую является устойчивой к проводимой многокомпонентной консервативной терапии и применяемым методикам немедикаментозной поддержки [14]. Помимо этого, ранний послеоперационный период рассматриваемой группы пациентов осложняется проявлениями полиорганной, дыхательной, печеночно-почечной недостаточности, которые являются высокоспецифичными для послеоперационного периода пациентов кардиохирургического профиля [1, 5, 14].

Попытки нивелировать обозначенные выше осложнения оставляют в тени венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), частота и морбидность которых определяет их приоритетный статус в летальности пациентов кардиохирургического профиля [15].

#### *Приводим клиническое наблюдение.*

Больной П., 69 лет, госпитализирован в отделение хирургического лечения ИБС ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» по экстренным показаниям 30.07.19 г. с диагнозом: ИБС, подострая стадия Q-инфаркта миокарда передне-перегородочно-верхушечно-боковой области (от 15.07.2019 г.), осложненного острой тромбированной аневризмой верхушки левого желудочка, разрывом свободной стенки левого желудочка, гемоперикардом. Состояние после дренирования полости перикарда от 24.07.2019. Гипертоническая болезнь III, степень 2, риск 4. На момент госпитализации пациент предъявлял жалобы на постоянные тянущие боли в области сердца, иррадиирующие в левую верхнюю конечность, купируемые постоянной вну-

тривенной инфузией препаратов нитроглицеринового ряда, ортопноэ, эпизоды сердцебиения и перебоев в работе сердца.

При анализе первичной документации была установлена длительность коронарного анамнеза в течение последних 3 лет, по поводу чего больной находился на амбулаторном наблюдении кардиолога по месту жительства. Резкое ухудшение состояния 15.07.2019 г., когда на фоне полного благополучия больной отметил появление «стреляющих» болей в области сердца, толерантных к приему препаратов нитроглицеринового ряда, резкую одышку, в связи с чем был госпитализирован в ОРИТ ГКБ № 5 Нижнего Новгорода с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС). На момент поступления в ГКБ № 5 состояние больного оценивалось как крайне тяжелое, что потребовало применения методик консервативной поддержки системной гемодинамики в условиях ОРИТ и определило отсроченное проведение селективной коронарографии (СКГ). По данным ЭКГ при поступлении был установлен острый период  $Q$ -образующего ОИМ передней локализации (патологический зубец  $Q$  в V4–V5 отведениях, элевация сегмента ST до 4 мм в отведениях V1–V6). После купирования явлений ОССН и затяжного ангинозного приступа больному выполнено трансторакальное ЭхоКГ, по результатам которого были верифицированы тромбированная аневризма ЛЖ, гемоперикард. Учитывая нарастание явлений тампонады сердца с эпизодами падения параметров центральной гемодинамики, 24.07.2019 г. больному выполнено дренирование полости перикарда с эвакуацией до 75 мл свежей крови, что свидетельствовало о разрыве миокарда ЛЖ в области сформированной аневризмы. На фоне проводимой интенсивной терапии состояние больного стабилизировалось, явлений нарастания тампонады сердца не отмечалось. 29.07.2019 г. для уточнения характера поражения коронарного русла была выполнена СКГ, по данным которой была обнаружена продленная окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА). С учетом полученных результатов дообследования был проведен расширенный кардиохирургический консилиум с участием специалистов ГБУЗ НО «СМКБ им. академика Б.А. Королева». Принимая во внимание тяжесть исходного состояния больного, данные анамнеза, а также результаты объективных методов обследования, было рекомендовано выполнение открытого оперативного вмешательства — пластика постинфарктной аневризмы ЛЖ, маммарокоронарное шунтирование ПНА (МКШ-ПНА) в условиях искусственного кровообращения. 30.07.19 г. больной переведен в кардиохирургическую больницу, где госпитализирован в ОРИТ. При поступлении пациенту проводилась вазотоническая, кардиопротективная и диуретическая инфузионная терапия с целью стабилизации явлений левожелудочковой недостаточности.

По данным ЭКГ от 30.07.19 г.: ритм синусовый, регулярный с ЧСС 85 в минуту. Подострая стадия  $Q$ -ИМ

в передне-перегородочно-верхушечно-боковой области, признаки ПИАС в зоне инфаркта.

Результаты трансторакальной ЭхоКГ от 30.07.19 г.: полость перикарда расширена по всем стенкам: по боковой и нижней до 10–11 мм., по передней — до 13 мм в апикальной трети и до 23 мм в базальной трети, с наличием сгустков на всем протяжении. Дилатация правого предсердия (ПП) до 53/42 мм, левого предсердия (ЛП) до 55/39 мм. Регургитация на митральном клапане (МК) 0–I степени, на трикуспидальном клапане (ТК) — II степени. Диаметр нижней полой вены (НПВ) 1,3 см, коллабирует на вдохе более 50%. Расчетное давление в легочной артерии (ЛА) по трикуспидальной регургитации составило 28–32 мм рт. ст. (пиковое) и 18–23 мм рт. ст. (среднее). Постинфарктное ремоделирование ЛЖ. Дискинезия верхушки, апикальных отделов передней стенки и межжелудочковой перегородки (МЖП). В области верхушки ЛЖ лоцировалось гиперэхогенное пристеночное образование — массивный тромб размером 5,0×3,0 см, объем тромба 35 мл. Снижение глобальной систолической функции ЛЖ. Конечно-диастолический объем (КДО) 215 мл, конечно-систолический объем (КСО) 114 мл, ударный объем (УО) 91 мл, фракция выброса (ФВ) 47% (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки).

Показатели общего и биохимического анализа крови находились в пределах допустимых изменений и не оказывали принципиального влияния на тактику ведения пациента, а также объем планируемого хирургического пособия.

Учитывая клинику заболевания, данные инструментального обследования, характер поражения коронарных артерий, больному планировалось оперативное лечение в условиях ИК по жизненным показаниям. Риск хирургического вмешательства составил 45,93% по шкале EuroSCORE II.

В 16:15 30.07.2019 г. было отмечено резкое ухудшение состояния больного, падение параметров центральной гемодинамики, нарастание явлений тампонады сердца, ввиду чего пациент был взят в операционную по экстренным показаниям.

Этапу стернотомного доступа к сердцу предвляла канюляция правой бедренной артерии для проведения аортальной трассы АИК-а. В последующем была выполнена продольная срединная стернотомия, дополненная продольной перикардотомией. Ввиду необходимости широкого поля визуализации во время реконструктивного вмешательства на ЛЖ границами перикардотомического разреза считали непарную вену в верхнем углу разреза и перикардо-диафрагмальные складки в нижнем углу. При ревизии полости перикарда отмечалось до 200 мл жидкой крови и около 50 мл сгустков. После осушения и ревизии полости перикарда было выполнено подключение венозной трассы АИК-а путем проведения двухступенчатой венозной канюли в полость ПП через его ушко. Учитывая исходную тяжесть состояния больного, а также нестабильность

параметров центральной гемодинамики от выделения левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) было решено воздержаться. В качестве шунтирующего кондукта использован фрагмент правой большой подкожной вены, выделение которого шло параллельно процессу кардиотомного доступа. После выхода на расчетную производительность ИК выполнено пережатие аорты и антеградное введение кардиоплегического раствора (КПР) в ее корень.

После остановки сердечной деятельности была визуализирована аневризма передне-верхушечной области  $4,5 \times 4 \times 5$  см (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

Ткани аневризматического мешка серого цвета, рыхлой консистенции с четким истонченным фиброзно-измененным участком, коллабируемым в полость ЛЖ. В центре аневризматического мешка, ближе к верхушке сердца, локализовалось перфорационное отверстие 2 см в диаметре, прикрытое сгустками со стороны полости ЛЖ. Также было отмечено монотонное подтекание крови через перфоративное отверстие со стороны полости ЛЖ.

Продольным разрезом (около 4 см) через инфарцированную зону и дефект стенки ЛЖ была вскрыта полость аневризматического мешка, в просвете которого содержалось большое количество тромботических масс смешанного характера. Далее выполнено разведение краев аневризматического мешка с помощью двух держалок с целью улучшения визуализации внутрижелудочковых структур сердца. Тромботические массы удалены. В качестве профилактики материальной эмболии полость ЛЖ неоднократно промыта физиологическим раствором. В полость ЛЖ циркулярно имплантирована заплата из ксеноперикарда ( $5,0 \times 5,0$  см) с выключением зоны поврежденного эндотелия и кистированием шейки аневризматического мешка.

Завершающим шагом внутриполостного этапа операции было наложение трехрядного обвивного шва свободной стенки ЛЖ, проходящего через встречные тефлоновые прокладки, нитью пролен 2.0. Далее следовал непосредственно коронарный этап операции в объеме аутовенозного шунтирования ПНА.

По окончании оперативного вмешательства больной переведен в ОРИТ в стабильно тяжелом состоянии.

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

Ранний послеоперационный период протекал с явлениями синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), потребовавшими продленного курса инфузионной вазотонической и дезинтоксикационной терапии, стандартной антикоагулянтной и дезагрегантной терапии. Больной экстубирован 09.08.2019 г. с сохраняющимися явлениями дисциркуляторной энцефалопатии, а также пароксизмами тахиформы фибрилляции

предсердий (ФП), купируемыми медикаментозно. Ежедневно проводимое трансторакальное ЭхоКГ демонстрировало положительную гемодинамическую эффективность выполненного реконструктивного вмешательства. Так, было зафиксировано снижение легочной гипертензии, повышение сократительной способности миокарда ЛЖ, а также отсутствие дополнительных включений в области имплантированной заплаты. 11.08.2019 г. отмечено резкое ухудшение состояния в виде нарастания одышки, резкой слабости, гипоксемии (снижение сатурации до 80%). На фоне прогрессирующей ДН у пациента развился пароксизм ФП с ЧСС до 160 в минуту, не купируемый различными консервативными методами лечения. Отмечалось отхождение большого количества слизисто-геморрагической мокроты, появление резких болей в грудной клетке с последующим нарушением сознания до уровня сопора. Учитывая молниеносный характер развивающегося симптомокомплекса, а также прогрессирование ДН, больной был реинтубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких.

По данным ЭКГ от 12.08.2019 г.: ритм синусовый, ЧСС 81 ударов в минуту, QRS 111 мс, подъем сегмента ST и QS в отведениях V2–V5.

Результаты трансторакальной ЭхоКГ от 12.08.2019 г. продемонстрировали резко отрицательную динамику в виде нарастания легочной гипертензии (расчетное давление в ЛА по трикуспидальной регургитации 81–86 мм рт. ст. (пиковое) и 65–70 мм рт. ст. (среднее)), прогрессирующую недостаточность правых камер сердца (дилатация ПП до 50/43 мм, регургитация на ТК III степени, диаметр НПВ 2,1 см, коллабирует на вдохе до 50%), а также формирование пристеночного тромба в проекции имплантированной ксеноперикардальной заплаты размером  $3,5 \times 2,2$  см и площадью 10,1 см<sup>2</sup> (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки).

