

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 23	№ 4	Volume 23
--------	-----	-----------

2020

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.  
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета  
имени С. И. Георгиевского

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор  
**Н. В. Иванова**

Заместитель главного редактора  
**И. И. Фомочкина**

Ответственный секретарь  
**М. А. Плотникова**

**Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Н. Ф. Боброва, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,  
А. А. Воробьев, Л. ДуБаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,  
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,  
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,  
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчнев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович,  
Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов**

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского  
nauka\_3@ma.cfuv.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.  
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки); 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки); 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки); 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки); 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки); 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки); 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки); 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки); 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки); 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки); 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки); 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки); 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки); 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки); 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки); 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале,  
индексируются в базах РИНЦ (e\_Library.ru) и Google Scholar.  
Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» —80121

Территория распространения: Российская Федерация.  
Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом  
Медицинской академии имени С. И. Георгиевского  
(протокол № 8 от 24.09.2020)

#### **УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

Журнал основан в 1998 году. © ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,  
Издается 4 раза в год. Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 2020

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

<b>Бутырская И. Б., Неуймина Г. И.</b> ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ СТРЕССА У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ ОБУЧЕНИИ .....	6
<b>Butyrskaia I. B., Neuimina G. I.</b> DETERMINING THE LEVEL OF STRESS IN FEMALE STUDENTS OF THE MEDICAL ACADEMY DURING DISTANCE LEARNING.....	6
<b>Гривенко С. Г., Ильченко Ф. Н., Семенов Ю. А., Изосимов В. В.</b> НЕКОТОРЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ SRM АЛЛОГЕРНИОПЛАСТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ И ИХ МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ .....	12
<b>Grivenko S. G., Ichenko F. N., Semenov Y. A., Izosimov V. V.,</b> SOME TECHNICAL ASPECTS OF SRM ALLOHERNIOPLASTY IN INCISIONAL HERNIAS AND THEIR MATHEMATICAL BASIS .....	12
<b>Заяева А. А., Кошукова Г. Н., Доля Е. М., Николаева А. П., Тен Д. И.</b> ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ .....	20
<b>Zayaeva A. A., Koshukova G. N., Dolya E. M., Nikolayeva A. N., Ten D. I.</b> CHANGES IN THE QT INTERVAL IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS .....	20
<b>Кострицов А. С., Демиденко Л. А., Горда М. В.</b> ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ СИНДРОМА ДАУНА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ.....	27
<b>Kostritsov A. S., Demidenko L. A., Gorda M. V.</b> DYNAMICS OF THE INCIDENCE OF THE DOWN SYNDROME IN THE REPUBLIC OF THE CRIMEA .....	27
<b>Кошуба М. А., Мальчевский В. А., Петров С. А.</b> ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА АДАПТАЦИЮ К УЧЕБНОМУ ПРОЦЕССУ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ .....	33
<b>Koshuba M. A., Malchevsky V. A., Petrov S. A.</b> INFLUENCE OF DOPAMINE ON JUNIOR SCHOOLCHILDREN' ADAPTATION TO THE EDUCATIONAL PROCESS .....	33
<b>Крутиков Е. С., Акаев Р. О., Цветков В. А., Чистякова С. И.</b> ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА И МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ С ВТОРИЧНЫМ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА .....	38
<b>Krutikov E. S., Akaev R. O., Tsvetkov V. A., Chistyakova S. I.</b> ESTIMATION OF INTRARENAL HEMODYNAMIC INDICATORS ACCORDING THE LEVEL OF ALDOSTERONE AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN DIABETIC TYPE 2 PATIENTS WITH SECONDARY CARDIORENAL SYNDROME .....	38
<b>Майлян Д. Э., Коломиец В. В., Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Костецкая Н. И.</b> ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....	46

<b>Mailyan D. E., Kolomiyets V. V., Mailyan E. A., Reznichenko N. A., Kostetskaya N. I.</b> BONE MINERAL DENSITY AND ITS REGULATION DEPENDING ON MAGNESIUM STATUS IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE .....	46
---	----

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

#### CLINICAL OBSERVATIONS

<b>Соловьев А. Е., Кульчицкий О. А., Притуло Л. Ф., Олейник А. В.</b> ПРИБРЕТЕННЫЕ ВНУТРЕННИЕ МЕЖКИШЕЧНЫЕ СВИЩИ У ДЕТЕЙ .....	53
<b>Solovuev A. V., Kulchitskij O. A., Pritulo L. F., Oleynik A. V.</b> ACQUIRED INTERNAL INTER-INTESTINAL FISTULAS IN CHILDREN .....	53

### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

#### HISTORY OF MEDICINE

<b>Крадинов А. И.</b> КАК РЕНТГЕН ИЗМЕНИЛ МИР (К 125 - ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОТКРЫТИЯ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ).....	57
<b>Kradinov A. I.</b> WORLD'S CHANGES THROUGH 125 ANNIVERSARY X-RAY DISCOVERY .....	57
<b>Сухарева И. А., Певзнер Д. А.</b> ПЛАТНЫЕ И БЕСПЛАТНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ: ИСТОРИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ РАЗВИТИЯ .....	65
<b>Sukhareva I. A., Pevzner D. A.</b> PAID AND FREE MEDICAL SERVICES: HISTORICAL PARALLELS OF DEVELOPMENT .....	65

### ОБЗОРЫ

#### REVIEWS

<b>Биркун А. А.</b> ОКАЗАНИЕ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТАНОВКЕ СЕРДЦА: О СОВРЕМЕННОМ СОСТОЯНИИ ПРОБЛЕМЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	72
<b>Birkun A. A.</b> ON THE PRESENT STATE OF THE PROBLEM OF PREHOSPITAL CARE IN CARDIAC ARREST IN THE RUSSIAN FEDERATION .....	72
<b>Бутырский А. Г., Бутырская И. Б., Абкеримов Э. А.</b> К ТРАДИЦИЯМ ЭНОТЕРАПИИ (МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ВИНОПИТИЯ).....	81
<b>Butyrskii A. G., Butyrskaja I. B., Abkerimov E. A.</b> TO TRADITIONS OF ENOTHERAPY (MEDICAL ASPECTS OF WINE CONSUMPTION) .....	81
<b>Быков Ю. В.</b> САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I ТИПА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	91
<b>Bykov Yu. V.</b> TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN PEDIATRIC PRACTICE AND DAMAGE TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM .....	91
<b>Лудан В. В., Польская Л. В.</b> ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА.....	98

<b>Ludan V. V., Polskaya L. V.</b> PREVENTION OF OSTEOPOROSIS.....	98
<b>Мурейко Е. А., Калиберденко В. Б.</b> ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА КАК ОДИН ИЗ СИНДРОМОВ COVID-19 ИНФЕКЦИИ .....	105
<b>Mureyko E. A., Kaliberdenko V. B.</b> HEART DAMAGE AS ONE OF THE SYNDROM OF COVID-19 INFECTION .....	105
<b>Хайтович А. Б., Ермачкова П. А.</b> ПАТОГЕНЕЗ COVID-19 .....	113
<b>Khaitovich A. B., Yermachkova P. A.</b> PATHOGENESIS OF COVID-19.....	113

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ СТРЕССА У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ ОБУЧЕНИИ

Бутырская И. Б., Неуймина Г. И.

*Кафедра общей гигиены с экологией, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия*

*Для корреспонденции: Бутырская Ирина Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены с экологией Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: irynabutyr@gmail.com*

*For correspondence: Irina B. Butyrskaya, PhD, Associate professor of the Department of General Hygiene and Ecology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: irynabutyr@gmail.com*

### Information about authors:

**Butyrskaya I. B.**, <http://orcid.org/0000-0002-4283-2572>

**Neuimina G. I.**, <http://orcid.org/0000-0003-2439-5062>

### РЕЗЮМЕ

Цель: определить уровень повседневного и учебного стресса и его самооценку у студенток 3 курса Медицинской академии при дистанционном обучении, выявить преобладающие симптомы и наиболее часто используемые приемы снятия стресса. Материал и методы: в исследование было включено 73 иностранных студентки (Индия) 3 курса Медицинской академии имени С.И. Георгиевского. Средний возраст девушек  $20,0 \pm 0,5$  лет. С целью анализа образа жизни и влияния на него повседневного стресса использовался Бостонский тест. Для определения самооценки стресса использовался Reeder's test. Учебный стресс, стресс во время экзамена и приемы снятия стресса изучались методом анкетирования в виде ответов от 1 до 10 баллов на вопросы по оценке вклада в возникновение стресса. Полученные данные статистически обрабатывались методом квартилей (определяли квартиль Q25, квартиль Q75, межквартильный интервал IQR, мода  $M_o$ , медиана  $M_e$ ) и нахождением средней арифметической, с оценкой вероятности расхождений ( $m$ ), и сигмального отклонения средней арифметической ( $\sigma$ ).

Заключение: при дистанционном обучении студенток отмечен уровень стресса, который соответствует обычной напряженной жизни активного человека. Студентки подтвердили средний уровень по влиянию стресса на их самочувствие. Наибольший вклад в учебный стресс вносят следующие факторы: строгие преподаватели, большая учебная нагрузка, отсутствие учебников, нерегулярное питание, ответственное отношение к обучению.

Стресс во время экзамена чаще всего проявлялся в виде тахикардии, сердцебиения, сухости во рту, головных болей. Для снятия стресса чаще используются употребление вкусной пищи, в частности сладостей, длительный сон, просмотр телевизионных программ. Рекомендуется проводить разъяснительные беседы о благотворном действии физических упражнений на здоровье и для снятия стресса.

**Ключевые слова:** студенты, дистанционное обучение, стресс, оценка стресса, самооценка стресса

## DETERMINING THE LEVEL OF STRESS IN FEMALE STUDENTS OF THE MEDICAL ACADEMY DURING DISTANCE LEARNING

Butyrskaya I. B., Neuimina G. I.

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

Goal: determining the level of daily and educational stress and its self-esteem among 3rd year students of the Medical Academy, identifying the prevailing symptoms and the most frequently used methods of stress relief. Material and methods: the study involved 73 3rd year foreign female students of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky at the age of 20 years. The Boston test was used to analyze lifestyle and the impact of daily stress on it. The Reeder's test was used to determine self-reported stress. Academic stress, stress during the exam, and stress relieving techniques were studied using a questionnaire method in the form of responses from 1 to 10 points to questions on assessing the contribution to stress. The obtained data were processed by the method of quartiles (the quartile Q25, the quartile Q75, the interquartile interval IQR were determined) and by the method of variation statistics with the calculation of mean values ( $M_o$  mode,  $M_e$  median, arithmetic mean  $M$ ) with an estimate of the probability of discrepancies ( $m$ ), sigmoid deviation of the mean arithmetic ( $\sigma$ ). Conclusions: In the distant learning female students, the level of stress was noted, it corresponds to the usual intense life of an active person. The female students confirmed the average level in the effect of stress on their well-being. The following factors make the greatest contribution to educational stress: strict teachers, high academic workload, lack of textbooks, irregular meals, and a responsible attitude to learning. The stress during the exam most often manifested itself in the form of tachycardia, palpitations, dry mouth, and headaches. To relieve stress, the use of delicious food, in particular sweets, prolonged sleep, and watching television are often used. It is recommended to conduct explanatory talks about the health benefits and stress relief of exercise.

**Key words:** students, distant education, stress, stress assessment, stress self-assessment

«Отсутствие стресса — признак смерти»  
Г. Селье, 1956

Обучение в ВУЗе является стрессом для большинства студентов, что может служить источником разнообразных заболеваний. [1; 2]. Стресс может возникать при изменении образа жизни, неблагоприятном микроклимате, больших учебных нагрузках, действии физических факторов окружающей среды [3].

Для студентов ВУЗа стресс может быть связан со следующими факторами: нерациональный режим дня; увеличение учебной нагрузки; неудовлетворенностью полученной оценки; конфликтными ситуациями в группе; несоблюдением микроклиматических условий (чрезмерный шум, плохое освещение, отклонение в температуре помещения) [3].