Принимая во внимание молниеносный характер развивающейся правожелудочковой дисфункции, больному была проведена мультиспиральная компьютерная томография — ангиопульмонография с контрастированием (МСКТ-АПГ), по результатам которой выявлена картина центральной острой массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), осложненная инфаркт-пневмонией сегментов S6, S9, S10 справа и сегмента S10 слева. В плане верификации источника по формированию субстрата ТЭЛА проведено дуплексное сканирование вен нижних конечностей. По результатам последнего был обнаружен острый флотирующий тромбоз поверхностной бедренной вены слева (ПБВ), с флотирующей головкой до 3,5 см.

Учитывая клиническую картину, тяжесть основной и сопутствующей патологии, данные инструментальных методов обследования, больному было показано оперативное вмешательство в объеме тромбэмболэктомии из легочной артерии в условиях параллельной перфузии ИК, а также тромбэктомия из общей бедренной вены (ОБВ) слева, пликация ПБВ слева. От выполнения

повторного реконструктивного вмешательства на ЛЖ было решено воздержаться в виду высокого морбидного профиля пациента. Риск по EuroSCORE II на момент выполнения повторной операции составил 69,84%.

13.08.2019 г. выполнено оперативное вмешательство — тромбэмболектомия из трифуркации легочной артерии справа и верхней долевого артерии слева. Пликация поверхностной бедренной вены слева.

Типичным доступом выделена бифуркация ОБВ с переходом на ПБВ и глубокую бедренную вену (ГБВ). Выполнена пликация устья ПБВ с тромбэктомией из дистальных отделов венозного русла катетером Фогарти 3.0 (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки).

Параллельно с выполнением сосудистого этапа вмешательства выполнялся торакотомический доступ по ранее сформированному послеоперационному рубцу. После подключения артериальной и венозной трасс ИК произведена ревизия полости перикарда. Сердце гиповолемично, умеренно увеличено в размерах за счет правых отделов. Легочная артерия расширена, напряжена. Шунт АКШ-ПНА выделен на протяжении, функционирует. После выхода на расчетную производительность начата нормотермическая перфузия продолжительностью 39 мин. Аорта во время основного этапа операции не пережималась.

Продольным разрезом вскрыт ствол легочной артерии с классическим переходом на его левую ветвь. Справа в устье трифуркации долевого артерий визуализируются свежие «красные» окклюзирующие тромбы, частично фиксированные к стенке артерии. Слева в устье верхней долевого артерии локализуется рыхло фиксированный свежий окклюзирующий тромб. Выполнена прямая тромбэмболектомия из долевого ветвей легочной артерии с получением адекватного ретроградного кровотока (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки).

Послеоперационный период протекал с явлениями СПОН, с преобладанием печеночно-почечной недостаточности и ДН, что потребовало проведения многокомпонентной интенсивной терапии, начатой в отделении ОРИТ и продолженной в условиях кардиохирургического стационара. Пациент выписан на 12-е послеоперационные сутки в стабильном удовлетворительном состоянии с рекомендованными консультациями специалистов клиники с интервалом 1 раз в 6 месяцев.

### Заключение

Рассмотренный случай из клинической практики наглядно демонстрирует пример формирования острой тромбированной ПИАС, развившейся в подострой стадии трансмурального ИМ. Проведение трансторакальной ЭхоКГ позволяет не только определить наличие ПИАС, провести ее детальную геометрическую оценку, а также определить показания к реконструктивному вмешательству на ЛЖ.

При анализе анамнеза заболевания рассматриваемого пациента становится очевидным, что формирование ПИАС произошло на первой неделе формирования

ОИМ, что определено патофизиологическими изменениями миокарда ЛЖ в зоне формируемого рубцового процесса, характеризующегося наивысшей степенью миомаляции. Резкое ухудшение состояния больного, а также появление признаков тампонады сердца отчетливо демонстрирует разрыв миокарда ЛЖ в наиболее истонченном участке ишемизированного миокарда ЛЖ. Процесс тромбирования ПИАС, угрожаемый вариантами кардиоэмболических осложнений, в нашем случае позволил герметизировать полость ЛЖ и спасти жизнь больному, что на фоне своевременно проведенного дренирования перикарда позволило стабилизировать его состояние для проведения последующих методов дообследования.

Активная хирургическая тактика в отношении рассматриваемого пациента была определена исходной тяжестью его состояния, а также нарушением герметизации ЛЖ, что само по себе является абсолютным показанием к оперативному вмешательству. В отсутствие вышеобозначенных параметров мы считаем оправданным выполнение операции в сроки более 6 недель после формирования ОИМ, что определяется сроками фиброзного уплотнения инфаркт-ассоциированной области, предполагающими снижение интраоперационных рисков развития неблагоприятных кардиальных осложнений.

Результаты трансторакальной ЭхоКГ внесли крайне важный вклад и в выбор тактики выполняемого вмешательства. Так, наличие гемоперикарда и признаков тампонады сердца предопределили первоочередное подключение периферической артериальной трассы ИК с последующим выполнением этапа кардиотомного доступа. Параметры геометрической формы ПИАС полностью совпали с интраоперационными данными, что послужило основанием для выбора объема выполненной реконструкции ЛЖ. Длительное ИК, определенное объемом выполненной операции, а также исходный преморбидный фон послужили причиной развития послеоперационных осложнений.

Развитие ТЭЛА в раннем послеоперационном периоде, а также ретромбоз в области имплантированной ксеноперикардиальной заплатки произошли на фоне применения адекватной схемы антикоагулянтной терапии, что может косвенно свидетельствовать о наличии у данного больного нарушения функций свертывающей системы крови. Помимо этого, в механизм формирования ВТЭО в данном случае легли и другие постулаты триады Вирхова. А именно: длительная иммобилизация и стаз периферических венозных бассейнов, с одной стороны, и наличие печеночно-почечной недостаточности, повлекшее за собой травматизацию эндотелиального слоя сосудистой стенки, с другой.

Тромбоэмболия легочной артерии является грозным заболеванием, характеризующимся большими трудностями первичной верификации из-за полиморфизма развивающихся симптомокомплексов, а также крайне высокими показателями летальности. Согласно резуль-

татам Фрамингемского исследования, летальность при ТЭЛА составляет 15,6% от всей госпитальной летальности, причем на долю пациентов хирургического профиля приходится 18%, тогда как 82% представлены больными с терапевтической, в том числе с кардиологической патологией. В нашем случае мы столкнулись с более серьезной проблемой. Так, наличие ПИАС на фоне снижения глобальной сократительной функции ЛЖ приводит к повышению давления в малом круге кровообращения и развитию легочной гипертензии с последующими явлениями правожелудочковой недостаточности. С другой стороны, остро развивающаяся массивная ТЭЛА приводит к резкому повышению легочной гипертензии, что на фоне субкомпенсированной функции ПЖ может привести к развитию крайне неблагоприятного исхода. Обладая опытом выполнения более 200 тромбэмболэктомий из легочной артерии, мы можем сказать, что время ее выполнения в подобных случаях идет на минуты и напрямую зависит от тактики, принятой по отношению к рассматриваемой группе больных. Жизненно необходимым условием развития благоприятного клинического исхода является быстрая верификация развивающейся кардиальной катастрофы, в свете чего считаем необходимым ежедневное проведение трансторакальной ЭхоКГ во время нахождения пациентов кардиохирургического профиля в ОРИТ, а также при длительной иммобилизации больного, чей послеоперационный период протекает с явлениями СПОН.

При этом принципиально важным аспектом хирургического лечения пациентов с ТЭЛА является быстрая дезобструкция ствола ЛА, выполняемая на фоне параллельной перфузии ИК, что позволяет в кратчайшие сроки нивелировать избыточное давление на правые камеры сердца, а также профилировать явления ОССН в ранние послеоперационные сроки. Наличие повторного ИК у пациента с исходно низкими функциональными резервами миокарда ЛЖ, оперируемого на фоне выраженного многокомпонентного СПОН, по нашему мнению, предопределяет развитие неблагоприятного исхода заболевания. Руководствуясь пониманием этого патофизиологического порочного круга, мы решили отказаться от выполнения тромбэктомии из ЛЖ и повторного реконструктивного вмешательства.

Ранняя активизация больного, рассматриваемая нами как один из компонентов быстрой послеоперационной реабилитации, а также своевременно скорректированная схема антикоагулянтной терапии позволили добиться хорошего клинического результата, что наглядно демонстрируют результаты отдаленного периода наблюдения.

В заключение хотелось отметить, что, несмотря на крайне тяжелый преморбидный фон пациентов с ПИАС, а также характер и объем выполняемого хирургического пособия, залогом успешного клинического результата является наличие слаженной команды

специалистов различного профиля, прилагающих все свои усилия во благо излечения этой тяжелой группы больных.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Вищипанов С.А., Коваленко О.А., Вищипанов А.С., Амирбеков М.М. и др. К вопросу об отдаленных результатах хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным разрывом межжелудочковой перегородки. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2017;18(1):13–18. ISSN:1810-0694. eISSN:2410-9959.
2. Алшибая М.М. Стратегия и хирургическая техника при постинфарктных разрывах сердца. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2017;1(12):66. ISSN:2309-1908.
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics 2011 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2011;123(4):e18–e209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21160056
4. Oshima Y., Yamasaki K., Otsuki A., Nakasone M., Endo R., Moriyama N. et al. Peripartum myocardial infarction associated with coronary spasm and acquired protein S deficiency: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(48):e18108. DOI: 10.1097/MD.00000000000018108.
5. Dourado L.O.C., Bittencourt M.S., Pereira A.C., Poppi N.T., Dallan L.A.O., Krieger J.E., Cesar L.A.M., Gowdak L.H.W. Coronary artery bypass surgery in diffuse advanced coronary artery disease: 1-year clinical and angiographic results. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;66(6):477–482. DOI: 10.1055/s-0037-1601306. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28355655
6. Smit M., Coetzee A.R., Lochner A. The Pathophysiology of Myocardial Ischemia and Perioperative Myocardial Infarction. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2020;34(9):2501–2512. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.10.005.
7. Gregson J., Kaptoge S., Bolton T., Pennells L., Willeit P., Burgess S., Bell S., Sweeting M., Rimm E.B., Kabrhel C., Zöller B., Assmann G., et al. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiol.* 2019;4(2):163–173. PMID: 30649175. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4537.
8. Claeys M.J., Vandekerckhove Y., Cosyns B., Van de Borne P., Lancellotti P. Summary of 2019 ESC Guidelines on chronic coronary syndromes, acute pulmonary embolism, supraventricular tachycardia and dislipidaemias. *Acta Cardiologica.* 2020;10:1–8. PMID: 31920149. DOI: 10.1080/00015385.2019.1699282.
9. Ruzza A., Czer L.S.C., Arabia F., Vespignani R., Esmailian F., Cheng W., De Robertis M.A., Trento A. Left ventricular reconstruction for postinfarction left ventricular aneurysm: review of surgical techniques. *Tex. Heart Inst. J.* 2017;44(5):326–335. DOI: 10.14503/THIJ-16-6068. eCollection 2017 Oct. PMID: 29259502
10. Raja S.G., Salehi S., Bahrami T.T. Impact of technique of left ventricular aneurysm repair on clinical outcomes: current best available evidence. *J. Card. Surg.* 2009;24(3):319–24. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2009.00846.x. PMID: 19438791
11. Beck C.S. *Ann. Surg.* 1944;120(1):34–40. DOI: 10.1097/0000658-194407000-00004.
12. Likoff W., Bailey Ch.P. Ventriculoplasty: excision of myocardial aneurysm report of a successful case. *J. Am. Med. Assoc.* 1955;158(11):915–20. DOI: 10.1001/jama.1955.02960110021006.
13. Wang Y., Gao C.Q., Wang G., Shen Y.S. Effects of surgical ventricular restoration on left ventricular shape, size, and function for left ventricular anterior aneurysm. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(12):1429–1434. DOI: 10.4103/0366-6999.207467. PMID: 28584205.
14. Ning X., Ye X., Si Y., Yang Z., Zhao Y., Sun Q., Chen R., Tang M., Chen K., Zhang X., Zhang S.J. Prevalence and prognosis of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with post-infarction left ventricular aneurysm: Analysis of 575 cases. *Electrocardiol.* 2018;51(4):742–746. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.03.010. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29803411.