Стресс в нашей жизни встречается ежедневно; в частности, при переходе от одного образа жизни (учебного процесса) к другому. В настоящее время в связи с пандемией коронавирусной инфекции в большинстве учебных заведений осуществляется дистанционное обучение (ДО), которое студенты ранее не использовали. При переходе на ДО меняются параметры обучения – отсутствует прямой контакт с преподавателем, большинство учебного материала студент должен изучить сам, нередко недостаточное количество инструкций для решения задач, отсутствие наглядности при проведении практических занятий.

Помимо учебного стресса, при смене образа жизни имеет место и повседневный стресс. При этом он выражен тем больше, чем моложе индивид [4]. В частности, в возрасте 20-30 лет реакции на стресс максимальны и наиболее влиятельны на формирование психологического прогноза организма.

По данным И.В. Новгородцевой и соавторов [5], стрессу больше подвержены студенты женского пола, поэтому и мы в своем исследовании решили исследовать наиболее уязвимую часть студенческого контингента.

Цель работы: определить уровень повседневного и учебного стресса и его самооценку у иностранных студенток 3 курса Медицинской академии, выявить преобладающие симптомы и наиболее часто используемые приемы снятия стресса.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовательский процесс было вовлечено 73 иностранные студентки 3 курса Медицинской академии имени С.И. Георгиевского. Средний возраст студенток составил  $20 \pm 0.5$  лет. С целью анализа образа жизни и влияния на него повседневного стресса использовался Бостонский тест [6; 7]. Для определения самооценки стресса использовал-

ся тест Ридера (Reeder's test) [8]. Учебный стресс, стресс во время экзамена и приемы снятия стресса изучались методом анкетирования в виде ответов от 1 до 10 баллов на вопросы по оценке вклада в возникновение стресса [9; 10].

Полученные данные обработаны статистически (определяли квартиль Q25, квартиль Q75, межквартильный интервал IQR, мода  $M_0$ , медиана  $Me$ ) [11], определяли средние арифметические «взвешенные» величины ( $M$ ), ошибки средних величин ( $m$ ), и вероятность расхождений ( $\sigma$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка повседневного стресса у студенток представлена в таблице 1.

Было установлено, что большинство студенток употребляли хотя бы одно горячее блюдо в день и различия этих показателей практически отсутствовали. Мода, медиана, интерквартильный интервал (ИКИ) были равны 1 баллу, то есть варианты отличались друг от друга незначительно.

У большинства студенток длительность сна была 7-8 часов в день – мода соответствовала 1 баллу, медиана – 2 баллам, ИКИ – 2 баллам, то есть разброс вариантов признака был не значим.

Постоянно чувствовали любовь других людей меньше студенток, по сравнению с предыдущими показателями (мода 3, медиана 2, ИКИ 2).

При ответе на вопрос о количестве людей, на которых можно положиться мода равна 1, медиана – 1, ИКИ – 2, то есть у подавляющего большинства студенток имеются надежные друзья. Почти у всех опрошенных много друзей и знакомых, также друзья, которым полностью доверяют (мода, медиана, ИКИ-1 балл).

Только незначительная часть студенток занимается физической культурой хотя бы два раза в неделю (мода равна 3 баллам, медиана – 3 балла, ИКИ – 2 балла).

Все опрошенные девушки не курили и не употребляли крепкие алкогольные напитки (мода 5 баллов, медиана 5 баллов, ИКИ 0).

У большинства девушек вес соответствовал росту (мода и медиана – 2 балла, ИКИ -2 балла). Большинство опрошенных считают, что их доход полностью удовлетворяет их основные потребности (мода, медиана, ИКИ- 1 балл).

Большая часть девушек считает, что в жизни их часто поддерживает вера (мода и медиана 2, ИКИ 1).

Большинство респондентов только иногда занимаются общественной деятельностью (мода и медиана – 3 балла, ИКИ – 1 балл).

Большинство считали себя здоровыми (мода 1, медиана и ИКИ – 2 балла).

Считают себя открытыми людьми, которые могут выразить свои чувства и обсуждают с другими людьми домашние проблемы, только небольшое

Таблица 1

## Бостонский тест на анализ стиля жизни и стрессоустойчивость

	M	m	$\sigma$
1. Количество горячих блюд в день	1,54	0,03	0,21
2. Сон в течение 7-8 часов не менее 4 раз в неделю	1,86	0,06	0,41
3. Чувствуете постоянно любовь других	2,11	0,06	0,41
4. Имеете ли вы хотя бы одного человека, на которого Вы можете положиться	1,89	0,06	0,40
5. Делаете ли вы физические упражнения хотя бы 2 раза в неделю	2,54	0,05	0,39
6. Курение (половина пачки в день)	5,00	0	0
7. Употребление крепких алкогольных напитков (не менее 5 рюмок в неделю)	5,0	0	0
8. Соответствие роста весу	1,86	0,06	0,41
9. Доход соответствует потребностям	1,24	0,03	0,21
10. Поддержка верой в Бога	2,27	0,26	0,41
11. Занятие общественной жизнью	2,38	0,03	0,21
12. Вы имеете много друзей и знакомых	1,48	0,03	0,21
13. Имеете ли Вы друзей, которым полностью доверяете	1,47	0,03	0,22
14. Здоровы ли Вы	2,32	0,06	0,40
15. Открытый ли Вы человек	3,02	0,11	0,62
16. Обсуждаете ли Вы с другими людьми домашние проблемы	3,24	0,03	0,21
17. Смеетесь ли Вы не менее 3 раз в неделю	1,89	0,03	0,20
18. Используете ли Вы эффективно Ваше время	2,95	0,13	0,83
19. Употребляете ли Вы не более 3 чашек кофе или чая в день	2,13	0,06	0,41
Средний итог группы (сумма баллов): 26,19 баллов			

количество опрошенных (мода, медиана, интреквартильный интервал – 3 балла).

Часто смеются большинство опрошенных (мода, медиана – 2 балла, ИКИ – 1 балл).

Эффективно организовать свое время могут большинство студенток (мода 1, однако имеется значительный разброс в данных – медиана 3, ИКИ – 4).

Различные данные отмечены также в употреблении кофе и чая (мода 1, медиана 3, ИКИ – 4 балла).

Средний уровень стресса у студенток составил 26,19 баллов, что соответствует уровню стресса в меру напряженной жизни активного человека. Результаты самооценки стресса представлены в таблице 2.

Разброс распределения признака (медиана, мода, ИКИ) был незначительным во всех исследуемых показателях. Среднее арифметическое уровня стресса находилось на уровне 2,11-2,94 балла, то есть по уровню самооценки стресса девушки относились к среднему уровню.

Данные изучения учебного стресса, возникающего при обучении в академии, представлены в таблице 3.

Наиболее выраженный вклад в учебный стресс вносят следующие факторы: излишне строгие преподаватели, интенсивная учебная нагрузка, отсутствие учебных материалов, нерегулярное, нерациональное питание, ответственное отношение к обучению. Наиболее выраженный разброс вариант отмечался в показателях нахождения вдали от родителей, конфликтов в группе, стеснительности, застенчивости, проблем в личной жизни. Однако, выраженных отличий между модой и медианой не выявлено.

При анализе методов снятия стресса отмечено, что 92% студенток используют вкусную пищу, 77% предпочитают сладости, 99% - снимают стресс при помощи длительного сна, 73% опрошенных предпочитают смотреть телепрограммы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные отличаются от показателей, представленных в работах Е.В. Киселева и С.П. Акутина [1], в которых основными факторами возникновения стресса у студентов считали значительную учебную нагрузку и неизвестность в будущем. Меньше всего беспокоят студенток не-

Таблица 2

## Самооценка стресса, баллы

№	Mo	Me	Q 0,25	Q 0,75	IQR	M	m	$\sigma$
1.	3	3	2	3	1	2,38	0,11	0,68
2.	2	2	1	3	2	2,11	0,10	0,66
3.	3	3	2	3	1	2,44	0,10	0,60
4.	3	3	2	3	1	2,76	0,11	0,68
5.	3	3	2	3	1	2,85	0,11	0,67
6.	3	3	2	3	1	2,55	0,11	0,69
7.	3	3	3	3	0	2,94	0,10	0,66
Уровень стресса по среднему баллу 2,58 (средний уровень)								

Таблица 3

## Оценка учебного стресса (в баллах)

№	Mo	Me	Q 0,25	Q 0,75	IQR	M	m	$\sigma$
1.	7	7	4	8	4	6,03	0,45	2,49
2.	8	8	6	10	4	7,44	0,35	2,13
3.	9	8	5	8	3	6,38	0,39	2,28
4.	7	6	3	7	4	5,41	0,33	1,81
5.	5	6	4	10	6	4,35	0,33	1,81
6.	6	6	3	7	4	5,14	0,35	2,05
7.	5	5	4	7	3	5,29	0,31	1,82
8.	5	6	5	9	4	6,67	0,27	1,59
9.	5	5	2	6	4	4,52	0,39	2,28
10.	4	4	1	6	5	4,03	0,39	2,28
11.	8	8	5	8	3	6,55	0,28	1,71
12.	1	3	1	6	5	3,60	0,33	1,92
13.	5	4	1	7	6	4,00	0,35	2,05
14.	8	5	3	8	5	5,44	0,31	1,82
15.	4	5	3	9	6	5,50	0,39	2,28

правильное управление финансами и конфликты в группе.

И.В. Новгородцева и соавторы [5] основными причинами учебного стресса авторы признают большую учебную нагрузку, нерегулярное питание, отсутствие учебников. Наименьший вклад в возникновение стрессовой ситуации вносят конфликты в группе и в общежитии, нежелание учиться или разочарование в профессии.

Е. Д. Золотухина и Минахметова А. З. [16] также получили сходные данные: основными проблемами, которые влияют на возникновение учебного стресса, являются большая учебная нагрузка (6 по 10-балльной шкале); длительный период адаптации к возросшим требованиям после школы; жизнь вдали от родителей; нерегулярное питание

(по 4 балла). Наименьшую оценку получили конфликты в группах (1,4 балла).

Наши данные согласуются с показателями [12] в которых определено, что для снятия стресса отечественные студенты чаще всего использовали вкусную еду, сон и общение с друзьями, причем единицы для снятия стресса используют физические упражнения.

В качестве основных способов снятия стресса Ю. В. Щербатых [14] выделил употребление алкоголя, сигарет, наркотиков, вкусной еды, просмотр телевизора, перерыв в учебе или работе, сон, общение с друзьями или любимым человеком, поддержку или совет родителей, секс, прогулки на свежем воздухе, хобби, физическую активность. На первое место студенты поставили вкусную еду, сон и обще-

ние с друзьями или любимым человеком. Надо заметить, что специфика медицинского ВУЗа, гендерные и национальные особенности, вероятно, накладывает отпечаток на методы снятия стресса у студентов; обследованные студентки также хотят много и вкусно поесть при стрессе, посмотреть телевизор, но совершенно отрицают употребление алкоголя, сигарет, наркотиков, секс. И только единицы пытаются снять стресс физической активностью.

При этом В. А. Карбузова и Н. В. Шаилова [15] указывают, что студенты, обладающие низким уровнем стрессоустойчивости и деструктивными методами преодоления стресса, находятся в группе риска формирования различных злоупотреблений и ухода в непродуктивную активность, а устойчивым к стрессу присущ более здоровый образ жизни и редкие неадекватные формы преодоления стресса.

Интересные наблюдения приводит Е.Я. Матюшкина [13]: студенты 3 курса дневного отделения при умеренном уровне личностной тревожности и благополучном психическом состоянии считают себя эмоционально выгоревшими, демонстрируя симптомы поздних стадий стресс-синдрома. Автор объясняет это изначально неправильной установкой все усложнять и преувеличенно реагировать на события. Студенты 3 курса при ДО при большей усталости и некотором фактическом снижении эмоционального фона проявляют более высокий уровень активности и интереса в отношении учебной деятельности и не чувствуют симптомов, соответствующих фазам напряжения и истощения.

Схожие данные получили И. В. Новгородцева и соавторы [5], которые зафиксировали проявления стресса у девушек в основном на психологическом уровне, что сказывается на снижении работоспособности, плохом сне, нехватке времени. Из биологических признаков проявления учебного стресса у девушек наиболее выделяются тахикардия, сердцебиение, скованность и дрожание мышц, что соответствует и нашим данным. Экзаменационное волнение у девушек больше нормы (9,5 балла). Девушки снимают предэкзаменационное волнение перерывами в подготовке к экзамену, переключением на другие дела, тщательной подготовкой, вкусной едой, сном, поддержкой родных. Некоторые студентки не применяют никаких методов снятия волнения.

Что касается гендерных различий, Н. Г. Гаранян и соавторы [12] пишут, что показатели эмоционального благополучия среди девушек значимо выше, что объясняется гендерными стереотипами поведения, в соответствии с которыми девушки жалуются на признаки дистресса более открыто.

#### ВЫВОДЫ

1. При дистанционном обучении студенток из Индии отмечен уровень стресса, кото-

рый соответствует обычной напряженной жизни активного человека, по влиянию стресса на их самочувствие определен средний уровень.

2. Наибольший вклад в учебный стресс вносят следующие факторы: строгие преподаватели, большая учебная нагрузка, отсутствие учебников, нерегулярное питание, ответственное отношение к обучению.
3. Стресс во время экзамена чаще всего проявлялся в виде тахикардии, сердцебиения, сухости во рту, головных болей.
4. Для снятия стресса девушки чаще используют употребления вкусной пищи, в частности сладостей, длительный сон, просмотр телевизионных программ.
5. Редко используются физические упражнения для снятия стрессовых ситуаций.
6. Рекомендуется чаще использовать физическую нагрузку для снятия стрессовых ситуаций в виде занятий физкультурой и спортом, а употребление сладостей ограничить.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева Е. В., Акутина С. П. Стресс у студентов в процессе учебно-профессиональной подготовки: причины и последствия. Молодой ученый. 2017;6(140): 417-419.
2. Бодров В. А. Психологический стресс: развитие и преодоление. М.: ПЕР СЭ\$ 2006.
3. Соколов Г. А. Особенности психоэмоциональных состояний студента при дистанционной форме обучения. Современное образование. 2014;1:1-13. doi: 10.7256/2306-4188.2014.1.10921
4. Стрижицкая О. Ю., Петраш М. Д. Повседневный стресс и особенности самооценки в различные периоды взрослости. Проблемы современной науки и образования/ 2016;80(38):108-110
5. Новгородцева И. В., Мусихина С. Е., Пьянкова В. О. Учебный стресс у студентов-медиков: причины и проявления. Медицинские новости. 2015;8:75-77.
6. Бостонский тест на стрессоустойчивость. Доступно по: [http://kolpcrb.tom.ru/?page\\_id=643](http://kolpcrb.tom.ru/?page_id=643). Ссылка активна на 28.01.2021.
7. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test (2nd ed.). Lea & Febiger. Philadelphia; 1983.
8. Украинцева Д. Н., Горшунова Н. К. Выраженность психологического стресса при различных темпах старения людей пожилого и старческого возраста с полиморбидностью. Фундамен-

тальные исследования. 2005;7:95-96. Доступно по: URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=6391>. Ссылка активна на 28.01.2021.

9. Щербатых Ю. В. Экзаменационный стресс. Воронеж: ИАН; 2000.

10. Психологические тесты: в 2 томах (т 1). М.: Владос; 2018.

11. Средние величины и их использование в медицине: учебно-методическое пособие / Под ред. В. С. Лучкевича. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 2014.

12. Золотухина Е. Д., Минахметова А. З. Исследование учебного стресса в жизни студентов. *Novaum*. 2019;17. Доступно по: <http://novaum.ru/public/p1208>. Ссылка активна на 29.01.21.

13. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции. СПб.: Питер; 2006.

14. Карбузова В. А., Шамилова Н. В. Учебный стресс у студентов гуманитарных специальностей. *Молодой ученый*. 2018; 21(207): 451-454.

15. Матюшкина Е.Я. Учебный стресс у студентов при разных формах обучения. *Консультативная психология и психотерапия*. 2016;24(2):47-63. doi: 10.17759/cpp.20162402004

16. Гаранян Н. Г., Холмогорова А. Б., Евдокимова Я. Г., Москова М. В., Войцех В. Ф., Семикин Г.И. Предэкзаменационный стресс и эмоциональная дезадаптация у студентов младших курсов. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2007;2:38-42.

#### REFERENCES

1. Kiselyova Ye. V. Stress in students during educational and professional training: causes and effects. *Young scholar*, 2017;6(140):417-419.

2. Bodrov V. A. Psychological stress: development and overcoming. М.: PER SE, 2006.

3. Sokolov G. A. Peculiarities of students' psychoemotional conditions in distant learning. *Modern education*. 2014;1:1-13. doi: 10.7256/2306-4188.2014.1.10921

4. Strizhitskaya O. Yu, Petrash M. D. Daily Stress and Characteristics of Self-esteem in Different

Periods of Adulthood. *Problems of Modern Science and Education*. 2016;80(38):108-110

5. Novgorodtseva I. V., Musihina S. E., Pyankova V. O. Training stress of medical students: causes and manifestations. *Meditinskije novosti*. 2015;8:75-77.

6. Boston stress test. Available at: [http://kolpcrb.tom.ru/?page\\_id=643](http://kolpcrb.tom.ru/?page_id=643). Accessed 28.01.2021.

7. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Lea & Febiger. Philadelphia; 1983.

8. Ukraintseva D. N., Gorshunova N.K. Expressiveness of psychological stress on difference paces of aging in old multimorbid people. *Fundamental researches*, 2005;7:95-96. Available at: URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=6391>. Accessed 28.01.2021.

9. Shcherbatykh Yu. V. Exam stress. *Voronezh: IAN*; 2000.

10. *Psychological tests: 2 volumes (v.1)*. М.: Владос; 2018.

11. *Averages and their use in medicine: manual / ed. V. S. Luchkevitch*. SPb: Publishing House of Mechnikov Medical University, 2014.

12. Zolotukhina Ye. D., Minakhmetova A. Z. Investigation of academic stress in students' life. *Novaum*, 2019;17. Available at: <http://novaum.ru/public/p1208>. Accessed 29.01.21

13. Shcherbatykh Yu. V. *Psychology of stress and methods of correction*. SPb: Piter; 2006.

14. Karbuzova V. A., Shamilova N. V. Academic stress on students of humanitarian specialties. *Young scholar*. 2018;21(207):451-454.

15. Matyushkina Ye. Ya. Academic stress of students with different forms of learning. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2016;24(2):47-63.

16. Garanyan N. G., Kholmogorova A. B., Yevdokimova Ya. G., Moskova M. V., Voytsekh V. F., Semikin G. I. Pre-exam stress and emotional disadaptation in junior students. *Social and clinical psychiatry*, 2007;2:38-42.

## НЕКОТОРЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ SRM АЛЛОГЕРНИОПЛАСТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ И ИХ МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Гривенко С. Г.<sup>1,2</sup>, Ильченко Ф. Н.<sup>1,2</sup>, Семенов Ю. А.<sup>1,2</sup>, Изосимов В. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ РК «Симферопольская центральная районная клиническая больница», Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Семенов Юрий Александрович, ассистент кафедры хирургии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: ysem1981@gmail.com

**For correspondence:** Yuriy A. Semenov, Assistant of Department of Surgery №2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: ysem1981@gmail.com

### Information about authors:

Grivenko S. G., <http://orcid.org/0000-0003-2602-0504>

Ichenko F. N., <http://orcid.org/0000-0003-3703-6995>

Semenov Y. A., <https://orcid.org/0000-0002-3793-1832>

Izosimov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-8202-6057>

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты хирургического лечения 103 пациентов с послеоперационными вентральными грыжами срединной локализации. В зависимости от методики хирургического лечения пациенты были разделены на три клинических группы. Первую основную группу составили 42 пациента, у которых была применена ретромускулярная пластика с предлагаемыми методиками выкраивания (Патент Украины №68574) и фиксации (Патент Украины №68547) синтетических имплантатов. Две другие группы составили больные группы сравнения. Вторую группу составили 19 пациентов, у которых применяли традиционные методы ретромускулярной пластики и третью группу – 42 больных, у которых применяли традиционную методику надапоневротической пластики. У всех пациентов в качестве синтетических имплантатов использовали идентичный по химической структуре материал – полипропилен. При выполнении протезирующей герниопластики оптимальные результаты получены в первых двух группах больных, с ретромускулярной позицией синтетических имплантатов. Этот вариант протезирующей герниопластики дает небольшую долю рецидивов, способствует наилучшему анатомическому и функциональному восстановлению передней брюшной стенки. В то же время применение разработанных методов выкраивания и фиксации синтетических имплантатов у больных с послеоперационными вентральными грыжами достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшает серозную экссудацию в среднем на 2,53 суток (с  $5,88 \pm 0,13$  до  $3,35 \pm 0,07$ ), а продолжительность стационарного лечения на 5,78 суток меньше (с  $18,12 \pm 1,28$  до  $12,34 \pm 0,92$ ), чем в группе сравнения. Улучшение клинических результатов обусловлено двумя основными причинами. Во-первых, выкраивание синтетических имплантатов по предлагаемой методике позволяет использовать для пластики синтетические имплантаты меньшей площади, получая при этом полноценное восстановление передней брюшной стенки. Во-вторых, предлагаемый способ фиксации синтетических имплантатов позволяет «закрывать» грыжевой дефект равномерно со всех сторон. Этим и объясняется отсутствие рецидивов в этой клинической группе, что способствуют повышению эффективности оперативных вмешательств у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами срединной локализации.

**Ключевые слова:** послеоперационные вентральные грыжи, синтетические имплантаты, аллогерниопластика

## SOME TECHNICAL ASPECTS OF SRM ALLOHERNIOPLASTY IN INCISIONAL HERNI- AS AND THEIR MATHEMATICAL BASIS

Grivenko S. G.<sup>1,2</sup>, Ichenko F. N.<sup>1,2</sup>, Semenov Y. A.<sup>1,2</sup>, Izosimov V. V.,

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Simferopol Central District Clinical Hospital, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The article presents the results of surgical treatment of 103 patients with incisional hernias of median localization. The patients were divided into three clinical groups depending upon the method of surgical treatment. The first main group consisted of 42 patients who underwent retromuscular hernioplasty with synthetic prosthesis with tapered end. The other two groups were the patients of the comparison group. The second group consisted of 19 patients in whom traditional methods of retromuscular hernioplasty were used and the third group - 42 patients in whom the traditional technique of Onlay technique was used. In all patients, a material identical in chemical structure, polypropylene, was used as prosthetic implants. When performing prosthetic hernioplasty, optimal results were obtained in the first two groups of patients with a retromuscular

position of synthetic implants. This variant of prosthetic hernioplasty gave lesser relapses, promotes the best anatomical and functional restoration of the anterior abdominal wall. At the same time, the use of the developed methods for cutting out and fixing synthetic implants in patients with incisional ventral hernias reliably ( $p < 0.05$ ) reduces serous exudation by an average of 2.53 days (from  $5.88 \pm 0.13$  to  $3.35 \pm 0.07$ ), and the duration of inpatient treatment is 5.78 days less (from  $18.12 \pm 1.28$  to  $12.34 \pm 0.92$ ) than in the comparison group. The improvement in clinical results is due to two main reasons. Firstly, cutting out tapered synthetic implants according to the proposed technique allows using synthetic implants of a smaller area for hernia surgery, while obtaining a full restoration of the anterior abdominal wall. Secondly, the proposed method for fixing synthetic implants makes it possible to "close" the hernial defect evenly from all sides. This explains the absence of relapses in this clinical group, which contributes to an increase in the efficiency of surgical interventions in patients with incisional ventral hernias of median localization.

**Key words:** incisional ventral hernia, synthetic implants, allohernioplasty

Проблема хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) существует в течение многих веков [1] и продолжает оставаться актуальной проблемой абдоминальной хирургии [2; 3; 4].