15. Ramadani B., Schurr P., Möhlenkamp S., Lichtenberg A. Endoaneurysmorrhaphy for a giant inferobasal left ventricular aneurysm restoring mitral function. *J. Heart Valve Dis.* 2017;26(5):613–615. PMID: 29762937.
16. Медведев А.П., Федоров С.А. Успешное хирургическое лечение массивной тромбоземболии легочной артерии с одномоментным протезированием митрального клапана. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2018;60(3):254–260. DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-3-254-260.
17. Claeys M.J., Vandekerckhove Y., Cosyns B., Van de Borne P., Lancellotti P. Summary of 2019 ESC Guidelines on chronic coronary syndromes, acute pulmonary embolism, supraventricular tachycardia and dislipidaemias. *Acta Cardiol.* 2020;10:1–8. DOI: 10.1080/00015385.2019.1699282. [Epub ahead of print] PMID: 31920149.
7. Gregson J., Kaptoge S., Bolton T., Pennells L., Willeit P., Burgess S., Bell S., Sweeting M., Rimm E.B., Kabrhel C., Zöller B., Assmann G., et al. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiol.* 2019;4(2):163–173. PMID: 30649175. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4537.
8. Claeys M.J., Vandekerckhove Y., Cosyns B., Van de Borne P., Lancellotti P. Summary of 2019 ESC Guidelines on chronic coronary syndromes, acute pulmonary embolism, supraventricular tachycardia and dislipidaemias. *Acta Cardiologica.* 2020;10:1–8. PMID: 31920149. DOI: 10.1080/00015385.2019.1699282.
9. Ruzza A., Czer L.S.C., Arabia F., Vespignani R., Esmailian F., Cheng W., De Robertis M.A., Trento A. Left ventricular reconstruction for postinfarction left ventricular aneurysm: review of surgical techniques. *Tex. Heart Inst. J.* 2017;44(5):326–335. DOI: 10.14503/THIJ-16-6068. eCollection 2017 Oct. PMID: 29259502
10. Raja S.G., Salehi S., Bahrami T.T. Impact of technique of left ventricular aneurysm repair on clinical outcomes: current best available evidence. *J. Card. Surg.* 2009;24(3):319–24. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2009.00846.x. PMID: 19438791
11. Beck C.S. *Ann. Surg.* 1944;120(1):34–40. DOI: 10.1097/0000658-194407000-00004.
12. Likoff W., Bailey Ch. P. Ventriculoplasty: excision of myocardial aneurysm report of a successful case. *J. Am. Med. Assoc.* 1955; 158(11):915–20. DOI: 10.1001/jama.1955.02960110021006.
13. Wang Y., Gao C.Q., Wang G., Shen Y.S. Effects of Surgical Ventricular Restoration on Left Ventricular Shape, Size, and Function for Left Ventricular Anterior Aneurysm. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(12): 1429–1434. DOI: 10.4103/0366-6999.207467. PMID: 28584205.
14. Ning X., Ye X., Si Y., Yang Z., Zhao Y., Sun Q., Chen R., Tang M., Chen K., Zhang X., Zhang S.J. Prevalence and prognosis of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with post-infarction left ventricular aneurysm: Analysis of 575 cases. *Electrocardiol.* 2018;51(4):742–746. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.03.010. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29803411.

## REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Alshibaya M.M., Vishchipanov S.A., Kovalenko O.A., Vishchipanov A.S., Amirbekov M.M. et al. On the issue of long-term results of surgical treatment of patients with ischemic heart disease with postinfarction rupture of the interventricular septum. *Bulletin of the Bakulev national research center of the Russian Academy of medical Sciences. Cardiovascular diseases.* 2017;18(1):13–18. ISSN: 1810-0694. eISSN: 2410-9959 (In Russ.).
2. Alshibaya M. M. Strategy and surgical technique for postinfarction heart ruptures. *Cardiology: news, opinions, training.* 2017;1(12):66. ISSN: 2309-1908 (In Russ.).
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics 2011 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2011;123(4):e18–e209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21160056
4. Oshima Y., Yamasaki K., Otsuki A., Nakasone M., Endo R., Moriyama N. et al. Peripartum myocardial infarction associated with coronary spasm and acquired protein S deficiency: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(48):e18108. DOI: 10.1097/MD.00000000000018108.
5. Dourado L.O.C., Bittencourt M.S., Pereira A.C., Poppi N.T., Dallan L.A.O., Krieger J.E., Cesar L.A.M., Gowdak L.H.W. Coronary artery bypass surgery in diffuse advanced coronary artery disease: 1-year clinical and angiographic results. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;66(6):477–482. DOI: 10.1055/s-0037-1601306. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28355655
6. Smit M., Coetzee A.R., Lochner A. The Pathophysiology of myocardial ischemia and perioperative myocardial infarction. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2020;34(9):2501–2512. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.10.005.
15. Ramadani B., Schurr P., Möhlenkamp S., Lichtenberg A. Endoaneurysmorrhaphy for a giant inferobasal left ventricular aneurysm restoring mitral function. *J. Heart Valve Dis.* 2017;26(5):613–615. PMID: 29762937.
16. Medvedev A.P., Fedorov S.A. Successful surgical treatment of massive pulmonary embolism with simultaneous mitral valve replacement. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2018;60(3):254–260. DOI: 10.24022 / 0236-2791-2018-60-3-254-260 (In Russ.).
17. Claeys M.J., Vandekerckhove Y., Cosyns B., Van de Borne P., Lancellotti P. Summary of 2019 ESC Guidelines on chronic coronary syndromes, acute pulmonary embolism, supraventricular tachycardia and dislipidaemias. *Acta Cardiol.* 2020;10:1–8. DOI: 10.1080/00015385.2019.1699282. [Epub ahead of print] PMID: 31920149

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Обрезан А.Г.<sup>1,2</sup>, Останина Н.Г.<sup>1,3</sup>, Обрезан А.А.<sup>1,2</sup>**ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ, РАЗВИВШАЯСЯ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ**<sup>1</sup>ФГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ООО Международный медицинский центр «СОГАЗ», 191186, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Александровская больница», 193312, Санкт-Петербург, Россия

*В данной статье представлен клинический случай развития тромбоза легочной артерии после спленэктомии у пациентки, перенесшей автотравму. При удалении селезенки возникает реактивный тромбоцитоз, который и является основным фактором риска развития тромботических осложнений. Показаны варианты диагностики тромбоза и описана тактика назначения антиагрегантных препаратов. Выносятся на обсуждение профилактическое назначение антиагрегантных лекарственных средств в зависимости от выраженности тромбоцитоза в послеоперационном периоде.*

**Ключевые слова:** тромбоз; спленэктомия; разрыв селезенки; инфаркт-пневмония; двусторонний гидроторакс; гепарин; варфарин; эноксапарин.

**Для цитирования:** Обрезан А.Г., Останина Н.Г., Обрезан А.А. Тромбоз легочной артерии, развившаяся у пациентки после спленэктомии. *Клиническая медицина*. 2020;98(6):468–469. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-468-469>

**Для корреспонденции:** Обрезан Андрей Андреевич — ООО ММЦ «Согаз», медбрат постовой, студент Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: [obrezan2@yandex.ru](mailto:obrezan2@yandex.ru)

Obrezan A.G.<sup>1,2</sup>, Ostanina N.G.<sup>1,3</sup>, Obrezan A.A.<sup>1,2</sup>**PULMONARY THROMBOEMBOLISM DEVELOPED IN A PATIENT AFTER SPLENECTOMY**<sup>1</sup>FGBOU VO «Saint Petersburg State University», 199034, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup>LLC «International Medical Center «SOGAZ», 191186, Saint Petersburg, Russia<sup>3</sup>SPB GBUZ «Aleksandrovskaia Hospital», 193312, Saint Petersburg, Russia

*This article presents a clinical case of pulmonary embolism after splenectomy in a patient who suffered an auto injury. When the spleen is removed, reactive thrombocytosis occurs, which is the main risk factor for thromboembolic complications. It shows the options for the diagnosis of thromboembolism and describes the tactics assignment of antiplatelet drugs. The preventive administration of antiplatelet drugs depending on the severity of thrombocytosis in the postoperative period is discussed.*

**Keywords:** thromboembolism; splenectomy; ruptured spleen; heart attack-pneumonia; bilateral hydrothorax; heparin; Warfarin; enoxaparin.

**For citation:** Obrezan A.G., Ostanina N.G., Obrezan A.A. Pulmonary thromboembolism, developed in a patient after splenectomy. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):468–469. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-468-469>

**For correspondence:** Obrezan Andrey Andreevich, LLC «International Medical Center «SOGAZ», FGBOU VO «Saint-Petersburg State University», male nurse, student, e-mail: [obrezan2@yandex.ru](mailto:obrezan2@yandex.ru)

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

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

Received 19.09.19

Селезенка взрослого человека — главный орган лимфопоэза, она вырабатывает лимфоциты и моноциты, координирует реакции иммунного ответа с участием Т- и В-лимфоцитов, а также выполняет роль барьерного фильтра с помощью собственных макрофагов. Селезенка способна депонировать кровь в своих синусоидных капиллярах и венозных синусах. В физиологических условиях в ней также происходит разрушение старых/поврежденных эритроцитов и тромбоцитов.

Примерно в 50% случаев тупой травмы живота наблюдаются повреждения селезенки. Однако разрыв селезенки выявляют лишь у 20–25% пострадавших, и эта патология занимает второе место по частоте встречаемости среди абдоминальных травм.