В настоящее время внедрение в хирургическую практику методов ненапряжной герниопластики с использованием биологических и синтетических имплантов (СИ), способствовало заметному улучшению результатов лечения больных с ПОВГ [5; 6; 7; 8]. Применяемые в настоящее время протезирующие методики герниопластики и реконструктивные операции делают возможным всецело или в ощутимой степени воссоздать нормальную анатомию передней брюшной стенки (ПБС), следовательно предубеждений в обязательности протезирования ПБС уже не возникает [6; 9; 10]. В то же время, открытым остаётся вопрос о выборе метода хирургического вмешательства [5; 6; 7].

В зарубежной и отечественной литературе описано несколько разновидностей размещения СИ, которые условно принято разделять на три базовых способа [6; 11]: комбинированная пластика с наднапоневротическим размещением СИ – onlay; комбинированная пластика с предбрюшинным или субмускулярным расположением СИ – sublay; закрытие дефекта стенки живота СИ без сближения краев грыжевых ворот – inlay [4; 11; 12].

К настоящему времени доказано, что все указанные способы протезирующих методик обладают полным правом на повседневное использование [6]. Некоторые хирурги рассматривают методику sublay как предпочтительный вариант, потому что в при ее применении отмечаются минимальные нарушения биомеханики ПБС, а ее анатомия становится подобной к естественной [12]. Руководство Российского общества герниологов рекомендует в качестве метода выбора именно технику sublay [6]. За рубежом для лечения ПОВГ в последние годы также с успехом используется sublay пластика [13; 14]. Эту методику выделяет большая надежность, что подтверждается низким количеством рецидивов. Их частота составляет от 2 до 12% по разным данным [15; 16].

Методика sublay может быть реализована в следующих модификациях: в поднапоневротической позиции (над мышцами), то есть между прямыми мышцами и задним листком их влагалища (sublay retromuscular – SRM), в предбрюшинном пространстве (sublay preperitoneal – SPP), а также прямо в брюшной полости (IPOM – intraperitoneal onlay mesh) [6; 17; 18].

Необходимо особо отметить категорию больных, для которых применение SRM пластика может считаться методом выбора. К ним относят пациентов с ПОВГ W2, которые составляют подавляющее большинство среди всех больных с ПОВГ категории M [19]. Из чего можно заключить, что SRM пластика представляет собой надежный, физиологически обоснованный вариант реконструкции ПБС, который в ряде случаев может претендовать на роль «золотого стандарта» в лечении пациентов с ПОВГ, но нуждается в дальнейшем изучении с целью широкого внедрения в клиническую практику [20].

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения больных с ПОВГ путем усовершенствования методики выкраивания и фиксации СИ при SRM пластике.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалы исследования базируются на ретроспективном анализе результатов обследования и хирургического лечения 103 пациентов с ПОВГ, находившихся на лечении на клинической базе кафедры хирургии №2 Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» – хирургическом отделении ГБУЗ РК «Симферопольской ЦРКБ» в период с 2007 по 2019 год.

В качестве критерия включения в исследование использовали: наличие у пациента ПОВГ; информированное согласие на проведение оперативного вмешательства; согласие пациента на включение в данное исследование. Критерии исключения из исследования: больной, у которого присутствует сопутствующая соматическая патология, которая не поддается коррекции и компенсации; отказ больного от участия в исследовании.

Возраст пациентов колебался от 33 до 78 лет (средний возраст  $54,7 \pm 3,3$ ). Женщин было 67 (65,05%), мужчин – 36 (34,95%), без существенных различий по отдельным возрастным группам. Согласно классификации Тоскина - Жебровского и Chevrel - Rath (SWR - classification) [21] наибольшее число больных было с обширными размерами грыжевого выпячивания - 58 (56,31%) и шириной грыжевого дефекта от 5 до 15 см (W2-W3) - 79 больных (76,70%). Рецидивные грыжи были обнаружены у 7 (6,80%) пациентов.

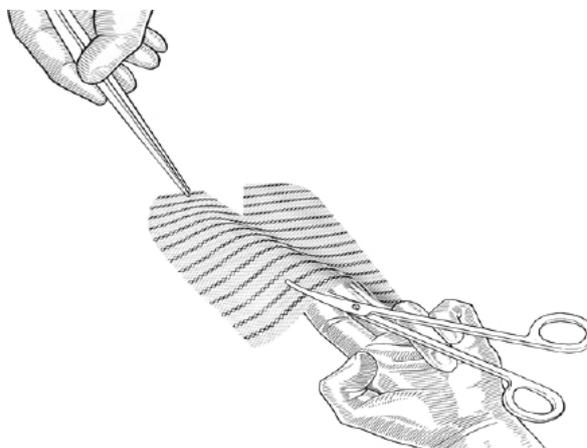
Больные были распределены на 3 группы в зависимости от способа аллогерниопластики. В первую (основную) группу были включены 42 пациента, у которых использовалась SRM пластика с авторскими способами выкраивания [22] и фиксации СИ [23]. Группы сравнения составили две другие группы пациентов, у которых применяли традиционные способы аллогерниопластики. Во второй группе, численность которой составила 19 пациентов, использовалась «классическая» методика SRM пластика, а в третьей группе – 42 больных, применяли традиционную onlay методику аллогерниопластики. Всем пациентам в качестве СИ применяли идентичный по химической структуре материал – полипропилен (ПП). Наиболее часто использовали СИ «Есфил», производства «Линтекс» (РФ), кроме того применялись СИ «Prolene», производства «Ethicon» (USA), «Украинская кольчуга», производства Укртехмед «АРМА-УТМ» (Украина) и «Promech®T» производства SURGICAL-IOC® (Франция).

Для проведения статистической обработки полученных результатов применялся пакет прикладного программного обеспечения Statistica 7.0. Полученные показатели отображены в виде  $M \pm m$  ( $M$  - средняя величина,  $m$  - стандартная ошибка средней величины). О достоверности различия свидетельствовала величина  $p < 0,05$ . Для относительных показателей указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

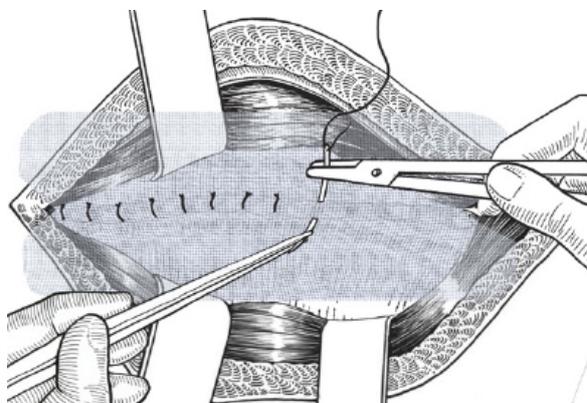
Выкраивание и фиксация СИ по предлагаемой методике заключалась в следующем. Во время оперативного вмешательства по поводу срединных ПОВГ при формировании ретромускулярного пространства производят замер длины и ширины СИ с незначительным допуском. После этого СИ сгибается на две равные половины по ширине. С обеих сторон, по середине, ножницами вырезается равнобедренный треугольник основанием наружу, под углом  $70-80^\circ$ , длиной до 4–5 см. Затем углы выкроенного СИ «закругляют» (рис. 1). После выкраивания СИ до необходимой формы и размеров его фиксируют строго по середине СИ. Для этого так-

же использовалась предлагаемая методика фиксации СИ, которая производится следующим образом. На этапе формирования ретромускулярного пространства для СИ при сшивании между собой задних листков влагалищ прямых мышц живота и поперечной фасции узловыми швами, лигатуры не срезают, а фиксируют на зажимах.



**Рис.1** Выкраивание СИ до необходимой формы и размеров

После выкраивания СИ до необходимой формы и размеров, последний фиксируют этими лигатурами строго по середине СИ. Возможна и фиксация СИ новыми лигатурами (рис. 2).



**Рис.2.** Фиксация СИ лигатурами строго по середине СИ

Однако при таком способе вероятность смещения СИ в ту или иную сторону от срединной линии значительно увеличивается. В дальнейшем тупо, с помощью пальца, «бабочковидные» половинки СИ расправляются в ретромускулярном пространстве. Указанный подход позволяет зафиксировать СИ с обеих сторон в проксимальном и дистальном направлении от последних швов на белой линии живота на протяжении 4–5 см. После окончания фиксации по средней линии переходят к фиксации СИ одиночными узловыми швами по его латераль-

ному краю к задней стенке сформированного ретромулярного пространства.

После размещения СИ в ретромулярном пространстве восстанавливали целостность переднего листка влагалищ прямых мышц живота непрерывным швом с захлестом, с использованием ПП нити размером 1/0 или 0/0 с последующим послойным ушиванием послеоперационной раны.

Анализ эффективности оперативных вмешательств по поводу ПОВГ проведен на основании оценки таких показателей: характер и продолжительность выделений по дренажах и резиновых выпускниках, наличие раневых осложнений в виде сером, гематом, инфильтратов, нагноений послеоперационных ран, лигатурных свищей, отторжения СИ, рецидива грыж, а также продолжительности послеоперационного койко-дня.

Частота и характер послеоперационных раневых осложнений у больных с ПОВГ представлены в таблице 1.

В первой группе пациентов серозную экссудацию наблюдали на протяжении (3,35±0,07) суток,

в тоже время не было диагностировано ни одного случая, как нагноений послеоперационной раны, так и образований сером. У 2 (4,8%) пациентов этой группы диагностирован инфильтрат в области послеоперационной раны, который ликвидирован проведением лечебных консервативных мероприятий. Продолжительность нахождения пациентов этой группы в условиях хирургического стационара составила в среднем (12,34±0,92) суток. Рецидива грыжи за последние годы в первой группе также не наблюдалось.

У больных второй клинической группы серозную экссудацию наблюдали на протяжении (5,88±0,13) суток. У 2 (10,53%) пациентов этой группы была диагностирована серома, которую ликвидировали с помощью множественных пункций. Еще у 2 (10,53%) пациентов наблюдали инфильтраты послеоперационных ран, которые были купированы консервативными мероприятиями, как и у пациентов первой клинической группы. Количество рецидивов грыжи у пациентов этой клинической группы отмечено в 1 (5,26%) случае.

Таблица 1

#### Частота и характер послеоперационных раневых осложнений у больных с ПОВГ

Послеоперационные осложнения	Группы больных					
	I – (n=42)		II – (n=19)		III – (n=42)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Серома	-	-	2	10,53	7	16,7
Гематома	-	-	-	-	1	2,4
Инфильтрат	2	4,8	2	10,53	4	9,5
Нагноение	-	-	-	-	4	9,5
Отторжение имплантата	-	-	-	-	1	2,4
Абсцес послеоперационного рубца	-	-	-	-	1	2,4
Лигатурные свищи	-	-	-	-	3	7,1
Рецидив	-	-	1	5,26	3	7,1
Продолжительность серозной экссудации (сутки)	3,35±0,07*		5,88±0,13*		10,93±0,13*	
Продолжительность пребывания в стационаре (сутки)	12,34±0,92**		18,12±1,28**		22,73±1,65**	

Примечание: 1. \* - различие показателей, сравниваемые в основной и группах сравнения статистически достоверны (p<0,05). Примечание 2. \*\* - различие показателей, сравниваемые в основной и группах сравнения статистически достоверны (p<0,05).

Продолжительность нахождения пациентов этой группы в условиях хирургического стационара составила в среднем (18,12±1,28) суток.