После спленэктомии увеличивается количество тромбоцитов и их функциональная активность, повышается концентрация фибриногена, угнетается фибринолиз, нарушаются реологические свойства крови в сторону увеличения ее вязкости. Эти изменения со-

храняются и в отдаленный период после оперативного вмешательства, составляя неблагоприятный фон для тромботических осложнений.

В статье представлен случай тромбоза легочной артерии, развившейся у больной после удаления селезенки. Женщина, 27 лет, госпитализирована 05.07.2018 г. в терапевтическое отделение с диагнозом: «Внебольничная пневмония в нижней доле слева, левосторонний экссудативный плеврит».

Выяснено, что с 11.06.2018 г. по 28.06.2018 г. пациентка находилась на лечении в хирургическом отделении с диагнозом: «Автотравма. ЗЧМТ: сотрясение головного мозга. Множественные переломы ребер со 2 по 9 слева. Пристеночный двусторонний пневмоторакс. Закрытая травма живота. Разрыв селезенки. Гемоперитонеум». Выполнены диагностическая лапароскопия, лапаротомия, спленэктомия, дренирование левой плевральной полости по Бюлау. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Дома сохранялись боли в левой половине грудной клетки, за 3 дня до госпитализации в терапевтическое отделение отмечались повышение температуры до 38 °С, кровохарканье. В поликлинике было выполнено рентгеновское исследование и принято решение о госпитализации.

При поступлении в стационар получены следующие объективные данные: состояние средней тяжести, сознание ясное, отеков нет; ЧСС 100 уд./мин, АД 110/70 мм рт. ст.; границы сердечной тупости в норме; тоны сердца ясные, шумов нет; ЧДД 20 в минуту. Выявлен шум трения плевры в нижних отделах грудной клетки слева.

В клинических анализах крови: динамическое повышение тромбоцитов  $863 \times 10^9$ – $790 \times 10^9$ – $824 \times 10^9$  кл/л, лейкоциты  $11,7 \times 10^9$ – $10,3 \times 10^9$  кл/л, гемоглобин 130–124 г/л, СРБ 82–73 мг/л. Иные показатели крови и мочи в норме.

При рентгенографии: переломы IV–VII ребер слева в стадии консолидации, жидкость в левой плевральной полости по IV ребро. При пункции левой плевральной полости получено 1500 мл экссудата. По данным цитологического исследования экссудат содержит клетки мезотелия с реактивными изменениями, большое количество нейтрофильных лейкоцитов, лимфоциты, гистиоциты.

При трехкратном бактериальном исследовании мокроты были выделены *Streptococcus viridans* и *Candida albicans*.

На рентгенограммах инфильтративные изменения не выявлены, однако при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки с контрастированием выявлены признаки тромбоэмболии сегментарных ветвей обеих легочных артерий, инфаркт-пневмонии в S<sub>8</sub> правого и базальных сегментов левого легкого, двусторонний гидроторакс (рис. 1, 2).

На ЭхоКГ и УЗДГ вен нижних конечностей без патологии. ЭКГ — вариант нормы.

В стационаре больная получала левофлоксацин 850 мг/сут, гепарин (инициально 10 000 ЕД с последующим введением эноксапарина 1 мг/кг/сут), варфарин (5 мг с достижением целевого МНО 2,34 ЕД). Через 28 дней выписана в удовлетворительном состоянии.

Даны рекомендации: продолжить прием варфарина до 3 мес. с контролем D-димера и МСКТ органов грудной клетки с контрастированием.

В приведенном клиническом случае продемонстрировано развитие тромбоза *in situ* у пациентки с реактивным тромбоцитозом после спленэктомии. Подобные случаи нацеливают на тщательный мониторинг показателей свертываемости крови после удаления селезенки и проявление настороженности относительно вероятных тромботических реакций. Представляется разумным профилактическое назначение антитромбоцитарных препаратов у пациентов со значительным повышением числа тромбоцитов после спленэктомии.

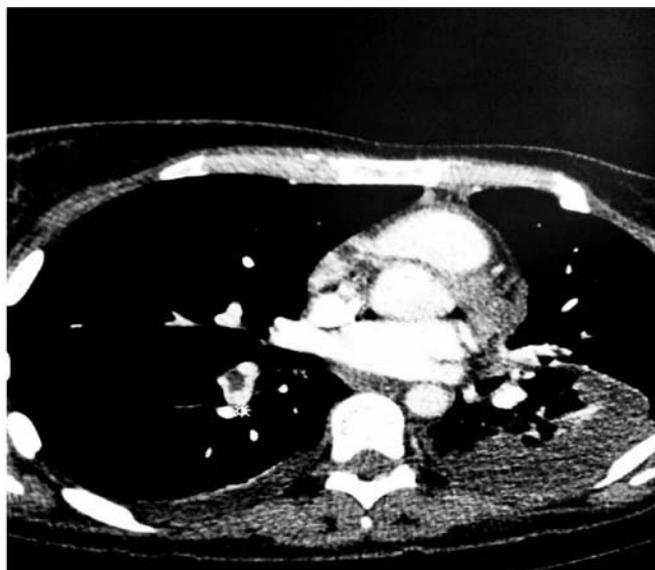


Рис. 1. Средостенный режим МСКТ органов грудной клетки с контрастированием: нарушение распространения контраста по долевым и сегментарным ветвям легочной артерии слева и справа

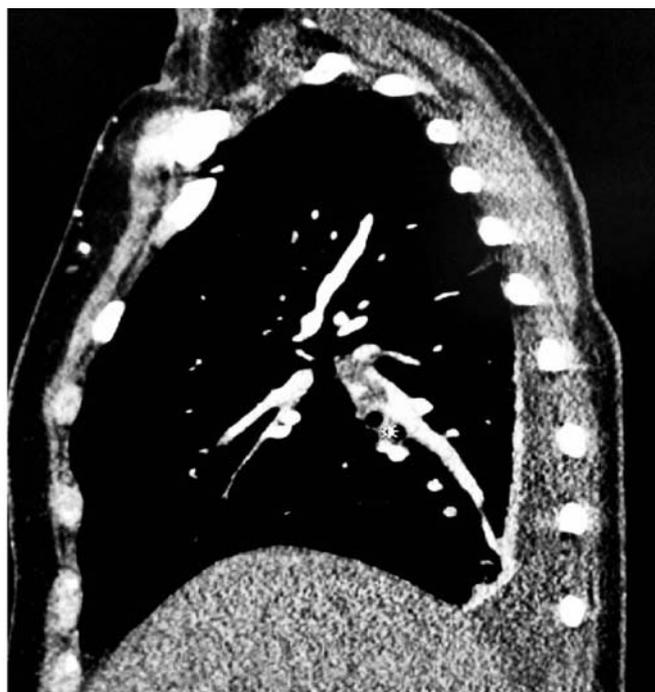


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки с контрастированием: обеднение сосудистого рисунка на периферии левого легкого

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Затевахин И.И. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание. под ред. И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:912. [Zatevakhin I.I. Abdominal surgery. National guide: short edition. Ed.: I.I. Zatevakhin, A.I. Kirienko, V.A. Kubyshkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2017:912. (in Russian)]

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Овчинников Ю.В.<sup>1</sup>, Анучкин А.А.<sup>1</sup>, Палченкова М.В.<sup>1</sup>, Пискун А.В.<sup>2</sup>, Погожий Ю.С.<sup>3</sup>**ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТА ПРИ МИКСОМЕ СЕРДЦА**<sup>1</sup>Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 107392, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ», 115446, Москва, Россия<sup>3</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 115446, Москва, Россия

*Представленный клинический случай демонстрирует возможности кардиопульмонального нагрузочного теста у пациента с жалобами на одышку и дискомфорт за грудиной при физической нагрузке. Особенностью случая является выявление миксома сердца после выполнения нагрузочной пробы.*

Ключевые слова: миксома сердца; клинический случай; кардиопульмональное нагрузочное тестирование.

*Для цитирования:* Овчинников Ю.В., Анучкин А.А., Палченкова М.В., Пискун А.В., Погожий Ю.С. Показатели кардиопульмонального нагрузочного теста при миксоме сердца. *Клиническая медицина*. 2020;98(6):470–472.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-470-472>

*Для корреспонденции:* Овчинников Юрий Викторович — заслуженный врач РФ, д-р мед. наук, доцент, начальник кафедры терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Москва; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

**Ovchinnikov U.V.<sup>1</sup>, Anuchkin A.A.<sup>1</sup>, Palchenkova M.V.<sup>1</sup>, Piskun A.V.<sup>2</sup>, Pogozhiy U.S.<sup>3</sup>****CASE OF DETECTION OF HEART MIXOMAS BASED ON THE RESULTS OF CARDIOPULMONARY LOAD TEST**<sup>1</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. (branch), 107392, Moscow, Russia<sup>2</sup>Yudin's Hospital, 115446, Moscow, Russia<sup>3</sup>Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V., 115446, Moscow, Russia

*Represented clinical case demonstrates the possibilities of cardiopulmonary exercise testing in a patient who complained of shortness of breath and chest discomfort during physical exercise. The characteristic feature of this case is a cardiac mixoma revealed after exercise testing.*

Keywords: cardiac myxoma; clinical case; cardiopulmonary exercise testing.

*For citation:* Ovchinnikov U.V., Anuchkin A.A., Palchenkova M.V., Piskun A.V., Pogozhiy U.S. Case of detection of heart mixomas on the results of cardiopulmonary load test. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):470–472.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-470-472>

*For correspondence:* Ovchinnikov Yury Viktorovich. — S.M. Kirov Military Medical Academy's branch, Moscow; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

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

*Acknowledgments.* The study had no sponsorship.

**Information about authors**Ovchinnikov U.V., <https://orcid.org/0000-0003-1843-087X>Anuchkin A.A., <https://orcid.org/0000-0002-8469-7196>Palchenkova M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6885-9610>Piskun A.V., <https://orcid.org/0000-0001-9297-4061>Pogozhiy U.S., <https://orcid.org/0000-0001-8820-3782>

Received 02.05.20

Миксома относится к первичным опухолям сердца, встречающимся в 0,001–0,3% при аутопсии. Более  $\frac{3}{4}$  первичных опухолей сердца доброкачественные,  $\frac{3}{4}$  из них — миксома. Наиболее частая локализация этого образования — область овальной ямки межпредсердной перегородки левого предсердия. Анализ 100 случаев миксом, проведенный Е. Ladich и соавт. [1], показал, что данное заболевание клинически манифестирует тромбозомболическим синдромом в 26%, одышкой/сердечной недостаточностью в 23%, аритмиями/синкопальными состояниями в 20%, конституциональными симптомами в 6%, протекает асимптомно в 15%, в 10% случаев проявляется болями в груди и прочими симптомами.