При надапоневротическом размещении СИ, у пациентов третьей группы, течение послеоперационного периода сопровождалось длительным стоянием дренажей, вследствие обильных раневых выделений. Ее продолжительность составила

в среднем (10,93±0,13) суток. Характер выделений в большинстве случаев был серозным, при длительном стоянии дренажей – с наличием фибрина и геморрагическим компонентом. Удаление дренажей в данной ситуации сопровождалось возникновением сером у 7 (16,7%) больных, расположенных вдоль СИ, которые были пунктированы и дренированы. У 4 (9,5%) пациентов на фоне длительного стояния

дренажей возникло нагноение раны, а у 1 (2,4%) осложнилось инфицированием СИ, что потребовало его удаления. Гематома была диагностирована у 1 (2,4%) пациента. Инфильтрат имел место у 4 (9,5%) пациентов. Еще у 1 (2,4%) пациента в отдаленном послеоперационном периоде (через 2 года после реконструкции ПБС) был диагностирован абсцесс послеоперационного рубца. Лигатурные свищи диагностированы у 3 (7,1%) больных. Количество рецидивов грыжи у пациентов этой клинической группы отмечено в 3 (7,1%) случаях. Продолжительность нахождения пациентов этой группы в условиях хирургического стационара составила в среднем  $(22,73 \pm 1,65)$  суток.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении протезирующей герниопластики оптимальные результаты получены в первых двух группах больных, с SRM позицией ПП СИ. Этот вариант протезирующей герниопластики дает небольшую долю рецидивов, способствует анатомическому и функциональному восстановлению ПБС живота [6]. Кроме того, нет необходимости в мобилизации передней поверхности апоневроза от подкожно-жировой клетчатки, в значительной степени определяющей количество серозной экссудации [4; 11; 12].

Однако использование предлагаемых методик выкраивания и фиксации СИ выявило ряд преимуществ, о чем свидетельствует меньшее количество послеоперационных осложнений и более благоприятное течение послеоперационного периода по сравнению со второй клинической группой. Так, серозная экссудация у пациентов первой клинической группы продолжалась в среднем на 2,53 суток меньше, чем у пациентов второй клинической группы ( $3,35 \pm 0,07$  против  $5,88 \pm 0,13$ ), а продолжительность стационарного лечения на 5,78 суток меньше ( $12,34 \pm 0,92$  против  $18,12 \pm 1,28$ ).

Пожалуй, улучшение клинических результатов обусловлено двумя основными причинами. Во-первых, выкраивание СИ по предлагаемой методике позволяет использовать для пластики СИ меньшей площади, получая при этом полноценное восстановление ПБС живота. Поэтому и воспалительная реакция на имплантацию с экссудативно-инфильтративным компонентом у больных этой группы была выражена в меньшей степени. Во-вторых, предлагаемый способ фиксации СИ позволяет «закрывать» грыжевой дефект равномерно со всех сторон. Этим и объясняется отсутствие рецидивов в этой клинической группе. On lay методике присущи различные осложнения, поэтому ее применение должно быть ограничено. Эта методика является методом резерва и должна применяться в основном, как компонент восстановительных операций при сложных дефектах ПБС живота [6].

С целью определения количественного уменьшения площади СИ по предложенной методике его выкраивания были проведены следующие математические расчеты. За основу в расчетах был взят стандартный СИ размером 80x120 мм. Площадь треугольника, который удаляется при выкраивании, рассчитывают по формуле:  $S = \frac{hb}{2}$ , где

S – площадь фигуры, h – высота треугольника, b – основание треугольника.

Поскольку выкраивают два боковых треугольника одинаковых по форме и размерам, то формула упрощается:  $S_1 = hb$ .

Расчет первых площадей следующий:  $3 \times 2,5 = 7,5 \text{ см}^2$ .

Далее представим формулу для расчета вторых площадей (на углах СИ). Она выполнена на основе предыдущей формулы. Однако, от площади равнобедренных треугольников, образованных по углам нужно вычесть площадь условных частей, прилегающих к основанию треугольника. Сегменты образованы дугой выкройки. Экспериментальные замеры на выкройках показали, что эта площадь равна 0,46 от площади всего треугольника. То есть, чтобы узнать площадь убираемой части при обрезке СИ, надо от площади равнобедренных треугольников вычесть площадь сегментов:  $x - 0,46 = 0,54$ .

Для дальнейших расчетов был принят именно этот своеобразный коэффициент.

При расчете площадей на углах СИ (поскольку их 4, в формуле используется четверка) использовали следующую формулу:

$$S_2 = \frac{hb}{2} \cdot 4 \times 0,54, \text{ где}$$

S – площадь фигуры, h – высота треугольника, b – основание треугольника.

После ее упрощения получаем:  $S_2 = 1,08 hb$ , где 1,08 – рассчитываемый коэффициент пропорций площадей.

Расчет вторых площадей (на углах СИ) следующий:  $1,08 \times 1 \times 0,5 = 0,54 \text{ см}^2$ . Суммируем полученные две площади:  $7,5 + 0,54 = 8,04 \text{ см}^2$ .

На основе проведенного математического расчета на примере стандартного СИ размером 80x120 мм ( $96 \text{ см}^2$ ) доказано уменьшение его исходной площади на 8,375% ( $96 \text{ см}^2$  против  $87,96 \text{ см}^2$ ) от исходной (стандартной), после предложенной методики его выкраивания.

Таким образом, предложенные методики выкраивания и фиксации СИ при SRM пластике способствуют повышению эффективности оперативных вмешательств у пациентов с ПОВГ срединной локализации. Они легкодоступны и просты в освоении, что может способствовать их широкому внедрению в клиническую практику хирургических стационаров. Однако, указанные предложенные технические особенности при SRM пластике ПБС

возможны при уровне внутрибрюшного давления до 15 мм. рт. ст., при его увеличении выше 15 мм. рт. ст., – показана сепарационная аллопластика ПБС с разделением ее компонентов. Соблюдение именно этих принципов позволило нам добиться удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении протезирующей герниопластики у больных с ПОВГ наиболее целесообразна SRM позиция ПП СИ. Этот вариант протезирующей герниопластики дает небольшую долю рецидивов, способствует наилучшему анатомическому и функциональному восстановлению ПБС. Применение разработанных методов выкраивания и фиксации СИ у больных с ПОВГ достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшает серозную экссудацию в среднем на 2,53 суток (с  $5,88 \pm 0,13$  до  $3,35 \pm 0,07$ ), а продолжительность стационарного лечения на 5,78 суток меньше (с  $18,12 \pm 1,28$  до  $12,34 \pm 0,92$ ), чем в группе сравнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Новиков С. В. История хирургии вентральных грыж. Хирургия. Восточная Европа. 2012;4(04):104–110.
- Имангазинов С. Б., Каирханов Е. К., Казангапов Р. С. Послеоперационные вентральные грыжи. Хирургическое лечение и профилактика раневых осложнений. Обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2019;21(1):29–41.
- Михин И. В., Кухтенко Ю. В., Панчишкин А. С. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения (обзор литературы). Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014;2(50):8–16.
- Тимербулатов М. В., Тимербулатов Ш. В., Гатаулина Э. З., Валитова Э. Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(5):101–107.
- Рахматуллоев Р. Р., Полвонов Ш. Б., Назаров Ш. К., Али-Заде С. Г. Особенности протезирования грыжевого дефекта при хирургическом лечении послеоперационных вентральных грыж. Вестник Авиценны. 2020;22(1):134–140. doi:10.25005/2074-0581-2020-22-1-134-140.
- Паршиков В. В., Федаев А. А. Протезирующая пластика брюшной стенки в лечении вентральных и послеоперационных грыж: классификация, терминология и технические аспекты (обзор). Со-временные технологии в медицине. 2015;7(2):138–152. doi:10.17691/stm2015.7.2.19.
- Plymale M. A., Harris J. W., Davenport D. L., Smith N., Levy S., Roth J. S. Abdominal Wall Reconstruction: The Uncertainty of the Impact of Drain Duration Upon Outcomes. The American Surgeon. 2016;82(3):207–211.
- Mitura K. Different Approach to Laparoscopic IPOM Ventral Hernia Surgery - What Has the Last Decade Taught Us? Polski Przegląd Chirurgiczny. 2016;88(1):54–61. doi:10.1515/pjs-2016-0028.
- Протасов А. В., Каляканова И. О., Каитова З. С. Выбор импланта для герниопластики вентральных грыж. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018;22(3):258–264. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-3-258-264.
- Fischer J. P., Shang E. K., Butler C. E., Nelson J. A., Braslow B. M., Serletti J. M., Kovach S. J. Validated model for predicting postoperative respiratory failure: analysis of 1706 abdominal wall reconstructions. Plastic and Reconstructive Surgery. 2013;132(5):826–835. doi:10.1097/PRS.0b013e3182a4c442.
- Muysoms F., Campanelli G., Champault G. G., DeBeaux A. C., Dietz U. A., Jeekel J., Klinge U., Köckerling F., Mandala V., Montgomery A., Conde S. M., Puppe F., Simmermacher R. K. J., Śmietański M., Miserez M. EuraHS: the development of an international online platform for registration and outcome measurement of ventral abdominal wall hernia repair. Hernia. 2012;16(3):239–250. doi:10.1007/s10029-012-0912-7.
- Юрасов А. В., Шестаков А. Л., Курашвили Д. Н., Абовян Л. А. Современная концепция хирургического лечения больных с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014;7(4):405–413.
- Vidal P., Berner J. E., Will P. A. Managing complications in abdominoplasty: a literature review. Archives of Plastic Surgery. 2017;44(5):457–468. doi:10.5999/aps.2017.44.5.457
- Rhemtulla I. A., Fischer J. P. Retromuscular Sublay Technique for Ventral Hernia Repair. Seminars in Plastic Surgery. 2018;32(3):120–126. doi:10.1055/s-0038-1666800.
- El-Santawy H. M. G., El-Azeem El-Sisy A. A., El-Gammal A. S., El-Kased A. F., Sultan H. M. Evaluation of retromuscular mesh repair technique for treatment of ventral incisional hernia. Menoufia Medical Journal. 2014;27(2):226–229. doi:10.4103/1110-2098.141640
- Holihan J. L., Nguyen D. H., Nguyen M. T., Mo J., Kao L. S., Liang M. K. Mesh Location in Open Ventral Hernia Repair: A Systematic Review and Network Meta-analysis. World Journal of Surgery. 2016;40(1):89–99. doi:10.1007/s00268-015-3252-9.

17. Eriksson A., Rosenberg J., Bisgaard T. Surgical treatment for giant incisional hernia: a qualitative systematic review. *Hernia*. 2014;18(1):31–38. doi:10.1007/s10029-013-1066-y

18. Beltran M. A., Rioseco M. P., Molina M., Vera A., Arcos F. R. Outcomes of open intraperitoneal incisional hernia repair based on patient-reported outcomes. *Hernia*. 2014;18(1):47–55. doi:10.1007/s10029-012-1041-z

19. Conze J., Binnebösel M., Junge K., Schumpelick V. Incisional hernia - how do I do it? Standard surgical approach. *Der Chirurg*. 2010;81(3):192–200. doi:10.1007/s00104-009-1817-6.

20. Шалашов С. В., Куликов Л. К., Привалов Ю. А., Михайлов А. Л. ИС-Пластика при послеоперационных вентральных грыжах. *Новости хирургии*. 2016;24(1):12–18. doi: 10.18484/2305-0047.2016.1.12

21. Жебровский В. В., Ильченко Ф. Н. Атлас операций при грыжах живота. Симферополь: ЧП «Эльнино»; 2004.

22. Патент Украины № 68574. Спосіб фіксації трансплантанта при герніопластиці серединних післяопераційних вентральних гриж / Гривенко С. Г., Мельнічук І. В.; Заявка №u2011 12553; Заявл. 26.10.11; Опубл. 26.03.12.

23. Патент Украины № 68547. Спосіб фіксації трансплантанта при ретромулярній герніопластиці післяопераційних вентральних гриж / Гривенко С. Г., Мельнічук І. В.; Заявка № u2011 11876; Заявл. 10.10.11; Опубл. 26.03.12.

#### REFERENCES

1. Novikov S. V. History of ventral hernia repair. *Surgery. Eastern Europe*. 2012;4(04):104–110. (In Russ).

2. Imangazinov S. B., Kairkhanov Ye. K., Kazangapov R. S. Postoperative ventral hernia. Surgery and prevention of wound complications. Literary review. *Science & Healthcare*. 2019;21(1):29–41. (In Russ).

3. Mikhin I. V., Kukhtenko Y. V., Panchishkin A. S. Large and giant postoperative ventral hernias: possibilities of surgical treatment (literature review). *Journal of Volgograd State Medical University*. 2014;2(50):8–16. (In Russ).