Кардиопульмональный нагрузочный тест позволяет оценить работу всех органов и систем, принимающих

участие в обеспечении организма кислородом (сердечно-сосудистая система, легочная система и система крови) и его утилизации (мышечная система), а также выявить причины снижения физической работоспособности. Основные принципы данного теста впервые разработали и предложили в 1973 г. Wasserman и соавт. [2]. Способность обеспечения потребности клеток в кислороде выражается уровнем потребления кислорода и выделения углекислого газа при физической нагрузке, их соотношением, а также сердечным ритмом и вентиляцией легких. Благодаря возможности регистрации указанных параметров, кардиопульмональное нагрузочное тестирование является предпочтительным при работе с пациентами со сниженной по любым причинам толерантностью к физической нагрузке, позволяет

оперативно установить диагноз и снизить стоимость госпитализации. В настоящее время кардиопульмональное нагрузочное тестирование применяется в следующих клинических ситуациях: проведение дифференциальной диагностики, оценка предоперационного риска, разработка программ реабилитации, определение степени тяжести сердечной недостаточности, эффективности назначенного лечения, прогноза у пациентов с ХОБЛ, степени нетрудоспособности, подбор пациентов для клинических исследований [3].

Нами представлен клинический случай обследования пациента, которому был проведен кардиопульмональный нагрузочный тест и выявлены изменения, характерные для патологии сердечно-сосудистой системы, которые при последующем дополнительном обследовании позволили выявить миксому сердца.

При первичном осмотре 30.11.2019 г. мужчина, 57 лет, с длительным стажем курения предъявлял жалобы на одышку и дискомфорт за грудиной при интенсивной физической нагрузке, проходящие самостоятельно во время отдыха. Указанные жалобы беспокоят в течение последних двух лет, за медицинской помощью не обращался. Хронические заболевания отрицает, лекарственные препараты не принимает. Курит — 40 пачка/лет, алкоголем не злоупотребляет. Регулярно занимается физическим трудом, профессия — слесарь. При физикальном обследовании патологических признаков не выявлено. Рост 177 см, вес 79 кг, индекс массы тела  $25 \text{ кг/см}^2$ , артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 80 в мин, частота дыхания 16 в мин, сатурация кислорода по пульсоксиметру ( $\text{SpO}_2$ ) 99%, температура тела  $36,7^\circ\text{C}$ .

С учетом жалоб, наличия у пациента длительного стажа курения, отсутствия обращений за медицинской помощью для определения направления диагностического поиска был выполнен кардиопульмональный нагрузочный тест на стресс-системе с газоанализом Schiller CARDIOVIT AT-104 PC Ergo-Spiro, протокол Ramp. В результате тестирования у пациента выявлено выраженное снижение уровня потребляемого кислорода и анаэробного порога, пониженный прирост ударного объема, одиночные желудочковые экстрасистолы при нагрузке, признаки увеличения давления в системе легочной артерии во время физической нагрузки, недостаточное увеличение систолического АД во время физической нагрузки при нормальных показателях спирометрии, сохранном дыхательном резерве и удовлетворительной оксигенации крови в покое и во время теста (табл.). Выявленные изменения свидетельствуют о наличии у тестируемого стресс-индуцированной ишемии миокарда и сердечной недостаточности [3–6].

С учетом выявленных изменений пациенту проведена трансторакальная эхокардиография, при которой выявлено гиперэхогенное образование левого предсердия площадью  $4,92 \text{ см}^2$ , овальной формы, с нечеткими границами, подвижное, движения соответствуют раскрытию створок митрального клапана, пролабирую-

щее в левый желудочек во время систолы предсердий; левое предсердие увеличено —  $4,11 \text{ см}^2$ , фракция выброса — 64%, определяются гипертрофия межжелудочковой перегородки, уплотнение стенок аорты, аортального клапана. Пациент госпитализирован в кардиологическое отделение.

Для уточнения диагноза выполнена чреспищеводная эхокардиография, при которой в полости левого предсердия на предсердной поверхности передней створки митрального клапана выявлено подвижное объемное образование размерами  $4,0 \times 3,5 \times 2,5 \text{ см}$ , неоднородной эхогенности, с неровными контурами и множественными выростами, обтурирующее во время раскрытия створок фиброзное кольцо и проникающее в левый желудочек на  $2/3$  своего объема (рис. 1, 2, см. на 3-й стр. обложки). Направлен на плановую госпитализацию для хирургического лечения.

В кардиохирургическом стационаре выполнена коронарография, при которой диагностированы стенозирующий атеросклероз дистальной части огибающей артерии (ОА) ЛКА 80%, проксимальной части ОА ЛКА 60%, окклюзия ПКА (рис. 3, см. на 3-й стр. обложки). Проведена операция: удаление новообразования левого предсердия, аортокоронарное шунтирование ветви тупого края (ВТК) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиopleгии (КП). При ревизии полости левого предсердия определено место крепления опухоли — межпредсердная перегородка, проведено иссечение новообразования, материал взят на биопсию. По результатам гистологического исследования верифицирована миксома сердца.

В послеоперационном периоде проводились временная электрокардиостимуляция в связи с преходящим ритмом из атриовентрикулярного соединения, антиаритмическая терапия. Выписан 03.02.2020 г. в удовлетворительном состоянии. По результатам суточного мониторинга через 2 мес. после операции: ритм сердечной деятельности синусовый, диагностически значимых депрессий сегмента ST, пауз длительностью более 2000 мс не зарегистрировано, пациент прошел плановые реабилитационные мероприятия.

Таким образом, проведение кардиопульмонального нагрузочного тестирования у данного пациента позволило выявить систему органов, лимитирующую физическую нагрузку, оценить вклад каждого из компонентов, отвечающих за транспорт кислорода от легких к клетке, а также определить степень толерантности пациента к физической нагрузке. Данная информация получена во время короткого (в среднем 10 мин), не требующего предварительной подготовки теста, который может применяться в амбулаторных и стационарных условиях. Широкое использование данной методики может способствовать сокращению времени и материальных средств при диагностике заболеваний, приводящих к снижению физической работоспособности.

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

## Универсальный протокол исследования КПНТ [5]

Вид упражнения: велоэргометрия. Используемый протокол: Ramp		
VO <sub>2</sub> /кг <sub>max</sub> (мл/кг/мин): 13,1 VO <sub>2</sub> /кг при АП(мл/кг/мин): 10,0	Достигнутый VO <sub>2</sub> от максимально возможного: 44% RER <sub>max</sub> : 1,43	VE/VCO <sub>2</sub> : 32,2 EOV: отсутствовала
P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> (мм рт. ст.): В покое: 28,4 Рост показателя во время теста на: 6,1	VE/VO <sub>2max</sub> : 48,3	ΔQ/ΔVO <sub>2</sub> : 0
VE/MVV: 0,38; ПОСвд (л/мин): перед тестом — 368; после теста: 350 ОФВ <sub>1</sub> (л/мин): перед тестом — 3,29; после теста: 3,24		
Анализ ФВД: А) норма Б) обструкция		
Кривая графика O <sub>2</sub> — пульса (мл/уд): А) равномерный рост во время физической нагрузки Б) устойчивое и раннее плато В) устойчивое снижение		
Кривая графика ΔVO <sub>2</sub> /ΔW: А) равномерный рост во время физической нагрузки Б) устойчивое и раннее плато В) устойчивое снижение		
ЧСС в покое (уд./мин): 83 ЧСС <sub>max</sub> (уд./мин): 117 В пересчете на возраст: ЧСС <sub>max</sub> : 72% ЧСС после 1 мин восстановления (уд./мин): 100	АД в покое (мм рт. ст.): 120/80 АД <sub>max</sub> (мм рт. ст.): 153/82 Достигнутый уровень нагрузки: 94 Вт	Пульсоксиметрия (%): В покое: 99 При максимальной нагрузке: 97
ЭКГ-критерии: А) Отсутствуют нарушения ритма/изменения ST Б) Нарушения ритма/изменения ST: не лимитирующие физическую нагрузку В) Нарушения ритма/изменения ST: лимитирующие физическую нагрузку		Описание ЭКГ: синусовый ритм с одиночными желудочковыми экстрасистолами. Изменений сегмента ST более 1 мм не зарегистрировано
Субъективно. Ведущие симптомы, лимитирующие физическую нагрузку: утомление мышц нижних конечностей, одышка. Максимально переносимый уровень нагрузки достигнут		

VO<sub>2</sub> — объем вдыхаемого кислорода; VO<sub>2</sub>/кг<sub>max</sub> — коэффициент поглощения кислорода на килограмм массы тела при максимальной нагрузке; АП — анаэробный порог; RER<sub>max</sub> — коэффициент респираторного обмена при максимальной нагрузке; VE/VCO<sub>2</sub> — отношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа; EOV — патологическая вентиляция легких; P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе; VE/VO<sub>2max</sub> — отношение минутного объема дыхания к потреблению кислорода при максимальной нагрузке; VE/MVV — отношение минутного объема дыхания к максимальной вентиляции легких; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ПОСвд — пиковая объемная скорость выдоха; O<sub>2</sub>-пульс — поглощение кислорода на сердечное сокращение.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ladich E., Virmani R. Chapter 19 — Tumors of the Cardiovascular System: Heart and Blood Vessels, Editor(s): L. Maximilian Buja, Jagdish Butany, Cardiovascular: Pathology (Fourth Edition). Academic Press. 2016;735–772, ISBN 9780124202191. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420219-1.00019-7>
- Wasserman K., Whipp B.J., Koil S.N., Beaver W.L. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J. Appl. Physiol.* 1973;35(2):236–43. DOI: 10.1152/jappl.1973.35.2.236
- Wasserman K., Hansen J., Sue D.Y., Stringer W., Sietsema K., Sun X.-G., Whipp B.J. Principles of exercise testing and interpretation: Including pathophysiology and clinical applications: Fifth edition, 2011, ISBN 978-1609138998.
- Guazzi M., Adams V., Conraads V. et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126(18):2261–2274. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946.
- Guazzi M., Arena R., Halle M., Piepoli M.F., Myers J., Lavie C.J. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur. Heart J.* 2018;39(14):1144–1161. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw180.02.05.20
- Adachi Hitoshi. Cardiopulmonary Exercise Test: The Most Powerful Tool to Detect Hidden Pathophysiology. *International Heart Journal.* 2017;58(5):654–665. DOI: 10.1536/ihj.17-264.

# История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

*Крайнюков П.Е.<sup>1,2</sup>, Симоненко В.Б.<sup>3</sup>, Абашин В.Г.<sup>1</sup>, Бескровный С.В.<sup>4</sup>*

## ОСТАЛИСЬ СЛУЖИТЬ РОССИИ (СУДЬБЫ ВОЕННЫХ ВРАЧЕЙ РУССКОЙ ИМПЕРАТОРСКОЙ АРМИИ)

<sup>1</sup> ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВО «Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова», 107392, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ 194044, Санкт-Петербург, Россия

*В статье представлены биографические данные военных врачей Русской императорской армии, продолживших служить России после 1917 г. и участвовавших в последующих войнах первой половины XX века.*

**Ключевые слова:** военный врач, Русско-японская война, Первая мировая война, Гражданская война, Советско-финляндская война, Великая Отечественная война, блокада Ленинграда.