4. Timerbulatov M.V., Timerbulatov Sh.V., Gataullina E.Z., Valitova E. R. Postoperative ventral hernias: current state of the problem. *Bashkortostan Medical Journal*. 2013;8(5):101–107. (In Russ).

5. Rakhmatulloev R. R., Polvonov Sh. B., Nazarov Sh. K., Ali-Zade S. G. Features of prosthetic repair for postoperative ventral hernia. *Avicenna Bulletin*. 2020;22(1):134–140. doi:10.25005/2074-0581-2020-22-1-134-140. (In Russ).

6. Parshikov V. V., Fedayev A. A. Abdominal Wall Prosthetic Repair in Ventral and Incisional Hernia Treatment: Classification, Terminology and Technical Aspects (Review). *Sovremennye tehnologii v*

*medicine*. 2015;7(2):138–152. (In Russ). doi: 10.17691/stm2015.7.2.19

7. Plymale M. A., Harris J. W., Davenport D. L., Smith N., Levy S., Roth J. S. Abdominal Wall Reconstruction: The Uncertainty of the Impact of Drain Duration Upon Outcomes. *Am Surg*. 2016;82(3):207–211.

8. Mitura K. Different Approach to Laparoscopic IPOM Ventral Hernia Surgery - What Has the Last Decade Taught Us? *Pol Przegl Chir*. 2016;88(1):54–61. doi: 10.1515/pjs-2016-0028

9. Protasov A. V., Kalyakanova I. O., Kaitova Z. S. The Choice of Implant for Hernioplasty of Postoperative Ventral Hernias. *RUDN Journal of Medicine*. 2018;22(3):258–264. (In Russ). doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-258-264.

10. Fischer J. P., Shang E. K., Butler C. E., Nelson J. A., Braslow B. M., Serletti J. M., Kovach S. J. Validated model for predicting postoperative respiratory failure: analysis of 1706 abdominal wall reconstructions. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(5):826–835. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a4c442.

11. Muysoms F., Campanelli G., Champault G. G., DeBeaux A. C., Dietz U. A., Jeekel J., Klinge U., Köckerling F., Mandala V., Montgomery A., Conde S. M., Puppe F., Simmermacher R. K. J., Śmietański M., Miserez M. EuraHS: the development of an international online platform for registration and outcome measurement of ventral abdominal wall hernia repair. *Hernia*. 2012;16(3):239–250. doi: 10.1007/s10029-012-0912-7.

12. Iurasov A. V., Shestakov A. L., Kurashvili D. N., Abovian L. A. The Modern Concept of Surgical Treatment of Patients with Postoperative Hernias of the Anterior Abdominal Wall. *Vestnik of experimental and clinical surgery*. 2014;7(4):405–413. (In Russ).

13. Vidal P., Berner J. E., Will P. A. Managing complications in abdominoplasty: a literature review. *Archives of Plastic Surgery*. 2017;44(5):457–468. doi: 10.5999/aps.2017.44.5.457

14. Rhemtulla I. A., Fischer J. P. Retromuscular Sublay Technique for Ventral Hernia Repair. *Seminars in Plastic Surgery*. 2018;32(3):120–126. doi: 10.1055/s-0038-1666800.

15. El-Santawy H. M. G., El-Azeem El-Sisy A. A., El-Gammal A. S., El-Kased A. F., Sultan H. M. Evaluation of retromuscular mesh repair technique for treatment of ventral incisional hernia. *Menoufia Medical Journal*. 2014;27(2):226–229. doi: 10.4103/1110-2098.141640

16. Holihan J. L., Nguyen D. H., Nguyen M. T., Mo J., Kao L. S., Liang M. K. Mesh Location in Open Ventral Hernia Repair: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2016;40(1):89–99. doi:10.1007/s00268-015-3252-9.

17. Eriksson A., Rosenberg J., Bisgaard T. Surgical treatment for giant incisional hernia: a qualitative systematic review. *Hernia*. 2014;18(1):31–38. doi:10.1007/s10029-013-1066-y

18. Beltran M. A., Rioseco M. P., Molina M., Vera A., Arcos F. R. Outcomes of open intraperitoneal incisional hernia repair based on patient-reported outcomes. *Hernia*. 2014;18(1):47–55. doi:10.1007/s10029-012-1041-z
19. Conze J., Binnebösel M., Junge K., Schumpelick V. Incisional hernia - how do I do it? Standard surgical approach. *Der Chirurg*. 2010;81(3):192–200. doi:10.1007/s00104-009-1817-6.
20. Shalashov S. V., Kulikov L. K., Privalov Y. A., Mikhaylov A. L. IC-plasty of Postoperative Ventral Hernias. *Novosti Khirurgii*. 2016;24(1):12-18. (In Russ). doi:10.18484/2305-0047.2016.1.12.
21. Zhebrovskij V. V., Il'chenko F. N. Atlas operacij pri gryzhah zhivota. Simferopol': ChP «El'ninò»; 2004.
22. Patent UA 68574. The method of graft fixation in hernioplasty of median postoperative ventral hernias / Hryvenko S. H., Mel'nichuk I. V. 2012 March 26. (In Ukraine).
23. Patent UA 68547. The method of graft fixation in retromuscular hernioplasty of postoperative ventral hernias / Hryvenko S. H., Mel'nichuk I. V. 2012 March 26. (In Ukraine).

## ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Заяева А. А.<sup>1</sup>, Кошукова Г. Н.<sup>1</sup>, Доля Е. М.<sup>1</sup>, Николаева А. П.<sup>1,2</sup>, Тен Д. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренней медицины №2, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко», 295017, улица Киевская, 69, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Заяева Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», e-mail: [anya.alekseeva@gmail.com](mailto:anya.alekseeva@gmail.com)

**For correspondence:** Zayeva Anna Anatolyevna, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine №2, Medical Academy named after S.I.Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: [anya.alekseeva@gmail.com](mailto:anya.alekseeva@gmail.com)

### Information about authors:

Zayeva A. A., <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>

Koshukova G. N., <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>

Dolya E. M., <https://orcid.org/0000-0002-0766-3144>

Nikolayeva A. P., <https://orcid.org/0000-0003-2572-7209>

Ten D. I., <https://orcid.org/0000-0001-8089-1066>

### РЕЗЮМЕ

Анкилозирующий спондилит вызывает морфологическое или функциональное поражение сердечно-сосудистой системы в 22% случаях. Применение современных методов исследования функции сердца, таких как холтеровское мониторирование ЭКГ, позволяет выявлять нарушения ритма и проводимости, синдром удлиненного интервала QT. Изменение параметров интервала QT, таких как его продолжительность и дисперсия, можно рассматривать как предиктор развития кардиоваскулярных катастроф, фатальных аритмий. В статье проведен анализ величин QT/RR и QTc при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ у 92 пациентов с диагнозом Анкилозирующий спондилит в зависимости от стадии заболевания, активности патологического процесса, серопозитивности по HLA B27. Установлено достоверное увеличение QT/RR и QTc за активный и пассивный периоды проведения Холтеровского мониторирования ЭКГ в сравнении с группой контроля. У пациентов с анкилозирующим спондилитом выявлены желудочковые нарушения ритма, которые взаимосвязаны с удлинением интервала QT. Стандартизированное проведение у больных с АС Холтеровского мониторирования ЭКГ, с учетом суточной дисперсии интервала QT может стать универсальным, малоинвазивным и низкочастотным методом оценки риска развития кардиоваскулярных нарушений у пациентов с Анкилозирующим спондилитом.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, интервал QT, Холтеровское мониторирование ЭКГ

### CHANGES IN THE QT INTERVAL IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Zayeva A. A.<sup>1</sup>, Koshukova G. N.<sup>1</sup>, Dolya E. M.<sup>1</sup>, Nikolayeva A. N.<sup>2</sup>, Ten D. I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I.Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Republican clinical hospital named after N.A. Semashko, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Ankylosing spondylitis causes morphological or functional damage to the cardiovascular system in 22% of cases. Using modern methods of heart function research, such as Holter ECG monitoring, it is possible to detect rhythm and conduction disorders, long QT syndrome. Changes in the parameters of the QT interval, such as its duration and variance, can be considered as a predictor of the development of cardiovascular catastrophes and fatal arrhythmias. The article analyzes the values of QT/RR and QTc during Holter ECG monitoring in 92 patients diagnosed with Ankylosing spondylitis, depending on the stage of the disease, the activity of the pathological process, and seropositivity for HLA B27. There was a significant increase in QT/RR and QTc during the active and passive periods of Holter ECG monitoring in comparison with the control group. In patients with ankylosing spondylitis, ventricular arrhythmias were detected, which are associated with prolongation of the QT interval. Standardized Holter ECG monitoring in patients with Ankylosing spondylitis, taking into account the daily variance of the QT interval, can become a universal, minimally invasive and low-cost method for assessing the risk of cardiovascular disorders in patients with Ankylosing spondylitis.

**Key words:** ankylosing spondylitis, QT interval, Holter ECG monitoring.

Кардиоваскулярные заболевания, в том числе внезапная сердечная смерть (ВСС), на данный момент являются основными причинами смерти населения в РФ, в том числе работоспособного возраста. Одним из главных предикторов разви-

тия фатальных аритмий, и маркером повреждения сердечно-сосудистой системы (ССС) является синдром удлиненного интервала QT (СУИQT).

СУИQT – полиэтиологический синдром из группы патологий ионных каналов, характеризу-

ющийся удлинением интервала QT на ЭКГ, с тенденцией к возникновению фатальных аритмий, с возможным осложнением в виде ВСС, в основном провоцируемыми адренергической активацией.

Электрофизиологической основой развития СУИQT принято считать асинхронность реполяризации гетерогенных участков миокарда желудочков, следствием чего является увеличение ее общей продолжительности [1].

Электрокардиографическим критерием асинхронной реполяризации между тремя слоями миокарда, является степень увеличения интервала QT, а также показатель его дисперсии [1].

В норме, разброс в интервале референсных значений интервала QT, имеет широкий индивидуальный и популяционный диапазон. Основными определяющими факторами, изменяющими его длительность, являются: частота сердечных сокращений (ЧСС); состояние вегетативной нервной системы и баланс между симпатической и парасимпатической ее составляющими; действие катехоламинов; ионный баланс; прием определенных лекарственных препаратов; возраст; пол; время суток.

В настоящее время к использованию рекомендованы формулы Базетта и Фредерика, рассчитывается QTc – скорректированная (в зависимости от ЧСС) относительная величина интервала QT [2,3].

Должные величины лежат в диапазоне 340-450 мс для женщин и 340-430 мс для мужчин. Патологическим считается при значении более 500 мс.

Прогностически неблагоприятным фактором развития ВСС при СУИQT, наравне с удлинением интервала QT, является увеличение дисперсии ИQT ( $\Delta$ QT).

$\Delta$ QT - разница между максимальным и минимальным показателями продолжительности ИQT, регистрируемых 12-ю стандартными отведениями ЭКГ [2-3].

Ценность  $\Delta$ QT, как диагностического и прогностического критерия, обусловлена, в том числе тем, что  $\Delta$ QT отражает продолжительность общей электрической активности желудочков, включая как деполяризацию, так и реполяризацию, и, при отсутствии изменений продолжительности желудочкового комплекса QRS,  $\Delta$ QT отражает регионарную неоднородность реполяризации [4].

Первая попытка классифицировать различные варианты СУИQT, основанная на клинических и этиологических признаках, была предпринята в 1985 г. А. Moss. До настоящего времени данная классификация претерпевает изменения ввиду многообразия приобретенных форм.

Приобретенный СУИQT характерен для лиц пожилого возраста, имеющих кардиоваскулярные, цереброваскулярные патологии, сахарный диабет 2-го типа, длительно принимающих антиаритми-

ческие препараты (кроме препаратов II класса), при бесконтрольном приеме петлевых диуретиков и других препаратов, вызывающих гипокалиемию, при приеме нейролептиков, антидепрессантов.

Повышенное внимание к приобретенному СУИQT обусловлено высоким риском возникновения полиморфной пируэтной желудочковой тахикардии (torsade de pointes), частым осложнением которой является фибрилляция желудочков и ВСС [5, 6].