**Для цитирования:** Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Бескровный С.В. Остались служить России (судьбы военных врачей Русской императорской армии). *Клиническая медицина*. 2020;98(6):473–479.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-473-479>

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

*Krynyukov P.E.<sup>1,2</sup>, Simonenko V.B.<sup>3</sup>, Abashin V.G.<sup>1</sup>, Beskrovnyy S.V.<sup>4</sup>*

## THEY REMAINED THE SERVANTS OF RUSSIA (THE FATE OF MILITARY DOCTORS OF THE RUSSIAN IMPERIAL ARMY)

<sup>1</sup>Central Military Clinical Hospital of The Ministry of Defense of The Russian Federation named after Mandryka P.V., 107014, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Branch of the Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow), 107392, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation named after Kirov S.M., 194044, St. Petersburg, Russia

*The article presents the biographical data of military doctors of the Russian Imperial Army who continued to serve Russia after 1917 and participated in subsequent wars of the first half of the 20th century.*

**Key words:** military doctor, Russian-Japanese War, World War I, Civil War, Soviet-Finnish War, Great Patriotic War, Siege of Leningrad.

**For citation:** Krynyukov P.E., Simonenko V.B., Abashin V.G., Beskrovnyy S.V. They remained the servants of Russia (the fate of military doctors of the Russian Imperial Army). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):473–479.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-473-479>

**For correspondence:** Victor G. Abashin — MD, PhD, DSc, prof., Doctor of the Advisory Department of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka; e-mail: [AVG-56@list.ru](mailto:AVG-56@list.ru)

Received 04.02.20

В 2012 г. в Томске состоялось первое прохождение колонн «Бессмертного полка», посвященное участникам Великой Отечественной войны. В настоящее время движение «Бессмертный полк» — международное общественное движение по сохранению личной памяти о поколении солдат Великой Отечественной войны, в котором участвует более 80 стран.

С 2016 г. непосредственным продолжением патриотической акции «Бессмертный полк» стала программа «Бессмертный медсанбат». С 2017 г. составляются списки воевавших в 1941–1945 гг. медицинских работников.

Проведенное предварительное исследование показало, что есть группа военных врачей, прошедших через несколько войн, в которых участвовала наша стра-

на в XX веке: Русско-японская война, Первая мировая война, Гражданская война, Советско-финляндская война, Великая Отечественная война.

Многие из военных врачей в последних войнах (в силу своего возраста) не были в действующей армии. Но все они служили делу Победы: работали в медицинских учреждениях тыла, оказывая помощь раненым и больным воинам, воспитывали молодых врачей.

1917 г. революция разделила не только страну и общество, но и армию. Военные врачи оказались перед непростым выбором — за кем идти.

Часть из них уехала из страны или стала служить в Белой армии: иногда — люто ненавидев Советскую власть, чаще — просто продолжая выполнять свой врачебный долг и не зная, что ждет впереди.

Часть из них выбрали Россию и остались работать в стране или служить в РККА.

Этим военным врачам и посвящена данная публикация.



**Банщиков Михаил Лаврентьевич** (18.09.1877–1944). Звание лекаря получил в 1901 г. Выпускник Императорской военно-медицинской академии. В 1902 г. назначен младшим врачом на крейсер «Диана». На крейсере «Варяг» с декабря 1903 г.

Участник Русско-японской войны. Участник боя при Чемульпо (крейсер «Варяг» и канонерская лодка «Кореец»). После боя был награжден орденом Святого Георгия 4-й степени (23.02.1904). В 1904 г. был назначен в Морской госпиталь в Кронштадте, где проработал до Октябрьской революции.

Участник Первой мировой войны. Старший врач 2-го Балтийского флотского экипажа (29.02.1916). Коллежский советник.

Работал врачом в различных больницах Ленинграда. В 1936 г. поступил врачом в родильное отделение ленинградской больницы №21 им. И.Г. Коняшина.

Участник Великой Отечественной войны. Оставался в Ленинграде во время блокады 1941–1943 гг. В 1943 г. был назначен главным врачом больницы им. Коняшина. Заслуженный врач РСФСР (1943).

Умер в 1944 г. Похоронен на Волковом (Волковском) кладбище Ленинграда.

Награды: серебряная медаль в память боя при Чемульпо (1904); серебряная медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 г.» (1906); орден Св. Станислава 2-й ст. (1912); орден Св. Анны 2-й ст. (1914); орден Св. Владимира 4-й ст. (1915); светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913); светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915); орден Ленина (1943) [1–5].



**Френкель Захарий Григорьевич**, 1869 г.р. Звание лекаря получил в 1895 г.

Участник Первой мировой войны. Младший врач дивизионного лазарета 22-й пехотной дивизии 1-го армейского корпуса. Лекарь, не имеющий чина, призванный из запаса.

Дальнейшая судьба. В 1919–1949 гг. заведующий кафедрой социальной гигиены 2-го Ленинградского медицинского института

— Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. В 1928 г. автор статей в Большой медицинской энциклопедии.

В 1924–1953 гг. заведующий кафедрой социальной гигиены Ленинградского института усовершенствования врачей.

В 1924–1953 гг. основатель и руководитель Ленинградского отделения Всесоюзного гигиенического общества.

В 1934–1952 — профессор Ленинградского института усовершенствования врачей.

Участник Великой Отечественной войны. Оставался в Ленинграде во время блокады 1941–1943 гг.

Умер в 1970 г. Похоронен на Казанском кладбище г. Пушкин.

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом (1915), орден Трудового Красного Знамени и медали [1–5].



**Маскин Павел Александрович**, 1882 г. р. Звание лекаря получил в 1908 г. Титулярный советник (1912).

Участник Первой мировой войны. Младший врач 86-го пехотного Вильманstrandского полка 1-го армейского корпуса. На 01.05.14 г. — младший врач 1-й авиационной роты. Участник Гражданской войны.

На 1924 г. — военный врач. Ленинградский военный округ. Военврач 1-го ранга. В 1924–1931 гг. — сотрудник кафедры судебной медицины ЛенГИДУВа, где вел курс «Притворные болезни».

Умер в блокадном Ленинграде в 1942 г.

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. (1914 г.) [1–5].



**Байрашевский Омир-Али Александрович**, 24.12.1874 г.р. Звание лекаря получил в 1897 г.

Участник Первой мировой войны. Старший врач 24-й артиллерийской бригады 24-й пехотной дивизии 1-го армейского корпуса. Доктор медицины. Коллежский советник.

Участник Гражданской войны. С начала 1919 г. в рядах Красной Армии.

Начальник эвакуационного пункта, а затем начальник санитарного отдела Западно-Сибирского военного округа. В 1926 г. О.А. Байрашевский избирается профессором кафедры социальной гигиены медицинского факультета Азербайджанского университета. Доктор медицинских наук (1935), профессор (1935).

Участник Великой Отечественной войны. Консультант по санитарии и лечебному питанию раненых и больных эвакуационных госпиталей ДАССР.

Заслуженный деятель науки ДАССР и заслуженный деятель науки РСФСР.

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. (1911). Орден «Знак Почета»; медали: «За оборону Кавказа», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–

1945 г.», «За Победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.»; знак «Отличник здравоохранения СССР» [1–5].



**Макринов Вячеслав Николаевич**, 1883 г.р. Звание лекаря получил в 1909 г.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 94-го пехотного Енисейского полка 24-й пехотной дивизии 1-го армейского корпуса. Лекарь, не имеющий чина, призванный из запаса (участковый врач Московско-Виндаво-Рыбинской железной дороги, ст. Дно Порховского уезда, Псковской губ.).

Участник Великой Отечественной войны. Умер в блокадном Ленинграде в декабре 1941 г. Место захоронения: Смоленское кладбище.

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом (1915) [1–5].

**Мельников Александр Васильевич**, 1889 г.р. Звание лекаря получил в 1914 г.



Участник Первой мировой войны. Младший врач 37-й артиллерийской бригады 37-й пехотной дивизии 1-го армейского корпуса.

С 1918 г. ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ВМА, руководимой В.Н. Шевкуненко. Доктор медицинских наук.

С 1940 г. — начальник кафедры госпитальной хирургии Военно-морской медицинской академии.

Участник Великой Отечественной войны. С 1942 г. начальник кафедры факультетской хирургии Военно-морской медицинской академии.

Награды: орден Красного Знамени, орден Трудового Красного Знамени, орден Красной Звезды и медали [1–5].



**Рахманов Александр Васильевич**, 1878 г.р. Звание лекаря получил в 1907 г. Выпускник Императорской военно-медицинской академии.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 102-го пехотного Вятского полка 26-й пехотной дивизии 2-го армейского корпуса. Доктор медицины (1910), профессор (1914). Клинический профессор при Варшавско-Уяздовском военном госпитале (1914 г.).

Патоморфолог и физиотерапевт. Заслуженный деятель науки РСФСР (1939).

Участник Великой Отечественной войны. Генерал-майор медицинской службы.

Награды: орден Ленина, два ордена Красного Знамени, орден Трудового Красного Знамени и медали [1–5].

**Прокофьев Василий Васильевич**, 1884 г.р. Звание лекаря получил в 1909 г.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 97-го пехотного Лифляндского полка 25-й пехотной дивизии 3-го армейского корпуса. Титулярный советник.

Участник Великой Отечественной войны. Умер в блокадном Ленинграде в марте 1942 г. Место захоронения неизвестно [1–5].



**Чачиани Константин Константинович** (15.12.1875–08.07.1950). Звание лекаря получил в 1894 г.

Участник Первой мировой войны. Младший врач дивизионного лазарета 10-й пехотной дивизии 5-го армейского корпуса. Лекарь, не имеющий чина. Призван из запаса (земский врач, с. Дальнее, Константиново, Нижегородской губ.).

Основатель и преподаватель хирургической школы, профессор. Заведовал объединенной кафедрой десмургии и пропедевтики хирургических болезней медицинского факультета НГУ (1922–1929). Старший врач больницы им. А.Н. Куняева.

Участник Великой Отечественной войны. Консультировал в эвакуационных госпиталях.

Похоронен в Нижнем Новгороде на Бугровском кладбище.

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами (1915) [1–5].



**Громашевский Лев Васильевич** (1887–1980). Звание лекаря получил в 1912 г.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 256-го пехотного Елизаветградского полка 64-й пехотной дивизии 12-го армейского корпуса. Лекарь, не имеющий чина. Призван из запаса (врач городской больницы, г. Саратов).

Участник Великой Отечественной войны. Военврач 1-го ранга. В 1941–1945 гг. — главный эпидемиолог Закавказского и Крымского фронтов, Московского военного округа.

В 1948–1951 гг. — директор института инфекционных болезней АМН СССР. В 1951–1963 гг. — заведующий кафедрой эпидемиологии Киевского медицинского института. Академик АМН СССР (1944).

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом (1915). Заслуженный деятель науки УССР (1957), Герой Социалистического Труда (1967) [1–5].

**Денисов Василий Иванович**, 1879 г.р. Звание лекаря получил в 1908 г.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 123-го пехотного Козловского полка. Надворный советник. Помощник дивизионного врача 5-й пехотной дивизии 9-го армейского корпуса. Главный врач перевязочного отряда дивизии.

Участник Великой Отечественной войны. Умер в блокадном Ленинграде в декабре 1941 г. Место захоронения неизвестно.

Награды: орден Св. Анны 2-й ст., орден Св. Станислава 2-й ст., орден Св. Владимира 4-й ст. (1915) [1–5].

**Ямпольский Самуил Моисеевич**, 1879 г.р. Звание лекаря получил в 1903 г. Окончил естественный факультет университета в Киеве (1900) и медицинский факультет Харьковского университета (1903). В 1904–1905 гг. — педиатр в Петербурге.

Участник Русско-японской войны.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 7-го саперного батальона. Лекарь, не имеющий чина. Призван из запаса (врач общины «Капля молока», Харьковское отделение Союза борьбы с детской смертностью, г. Харьков).

В 1917–1923 гг. — главный врач детской больницы в Харькове.

В 1922–1930 гг. возглавлял организованный им первый на Украине Институт охраны материнства и детства.

В 1930–1941 гг. — заведующий созданной им кафедры грудного и раннего детского возраста Украинского института усовершенствования врачей и заведующий кафедрой детских болезней 2-го Харьковского медицинского института.

Участник Великой Отечественной войны. В 1941–1944 гг. заведующий кафедрой детских болезней Новосибирского медицинского института.

В 1944–1956 гг. — заведующий кафедрой педиатрии и заместитель директора Украинского института усовершенствования врачей.

Награды: орден Св. Анны 3-й ст. с мечами (1915) [1–5].



**Граменицкий Михаил Иванович**, 1882 г.р. Звание лекаря получил в 1907 г. Выпускник Императорской военно-медицинской академии. Оставлен для работы в лаборатории академика А.П. Кравкова. Доктор медицины. Коллежский ассесор. Один из создателей современной фармакологической школы.

Участник Первой мировой войны. Исправляющий должность старшего врача 43-го пехотного Охотского полка 11-й пехотной дивизии 11-го армейского корпуса. Врач для заграничных командировок при клиническом военном госпитале, Петроград.

В 1916 г. М.И. Граменицкого отзывают из армии в Петроград для специальной работы в химическом комитете.

В 1916 г. — профессор в только что открытом Пермском университете.

С 1921 г. — профессор Ярославского университета.

С 1926 г. и до конца жизни (1942 г.) работал во 2-м медицинском институте Ленинграда, занимался проблемами космической медицины. Умер в 1942 г. от инфаркта и голода в оккупированной немцами Вырице (Ленинградская область).

Награды: орден Святого Георгия 4-й степени. орден Св. Владимира 4-й ст. с мечами и бантом, орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом (1915), орден Св. Станислава 2-й ст. [1–5].



**Чайка Андроник Архипович** (1881–1968). Звание лекаря получил в 1911 г. Выпускник Императорской военно-медицинской академии. Доктор медицины.

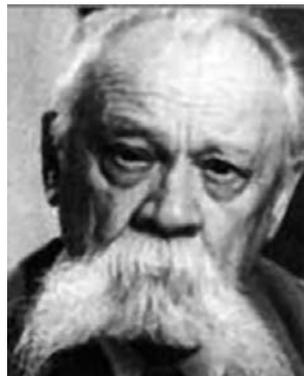
Участник Первой мировой войны. Помощник дивизионного врача 41-й пехотной дивизии 16-го армейского корпуса. Врач для усовершенствования при Клиническом военном госпитале, Петроград. Главный хирург Юго-Западного фронта.

Участник Гражданской войны. С 1918 г. в Красной Армии на должности начальника хирургического отделения Киевского окружного военного госпиталя.

С 1922 по 1928 г. — доцент кафедры урологии Киевского медицинского института, затем с 1928 г. — профессор, заведующий кафедрой урологии Киевского ГИДУВ, которой руководил до 1941 г.

Участник Великой Отечественной войны. В годы Великой Отечественной войны А.А. Чайка был начальником хирургического отделения госпиталя, главным хирургом фронтового эвакуационного пункта 3-го Украинского фронта. Генерал-майор медицинской службы. С 1945 г. — главный хирург Киевского окружного военного госпиталя. Заслуженный деятель науки УССР (1947).

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом, орден Ленина, два ордена Красного Знамени, орден Красной Звезды [1–5].



**Агапов Николай Иванович** (1883–1966). Звание лекаря получил в 1908 г. Коллежский ассесор.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 161-го пехотного Александропольского полка 16-го армейского корпуса.

Заведующий курсом стоматологии Ростовского медицинского института с 1929 по 1966 г. Профессор. Доктор медицины. С 1930 г. председатель Ростовского-

на-Дону научного общества стоматологов. Член международной стоматологической академии.

Участник Советско-финляндской войны. В 1939–1940 гг. являлся главным консультантом по челюстно-лицевой хирургии. Руководил пластической челюстно-лицевой хирургией в госпитале в Ростове-на-Дону.

Участник Великой Отечественной войны. Подполковник медицинской службы. Работал в эвакуационных госпиталях фронта и тыла. Был ведущим челюстно-лицевым хирургом в специализированных госпиталях.

Награды: орден Ленина, орден Красной Звезды, медали, знак «Отличник здравоохранения СССР» [1–5].

**Гаккель Владимир Модестович** (9.10.1886–22.02.1942). Звание лекаря получил в 1914 г.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 43-го пехотного Охотского полка 11-й пехотной дивизии 11-го армейского корпуса.

Участник Великой Отечественной войны. Военврач 2-го ранга.

Умер в блокадном Ленинграде в 1942 г. Место проживания: больница им. Мечникова. Место захоронения: Пискаревское кладбище [1–5].



**Гумилевский Александр Павлович** (28.08.1882–24.02.1959) Звание лекаря получил в 1909 г. Титулярный советник.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 5-го гусарского Александрийского полка 5-й кавалерийской дивизии 16-го армейского корпуса. В 1916 г. — старший врач военно-санитарного поезда №2.

Участник Гражданской войны. Старший врач военно-санитарного поезда №2 Красной Армии.

Участник Великой Отечественной войны. Руководил отделениями эвакуационного госпиталя в г. Новосибирске [1–5].



**Куршаков Николай Александрович** (1886–1973). Звание лекаря получил в 1910 г. Выпускник Императорской военно-медицинской академии. Врач для усовершенствований при Клиническом военном госпитале, Петроград. Доктор медицины (1912).

Участник Первой мировой войны. Исправляющий должность старшего врача 89-го пехотного Беломорского полка 23-й пехотной дивизии 18-го армейского корпуса. Коллежский ассессор.

В 1918–1924 гг. преподаватель кафедры диагностики и общей терапии ВМА.

С 1925 г. заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Воронежского университета.

Участник Великой Отечественной войны. В 1935–1942 гг. и в 1945–1950 гг. профессор и заведующий госпитальной терапевтической клиникой МОНИКИ.

В 1942–1943 гг. и в 1950–1951 гг. — профессор кафедры госпитальной терапии 1-го ММИ.

В 1945–1947 гг. — главный терапевт МЗ СССР. В 1946 г. — эксперт на Нюрнбергском процессе.

Полковник медицинской службы. Член-корреспондент АМН (1953), заслуженный деятель науки РСФСР (1947), лауреат Ленинской премии (1963).

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом, орден Ленина, орден Красного Знамени, орден Отечественной войны I степени, орден Красной Звезды [1–5].



**Воячек Владимир Игнатьевич** (1876–1971). Звание лекаря получил в 1899 г. Выпускник Императорской военно-медицинской академии.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 89-го пехотного Беломорского полка 23-й пехотной дивизии 18-го армейского корпуса. Доктор медицины. Коллежский советник.

В 1916 г. — приват-доцент ИВМА, Петроград.

В 1919–1925 гг. — вице-президент и в 1925–1930 гг. — начальник Военно-медицинской академии.

Участник Великой Отечественной войны.

В 1917–1956 гг. — профессор (с 1930 г. — заведующий кафедрой оториноларингологии).

В 1956–1968 гг. — профессор-консультант ВМА. С 1968 г. — в отставке.

Академик АМН СССР (1944), заслуженный деятель науки РСФСР (1933), генерал-лейтенант медицинской службы (1943).

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. (1914), Герой Социалистического Труда (26.12.1961), пять орденов Ленина (7.07.1933; 21.02.1945; 25.12.1946; 15.01.1952; 26.12.1961), два ордена Красного Знамени (03.11.1944; 24.06.1948), орден Отечественной войны I степени (11.07.1945), два ордена Трудового Красного Знамени (07.12.1940; 19.12.1966), медаль «XX лет Рабоче-крестьянской Красной Армии». Почетный диплом Тулузского университета (Франция) [1–5].

**Данилевич Михаил Георгиевич**, 1882 г.р. Звание лекаря получил в 1910 г.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 92-го пехотного Печорского полка 23-й пехотной дивизии 18-го армейского корпуса. Лекарь, не имеющий чина, призванный из запаса (ассистент Николаевской детской больницы, Петроград).

В 1930 г. возглавил кафедру острых детских инфекций, впервые созданную в НИИ охраны материнства и младенчества. С этого момента проблема детских инфекционных заболеваний выделилась в самостоятельное направление педиатрии, лидером которого стал



М.Г. Данилевич. В 1935 г. НИИ охраны материнства и младенчества был преобразован в Ленинградский педиатрический медицинский институт.

Участник Великой Отечественной войны. Житель блокадного Ленинграда. Кафедра детских инфекций ЛПМИ во главе с М.Г. Данилевичем продолжила работу по подготовке врачей в осажденном Ленинграде. Профессор М.Г. Данилевич,

продолжая читать лекции, ежедневно осуществлял обходы и консультации больных.

Руководил кафедрой до 1947 г., одновременно выполнял обязанности главного детского инфекциониста Ленинграда. Заслуженный деятель науки РСФСР.

Умер в Ленинграде в 1956 г., похоронен на Серафимовском кладбище.

Награды: орден Св. Анны 3-й ст. с мечами, орден Св. Станислава 2-й ст. с мечами, орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом, орден Св. Анны 2-й ст. с мечами [1–5].



**Доброхотов Константин Анатольевич**, 1885 г.р. Звание лекаря получил в 1910 г. Земский врач с. Долматово-Киненем Костромской губ.

Участник Первой мировой войны. Врач военного госпиталя, находившегося в месте расположения 46-й парковой артиллерийской бригады. Был ранен.

Участник Великой Отечественной войны. Руководил военно-эвакуационным полевым госпиталем. Подполковник медицинской службы.

Награды: орден Красного Знамени, орден Красной Звезды [1–5].



**Ижевский Николай Иванович** (02.02.1874–28.10.1942). Звание лекаря получил в 1900 г. Младший врач 99-го пехотного полка, Двинск, Витебская губ.

Участник Русско-японской войны. Старший врач 1-го Оренбургского казачьего полка и старший врач саперного батальона.