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) СУИQT развивается вследствие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Увеличение массы миокарда приводит к дестабилизации процессов поляризации и реполяризации, проявляющихся нарушениями проводимости. Ichkhan K., Molnar J., Somberg J. в своей работе по изучению зависимости между увеличением массы миокарда ЛЖ и развитием СУИQT, установили более высокую степень выраженности изменения параметров интервала QT у пациентов с гипертрофией ЛЖ (85%), по сравнению с пациентами без признаков ремодуляции миокарда (50%) [7].

S. Peng, Y. Yu, K. Hao, в своей работе по изучению зависимости уровня повышения артериального давления (АД) при АГ, массы миокарда ЛЖ и удлинением интервала QT с дисперсией QT, доказали прямую связь между повышением систолического и диастолического АД более чем на 5 и 2,5 мм рт.ст. соответственно, и увеличением продолжительности интервала QT на 100 мсек [8].

Следовательно, изменение параметров интервала QT, таких как его продолжительность и дисперсия, можно рассматривать не только как предиктор развития кардиоваскулярных катастроф, но и как маркер АГ и ее осложнений в виде вовлечения в патологический процесс органов-мишеней, в частности развития гипертрофии ЛЖ, а также для оценки эффективности антигипертензивной терапии [9].

Значение динамического наблюдения, с применением Холтеровского мониторинга для контроля вариабельности интервала QT, не менее важно и при ведении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Исследования в области зависимости ВСС и удлинения интервала QT, показало, что увеличение данного интервала более чем на 440 мс, ассоциировано с повышением риска ВСС, у пациентов с СД 2-го типа, более чем в 3 раза [10].

Развитие СУИQT у больных с СД 2-го типа ассоциировано с таким осложнением СД, как кардиоваскулярная форма автономной нейропатии. Данное осложнение СД диагностируется, по разным данным, у от 20 до 73% пациентов с СД [11,12].

Также, по результатам ряда исследований, предиктором развития СУИQT, является как повышение уровня постпрандиальной гликемии выше

12 ммоль/л, так и эпизоды гипогликемии ниже 4 ммоль/л, которые могли быть не замеченными пациентом ввиду развития их во время сна.

Авторами исследований была доказана аритмогенная природа ВСС, вызванная развитием фатальных аритмий на фоне СУИQT, как осложнения длительно не диагностированных эпизодов ночных гипогликемий.

Таким образом, своевременно диагностированный у пациентов с СД, СУИQT, является не только маркером наличия поражения ССС, но и сигналом о необходимости пересмотра гипогликемической терапии пациентов с СД [13-15].

Анкилозирующий спондилит (АС) является системным воспалительным заболеванием, типичным проявлением которого является поражение осевого скелета (позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений) с частыми осложнениями в виде периферического артрита и характерных внескелетных поражений (рецидивирующий увеит, артрит, миокардит, перикардит, миокардиодистрофия, апикальный фиброз легких и т. д.).

В ряде современных исследований авторы пытаются привлечь внимание к тому, что смертность в результате сердечно-сосудистых нарушений у больных АС выше общего уровня в популяции на 20-40%. Несмотря на столь высокие цифры смертности, причины большого количества сердечно-сосудистых патологий у больных с АС, до сих пор до конца не выяснены и являются важной междисциплинарной проблемой.

Внескелетные проявления, в виде поражения ССС, при АС отмечаются у 22% пациентов. К ним относят артрит, миокардит, перикардит, миокардиодистрофия, и, как следствие - нарушение процессов реполяризации, проводимости миокарда [16].

Согласно данным С.А. Roldan и соавторов, вероятность обнаружения органических и функциональных нарушений со стороны сердца и аорты, в том числе нарушение процессов реполяризации, многократно повышается при достижении пациентами 45-тилетнего возраста, со стажем заболевания более 15 лет [17].

На сегодняшний день в проводимых исследованиях не выявлено взаимосвязи между наличием сердечно-сосудистой патологии и клиническими проявлениями АС, лабораторными и инструментальными данными.

Методы стандартизированной оценки состояния больных АС, учитывающие степень активности заболевания и нарушения функции, такие как индексы BASDAI, BASFI, BASGI, а также повышение показателей СОЭ и СРБ, не имели существенных различий у больных с АС с поражением с ССС, и без нее [18-22].

Таким образом, проблема поиска универсального, малоинвазивного и низкочастотного метода

оценки риска развития сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с АС, имеет, несомненно, высокую актуальность [22].

Решением данной проблемы может выступить проведение у больных с АС Холтеровского мониторирования ЭКГ, с учетом суточной дисперсии интервала QT, а предиктором развития сердечно-сосудистых нарушений, в частности фатальных аритмий и ВСС – наличие СУИQT.

Механизм развития СУИQT у пациентов с АС имеет сложный патогенез, сходный с таковым при АГ, ИБС, СД или стенозом аорты.

Хроническое воспаление в совокупности с субклиническими аортитами приводит к снижению эластичности аорты, следствием чего является повышение артериальной ригидности, рост постнагрузки, ее негативное влияние на ремоделирование миокарда с развитием гипертрофии ЛЖ, нарастанием диастолической дисфункции ЛЖ. В свою очередь, это проявляется ухудшением коронарной перфузии, нарастанием гипоксии миокарда, с сопутствующими метаболическими и электролитными нарушениями.

Дислипидемия, увеличение массы миокарда ЛЖ, хроническая ишемия, нарушение ионного баланса, оказывают негативное влияние на проводящую систему сердца с развитием автономной кардионейропатии, клиническим проявлением которой является СУИQT [21].

Цель работы - изучить динамику показателей QT и QTc у пациентов с АС в зависимости от длительности заболевания и активности воспалительного процесса.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдение включены 92 пациента с достоверным диагнозом АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г.), которые находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А.Семашко» и терапевтическом отделении ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница» [22].

В исследование не включались больные имеющие системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты, онкологические и лимфопролиферативные процессы, сахарный диабет 1 типа и 2 типа (за исключением нарушенной толерантности к глюкозе при нормальной глюкозе крови натощак), тяжелые сопутствующие заболевания с клинически значимой функциональной недостаточностью внутренних органов.

Оценка клинической активности и функционального статуса выполнялась согласно общепринятым рекомендациям с использованием индексов ASAS [22,23]. Для определения активности заболевания применяли индексы BASDAI (Bath

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [22, 23]. Функциональный статус оценивался по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня СРБ) у всех пациентов определяли наличие HLA-B27, а также проводили обзорную рентгенографию костей таза или МРТ в режимах T2, STIR в сагиттальной проекции.

Стандартная 6-канальная ЭКГ в покое использовалась с целью определения процессов деполяризации и реполяризации в миокарде, топической диагностики аритмий и нарушений проводимости, оценки наличия гипертрофии разных камер сердца.

Холтеровское мониторирование ЭКГ осуществляли согласно рекомендациям экспертов Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1996 г.) [24,25]. Анализировали характеристики и источник ритма, среднюю, максимальную и минимальную ЧСС за сутки, удлинение интервала QT [25,26]. Анализ полученных данных проводился с помощью методов описательной статистики (Descriptive Statistic) пакета STATISTIKA for WINDOWS 6.0 (фирма StatSoft, США).

Средний возраст пациентов с АС – 43,31±1,05 года (от 19 до 62 лет), из них – женщины 29 (31,52%) и 63 мужчины (68,48%). Большинство пациентов были иммуногенетически позитивны по HLA B27 – 70,44%. Средняя продолжительность заболевания – 10,3±1,0 года. Группа контроля была представлена 32 практически здоровыми особами, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний ССС, почек, органов дыхания, а также были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемой основной группой пациентов.

Большинство обследуемых пациентов (47,35%) имело развернутую стадию заболевания. Дорентгенологическая (1-ая) стадия выявлена у 28,22% больных, поздняя стадия определялась в 24,43% случаев.

У обследованных нами больных АС чаще выявлялись умеренная – 48,74% и высокая – 22,26% степени активности воспалительного процесса, низкая и очень высокая активность АС определялась в 18,56% и 10,44% случаев соответственно.

Функциональный класс больных АС имел следующее процентное распределение: I – 37,21%; II – 25,86%; III – 24,56%; IV – 12,37%. Внеаксиальные проявления в виде периферического артрита и/или коксита отмечались у большинства (62,34%) исследуемых

пациентов. Из внескелетных проявлений чаще других регистрировались: увеит – 13,27%, воспалительные заболевания кишечника – 8,78%

Все больные принимали стандартизованную терапию АС, включавшую применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в полной суточной дозе. У пациентов с периферическим артритом проводилась стандартная терапия сульфасалазином в суточной дозе 2 г в течение ≥4 месяцев и локальных инъекций глюкокортикоидов (ГК) однократно при обострении периферического артрита, часть больных (15,26%) принимали ГК в дозах от 2,5 до 10 мг в сутки (в пересчете на преднизолон). В качестве пациентов группы сравнения набрана группа практически здоровых лиц (n=32).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ скорректированного интервала QT у больных АС при регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях, а также при расшифровке данных холтеровского мониторирования ЭКГ в сравнении с группой практически здоровых лиц. Следует отметить, что при оценке результатов ЭКГ у больных АС достоверных отличий между величинами QT и QTc у больных АС и группой контроля выявлено не было, и вышеуказанные показатели не превышали нормативных значений. Более прогностически значимыми представляется динамика величин QT/RR и QTc при проведении ХМЭКГ в разные (активный и пассивный) периоды исследования (табл. 1).

Отмечено достоверное (p<0,01) удлинение QT/RR максимального и среднего значения QT/RR за весь период проведения ХМЭКГ в 1,46 раза (46,10%) и в 1,22 раз (22,30%) по сравнению с аналогичными величинами у практически здоровых лиц (p<0,01). Кроме того, выявлены статистически значимые различия между максимальными величинами QT/RR за активный и пассивный периоды исследования, которые превосходили аналогичные показатели у пациентов группы контроля в 1,46 и 1,29 раза соответственно (p<0,01). Также отмечено достоверное увеличение QTc в активный период мониторирования – на 22,82% и пассивный период ХМЭКГ – на 14,95% (p<0,01).

Достоверных различий в параметрах удлиненных интервалов QT/RR и QTc у больных АС в зависимости от стадии заболевания, а также активности воспалительного процесса установлено не было, однако имела место тенденция к увеличению интервала QTc в активный период у пациентов с высокой и очень высокой активностью АС на 11,44% и 15,35% соответственно (p>0,01). В ходе исследования был выявлен факт изменения интервала QT/RR и QTc в зависимости от позитивности пациентов с АС по HLAB27. Так, у HLAB27 позитивных пациентов (n=65) отмечалось

Таблица 1

**Оценка значений удлинённых интервалов QT/RR и QTc у больных анкилозирующим спондилитом и контрольной группы при проведении ХМЭКГ**

Показатель	Больные АС (n=92)	Группа контроля (n=32)
QT/RR макс. за весь период	0,732±0,019*	0,501±0,007
QT/RR средн. за весь период	0,532±0,018*	0,435±0,012
QT/RR макс. за активный период	0,719±0,020*	0,491±0,007
QT/RR макс. за пассивный период	0,558±0,012*	0,433±0,007
QTc средн. за активный период, с	0,506±0,009*	0,412±0,007
QTc средн. за пассивный период, с	0,469±0,007*	0,408±0,006

Примечание. \* –  $p < 0,01$  – достоверность между показателями больных АС и пациентов группы контроля.

удлинение QT/RR максимального значения за весь период -  $0,774 \pm 0,018$  и QT/RR среднего значения за весь период  $0,584 \pm 0,016$  по сравнению с 27 пациентами АС, негативными по HLAB27 антигену ( $0,698 \pm 0,021$ ,  $p < 0,01$  и  $0,497 \pm 0,019$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, у больных АС, ассоциированного с HLAB27 выявлено достоверное увеличение QTc среднего значения за пассивный период -  $0,514 \pm 0,01$  с против  $0,445 \pm 0,007$  с ( $p < 0,01$ ).