С 1908 г. — помощник врача Васильевской части столичной городской полиции. Коллежский советник.

Участник Первой мировой войны. Младший врач лейб-гвардии Преображенского полка. Старший врач

тылового военно-санитарного поезда. Вышел в отставку в 1918 г.

В мае 1919 г. был принят на работу в судебно-медицинский подотдел санитарно-эпидемического отдела Комиссариата здравоохранения Петроградской трудовой коммуны. Главный судебно-медицинский эксперт Ленинграда в 1920–1936 гг. Основатель Ленинградского научного общества судебных медиков в 1925 г.

Участник Великой Отечественной войны. Работал всю первую блокадную зиму и лето 1942 г.

Умер в блокадном Ленинграде от генерализованного туберкулеза. Похоронен на Большеохтинском кладбище.

Награды: орден Св. Станислава 2-й ст. с мечами, орден Св. Анны 2-й ст. с мечами [1–5].

**Сервиог Александр Павлович**, 02.08.1869 г.р. Звание лекаря получил в 1894 г. Коллежский советник.

Участник Первой мировой войны. Младший врач лейб-гвардии Измайловского полка (с 19.04.1908 г.).

Участник Великой Отечественной войны. Умер в блокадном Ленинграде в январе 1942 г. Место захоронения: Богословское кладбище.

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. (1907), орден Св. Анны 3-й ст. (1907) [1–5].



**Новодворский Витольд (Виталий) Марцеллевич**, 1887 г.р. Звание лекаря получил в 1912 г.

Участник Первой мировой войны. Младший врач лейб-гвардии Московского полка. Призван из запаса. Коллежский ассессор.

Участник Гражданской войны. В РККА с 1918 г.

С 1941 г. — заместитель начальника кафедры факультетской терапии ВМА.

Участник Великой Отечественной войны. В апреле 1944 г. назначен армейским терапевтом 1-й Польской армии, а в октябре 1944 г. — главным терапевтом Войска польского. Генерал-майор медицинской службы. Руководил терапевтической службой армии и Войска польского в составе 1-го Белорусского и 1-го Украинского фронтов в Белорусской, Висло-Одерской, Берлинской и др. операциях.

9.11.1946 г. закончил службу в Войске польском и вернулся в СССР, где преподавал в Военно-медицинской академии. С 1955 г. профессор и начальник кафедры фтизиатрии ВМА.

Умер в 1961 г. Похоронен на Богословском кладбище, Санкт-Петербург.

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом (1915), орден Св. Станислава 2-й ст. с мечами (1915); офицерский крест ордена Возрождения Польши (1945); командорский крест ордена Возрождения Польши (1946); орден Креста Грюнвальда III степени (11.0.1945); орден Ленина (1945); два ордена Красного Знамени (1944); медали «XX лет Рабоче-крестьянской Красной Армии»; «За оборону Ленинграда»; «За освобождение Варшавы»; «За взятие Берлина»; «За победу

над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» [1–5].

**Вольтер Борис Алексеевич** (15.05.1887–27.03.1968). Звание лекаря получил в 1910 г. Доктор медицины. Коллежский ассессор. В марте 1914 г. назначен ординатором Варшавского уяздовского военного госпиталя.

Участник Первой мировой войны. Младший врач лейб-гвардии Волынского полка. Врач для поручений в Варшавском тыловом эвакуационном пункте. Помощник главврача 28-го эвакуационного пункта. Помощника начальника Бобруйского обсервационного пункта.

Участник Великой Отечественной войны. Заведующий кафедрой инфекционных болезней Казанского медицинского института (1924–1956). Главный инфекционист МЗ Республики Татарстан.

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст. с мечами и бантом, орден Св. Анны 3-й ст. с мечами, орден Св. Станислава 2-й ст. — за отличную службу (1915 г.), орден Св. Станислава 2-й ст. (1915), заслуженный врач РСФСР (1945), орден Ленина (1951), медали: «За доблестный труд в ВОВ» и «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» [1–5].



**Чуловский Константин Иванович**, 1885 г.р. Звание лекаря получил в 1911 г. Выпускник ИВМА со званием «лекаря с отличием». Младший врач в Екатеринбурге. В 1912 г. врач в хирургического отделения Омского военного госпиталя.

Участник Первой мировой войны. Младший врач 43-го Сибирского стрелкового полка, Старший

врач 55-го Сибирского полка 14-Сибирской стрелковой дивизии 6-го Сибирского армейского корпуса. Коллежский ассессор.

В РККА — врач Омского военного госпиталя, врач 11-й Сибирской стрелковой дивизии. После организации в Омске медицинского института К.И. Чуловский стал ассистентом госпитальной хирургической клиники. В 1931 г. организовал курс детской хирургии.

Участник Великой Отечественной войны. Главный хирург омских эвакогоспиталей.

Награды: орден Св. Станислава 3-й ст., орден Св. Анны 4-й ст., орден Св. Анны 3-й ст., орден Красной Звезды, медали «За доблестный труд в Великой Отечественной войне» и «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» [1–5].

**Осипов Виктор Петрович** (12.11.1871–22.05.1947). Звание лекаря получил в 1895 г. В службе с 1896 г. Доктор медицины. Действительный статский советник (1915).



Российский и советский психиатр, невропатолог, физиолог, доктор медицинских наук. В.П. Осипов является одним из основоположников патофизиологического направления в отечественной психиатрии.

Участник Первой мировой войны. Профессор кафедры психиатрии ИВМА. Консультант эвакуационного госпиталя Красного Креста, Петроград.

Участник Советско-финляндской войны. Корврач. Консультант-психиатр Ленинградского фронта.

Участник Великой Отечественной войны. Консультант-психиатр Ленинградского фронта.

Профессор. Заслуженный деятель науки РСФСР. Член-корреспондент Академии наук СССР. Действительный член Академии медицинских наук СССР. Генерал-лейтенант медицинской службы.

Награды: знак «Отличник Рабоче-крестьянской Красной Армии»; знак «Отличник здравоохранения»; три «Ордена Ленина» (1940, 1945); орден Отечественной войны I ст. (17.11.1945); два ордена Трудового Красного Знамени. Медали: «За оборону Ленинграда»; «За Победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.»; «За доблестный труд в Великой Отечественной войне» [1–5].

Данное исследование хочется закончить словами известного судебного деятеля и писателя, государственного и общественного деятеля Анатолия Федоровича Кони: «О ком жива добрая память — тот не мертв, он только далеко, мертв тот, кто позабыт».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. «Вооруженные силы России в Первой мировой войне». Интернет-ресурс: «Офицеры русской императорской армии» [ru.wikipedia.org](http://ru.wikipedia.org) 1-й армейский корпус (Российская империя).
2. Российский медицинский список, изданный управлением главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1914 год. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек, по сведениям на 1 мая. Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1914 год. С.-Петербург. Типография Министерства внутренних дел. 1914;1132.
3. Российский медицинский список, изданный управлением главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1916 год. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек по сведениям на 1 мая 1916 г. Петроград. Типография Министерства внутренних дел. 1916;1230 с.
4. Список гражданским чинам Военного ведомства первых шести классов по старшинству. Составлен по 1-е января 1913 года. Санкт-Петербург. Военная типография (в здании Главного штаба). 1913;XXXIX: 595.
5. Список медицинских врачей С.С.С.Р. (На 1 января 1924 года). Издание Народного комиссариата здравоохранения Р.С.Ф.С.Р. Москва 1925:827.

## Письмо в редакцию

### ОТКЛИК НА СТАТЬЮ МИХАЛЕВОЙ Л.М. И СОАВТ. «СМЕШАННЫЙ ТИП РАКА ЖЕЛУДКА: КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ», ОПУБЛИКОВАННУЮ В 2020;98(3):97–202.

Мы с большим интересом прочли статью Л.М. Михалевой с соавторами «Смешанный тип рака желудка: классификация, патологоанатомическая диагностика и прогноз заболевания (обзор литературы), № 3/2020 » и хотели бы обратить внимание на некоторые спорные моменты статьи.

По нашему мнению, название «смешанный рак» вызывает вопросы. Это не вполне устоявшийся термин и у читателя могут возникнуть вопросы в отношении правомочности выделения и подобного обозначения. В своей известной публикации Лаурен (P. Laurén) [1] выделил два типа рака желудка: кишечный и диффузный и в этом делении его неопределимая заслуга. Выделение смешанного рака появилось значительно позже как модификация классификации Лаурена и фактически нивелирует данное революционное разделение раков желудка, сделанное в 1965 г.

Публикации с выделением смешанного рака встречаются в зарубежной литературе (преимущественно работы азиатских авторов, которые нашли свое отражение в представленном обзоре), но они не могут отражать принятую на сегодняшний день общемировую точку зрения на классификацию и считаться общепризнанным и утвержденным фактом. Тем более что затем в самом обзоре идет речь о различных аспектах рака желудка уже без привязки к этому смешанному варианту.

Не совсем удачен этот термин и с гистологических позиций, так как можно предположить, что смешанный подразумевает смешанные гистологические варианты. В любой классификации присутствуют разделы смешанных форм и вариантов, но к ним редко стараются прибегать. Патологоанатомы прекрасно знакомы с проблемой морфологической гетерогенности, но несмотря на эту гетерогенность мы не называем все раки желудка смешанными, а пытаемся выделить тот вариант который будет определять тактику лечения и прогноз. Онкологи ждут от нас именно этого.

В последнее время выделены молекулярные подтипы рака желудка, которые не нашли отражения в обзо-

ре. Прежде всего следует упомянуть выделение 4 молекулярных вариантов рака в рамках международного исследовательского проекта по созданию геномного атласа раков The Cancer Genome Atlas (TCGA) (2014) [2]. Были выделены раки желудка связанные с вирусом Эпштейна–Барр, раки с микросателлитной нестабильностью, хромосомной нестабильностью и раки со стабильным геномом. Во многом схожая классификация была предложена Азиатской группой по изучению рака Asian Cancer Research Group (ACRG) (2015) [3]: раки с микросателлитной нестабильностью и раки со стабильным геномом, среди которых выделены раки с эпителиально-мезенхимальной трансформацией, с наличием или отсутствием мутации гена p53.

Классификация Лаурена нашла свое отражение и в этих молекулярных формах. Более 60% раков с микросателлитной нестабильностью относятся к ракам кишечного типа, а более 80% раков диффузного типа диагностируются при генетически стабильных раках желудка с эпителиально-мезенхимальной трансформацией.

Из представленного обзора не совсем понятно, к какому из молекулярных вариантов рака желудка относить т.н. смешанный рак. Если его молекулярный профиль тоже смешанный, тогда этот вариант не будет иметь право на существование. Нам кажется, что для обзора и вынесения на широкую публику смешанный рак еще недостаточно «созрел».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histological classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202–209. doi:10.1038/nature13480
3. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, Liu J, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015;21(5):449–456. doi:10.1038/nm.3850.

Проф. А.С. Тертычный