Для определения взаимосвязи между показателями интервала QT/RR и QTc и желудочковыми аритмиями был проведен корреляционный анализ. Установлена прямая зависимость максимального QT/RR за весь период исследования и парными желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ) ( $r=0,36$ ;  $p < 0,01$ ), а также групповыми ЖЭ ( $r=0,38$ ;  $p < 0,01$ ), максимального QT/RR за активный период ХМЭКГ с групповыми ЖЭ ( $r=0,45$ ;  $p < 0,01$ ).

Выявлена прямая корреляционная связь между максимальными значениями QTc во время дневного мониторинга с парными ЖЭ ( $r=0,45$ ;  $p < 0,01$ ) и групповыми ЖЭ ( $r=0,28$ ;  $p < 0,01$ ). Хотя полученная корреляционная взаимосвязь являлась достоверной, коэффициенты корреляции были невысокими.

Это свидетельствует о том, что удлинение интервалов QT/RR и QTc – хотя и не является главной детерминантой неблагоприятного исхода, все же позволяет в некоторой степени судить об увеличении риска возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий.

#### ВЫВОДЫ

Рациональность назначения пациентам с АС ХМ ЭКГ с оценкой суточной дисперсии интервала QT, вне зависимости от наличия жалоб или клинических проявлений кардиоваскулярных заболеваний, обусловлена патогенетической основой развития данного синдрома у больных АС. Рутинная практика применения этого неинвазивного объективного метода исследования, с анализом и учетом суточной динамики интервала QT, позволит досто-

верно оценивать состояние ССС, корректировать терапию больных АС и проводить своевременную профилактику развития кардиоваскулярных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Buber J., Mathew J., Moss A. J. Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long QT syndrome types 1 and 2. *Circulation*. 2011; 123(24):2784–2791.
2. Hinterseer M., Beckmann B. M., Thomsen M. B., Pfeufer A., Dalla Pozza R., Loeff M. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(9):1244–1248.
3. Wu G., Ai T., Kim J.J. Alpha-1-syntrophin mutation and the long QT syndrome: A disease of sodium channel disruption. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008;1 (3):193–201.
4. Goldenberg I., Moss A.J., Peterson D.R., McNitt S., Zareba W., Andrews M.L. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008;117(17):2184–2191.
5. Goldenberg I., Moss A.J. Long QT syndrome. *JACC*. 2008;51(24):2291–2300.
6. Тайжанова Д. Ж., Романюк Ю. Л. Синдром удлиненного интервала QT: вопросы диагностики и лечения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(2):218–221.
7. Ichkhan K., Molnar J., Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1997;79:508–511.
8. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives/S. Peng, Y. Yu, K. Hao J. *Electrocardiol.* 2006;39(2):206–210.

9. Ревিশвили А. Ш., Неминуший Н. М., Баталов Р. Е. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017;89:2-104.

10. Ziegler D., Zentai C. P., Perz S. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in diabetic and nondiabetic population: MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Diabet. Care.* 2008;31(3):556–561.

11. Dimitropoulos G., Tahrani A. A., Stevens M. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17-39. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17.

12. Vinik A.I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(6):1553–1579. doi:10.2337/diacare.26.6.1895

13. Beom J. W., Kim J. M., Chung E. J. Corrected QT interval prolongation during severe hypoglycemia without hypokalemia in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Metab. J.* 2013;37(3):190–195

14. Christensen T. F., Cichosz S. L., Tarnow L. Hypoglycaemia and QT interval prolongation in type 1 diabetes-bridging the gap between clamp studies and spontaneous episodes. *J. Diabet. Complications.* 2014;28(5):723–728.

15. Nguyen L., Su S., Nguyen H. T. Effects of hyperglycemia on variability of RR, QT and corrected QT intervals in type 1 diabetic patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2013;1819–1822

16. Han C., Robinson D. W. Jr., Hackett M.V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33(11):2167–72.

17. Roldan C. A., Chavez J., Wiest P. W. Aortic root disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Col Cardiol* 1998;32(5):1397–404.

18. Godzenko A., Korsakova Y., Bochkova A. Progression of aortic and valve abnormalities in patients with ankylosing spondylitis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR; 2016, Abstracts. AB0666.

19. Klingberg E., Svealv B., Tang M. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: Time for routine echocardiography evaluation? *Am J Med.* 2015 Nov;128(11):1244–50. doi:10.1016/j.amjmed.2015.04.032. Epub 2015 Jun 4.

20. Heslinga S. C. High Prevalence of Cardiac Disease in Patients with Ankylosing Spondylitis 2015 ACR\ARHR Annual Meeting. September 29, 2015.

21. Bergfeldt L. HLA-B27-associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 1):621–629.

22. Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York

criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361–8. doi:10.1002/art.1780270401

23. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:442–52. doi:10.1136/ard.2005.04113715.

24. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology. *Europ. Heart J.* 1996;17:354–381.

25. Holter N. J. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science.* 1961;134:1214–1220.

26. Straus S. M., Sturkenboom M. C., Bleumink G. S. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2005;26:2007–2012.

## REFERENCES

1. Buber J., Mathew J., Moss A. J. Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long QT syndrome types 1 and 2. *Circulation.* 2011; 123(24):2784–2791.

2. Hinterseer M., Beckmann B. M., Thomsen M. B., Pfeufer A., Dalla Pozza R., Loeff M. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(9):1244–1248.

3. Wu G., Ai T., Kim J. J. Alpha-1-syntrophin mutation and the long QT syndrome: A disease of sodium channel disruption. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008;1(3):193–201.

4. Goldenberg I., Moss A.J., Peterson D.R., McNitt S., Zareba W., Andrews M.L. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2008;117(17):2184–2191.

5. Goldenberg I., Moss A. J. Long QT syndrome. *JACC.* 2008;51(24):2291–2300.

6. Taizhanova D. Zh., Romanyuk Yu. L. long QT Syndrome: issues of diagnosis and treatment, - international journal of applied and fundamental research. 2015;3(2):218–221 (in Russ).

7. Ichkhan K., Molnar J., Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1997;79:508–511.

8. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives / S. Peng, Y. Yu, K. Hao. *J. Electrocardiol.* 2006;39(2): 206–210.

9. Revishvili A. Sh., Neminushchy N. M., Batalov R. E. All-Russian clinical recommendations for controlling the risk of sudden cardiac arrest and

sudden cardiac death, prevention and first aid. *Bulletin of Arrhythmology*. 2017;89:2–104. (in Russ).

10. Ziegler D., Zentai C. P., Perz S. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in diabetic and nondiabetic population: MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Diabet. Care*. 2008;31(3):556–561.

11. Dimitropoulos G., Tahrani A. A., Stevens M. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17–39. doi:10.4239/wjd.v5.i1.17.

12. Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(6):1553–1579. doi:10.2337/diacare.26.6.1895.

13. Beom J. W., Kim J. M., Chung E. J. Corrected QT interval prolongation during severe hypoglycemia without hypokalemia in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Metab. J*. 2013;37(3):190–195.

14. Christensen T. F., Cichosz S. L., Tarnow L. Hypoglycaemia and QT interval prolongation in type 1 diabetes-bridging the gap between clamp studies and spontaneous episodes. *J. Diabet. Complications*. 2014;28(5):723–728.

15. Nguyen L., Su S., Nguyen H. T. Effects of hyperglycemia on variability of RR, QT and corrected QT intervals in type 1 diabetic patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2013;1819–1822.

16. Han C., Robinson D. W. Jr., Hackett M. V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167–72.

17. Roldan C. A., Chavez J., Wiest P. W. Aortic root disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Col Cardiol*. 1998;32(5):1397–404.

18. Godzenko A., Korsakova Y., Bochkova A. Progression of aortic and valve abnormalities in

patients with ankylosing spondylitis. *Annual European Congress of Rheumatology EULAR*; 2016, Abstracts. AB0666.

19. Klingberg E., Svealv B., Tang M. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: Time for routine echocardiography evaluation? *Am J Med*. 2015 Nov;128(11):1244–50. doi:10.1016/j.amjmed.2015.04.032.Epub 2015 Jun 4.

20. Heslinga S. C. High Prevalence of Cardiac Disease in Patients with Ankylosing Spondylitis 2015 ACR\ARHR Annual Meeting. September 29, 2015.

21. Bergfeldt L. HLA-B27-associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 1):621–629.

22. Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–8. doi:10.1002/art.1780270401

23. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:442–52. doi:10.1136/ard.2005.04113715.

24. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology. *Europ. Heart J*. 1996;17:354–381.

25. Holter N. J. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science*. 1961;134:1214–1220.

26. Straus S. M., Sturkenboom M. C., Bleumink G. S. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J*. 2005;26:2007–2012.

## ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ СИНДРОМА ДАУНА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

**Кострицов А. С., Демиденко Л. А., Горда М. В.**

*Кафедра биологии медицинской, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Демиденко Любовь Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии медицинской Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: la\_demidenko@mail.ru

**For correspondence:** Demidenko Lubov Anatolievna, PhD, Associate Professor of Medical Biological Department of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: la\_demidenko@mail.ru

### Information about author:

**Kostritsov A. S.**, <https://orcid.org/0000-0002-9620-6964>

**Demidenko L. A.**, <https://orcid.org/0000-0002-8430-8648>

**Gorda M. V.**, <https://orcid.org/0000-0003-2901-3326>

### РЕЗЮМЕ

В работе изучена частота встречаемости синдрома Дауна (СД) в Республике Крым (РК) за десятилетний период (2011-2020 гг). Для этого были проанализированы ежегодные данные рождаемости в регионе и 478 зарегистрированных случаев СД. Из них: 249 новорожденных детей и 229 элиминированных плодов с установленным кариотипом трисомии 21 (Т21).

Частота встречаемости СД в РК за исследуемый период в среднем составила 2,18 на 1000 новорождений со статистически значимым приростом показателей (с 1,67 в 2011 г. - до 3,32 - в 2020 г.). При этом, частота СД у новорожденных динамично снижалась на протяжении всего исследуемого периода (с 1,50 до 0,98 соответственно) и с 2015 года впервые стала меньше, чем у элиминированных плодов, частота встречаемости которых соответственно увеличилась: с 0,17 в 2011 г. - до 2,33 в 2020 г. за счет своевременной пренатальной диагностики.

**Ключевые слова:** синдром Дауна, частота встречаемости, новорожденные, плоды.

## DYNAMICS OF THE INCIDENCE OF THE DOWN SYNDROME IN THE REPUBLIC OF THE CRIMEA

**Kostritsov A. S., Demidenko L. A., Gorda M. V.**

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

In this work, we determined and studied the incidence of Down syndrome (DS) in the Republic of Crimea (RC) over a ten-year period (2011-2020). To do this, we analyzed the annual birth rate data in the region and 478 registered cases of DS (249 newborns and 229 eliminated fetuses with the established karyotype of trisomy 21).

The incidence of diabetes in the Republic of the Crimea during the study period averaged 2.18 per 1000 newborns with a statistically significant increase in indicators (1.67 in 2011 - 3.32 in 2020). At the same time, the incidence of diabetes in newborns decreased dynamically throughout the study period (from 1.50 to 0.98) and since 2015 for the first time became less than in eliminated fetuses, the incidence of which increased accordingly (from 0.17 in 2011 to 2.33 in 2020) due to timely prenatal diagnosis.

**Key words:** Down syndrome, frequency of occurrence, newborns, fetuses.

Синдром Дауна (трисомия 21) является наиболее частым хромосомным заболеванием у новорожденных. Среди детей с задержкой психомоторного развития больные с СД составляют 10–12 %, а высокая вероятность наличия врожденных пороков развития (ВПР) у этих пациентов достигает 70% и зачастую является причиной ранней детской смертности [1; 2].

По обобщенным научным данным распространенность этой хромосомной патологии среди живорожденных детей составляет 1:1100-700 [3; 4]. При этом, пренатальная (дородовая) частота Т21 значительно выше (в среднем - 1:500-400) [5]. Более низкая встречаемость СД у доношенных детей

обусловлена высокой внутриутробной гибелью плодов с хромосомными аномалиями и возможностью элиминации по медицинским показаниям в ранние сроки беременности при своевременном выявлении [4; 5; 6]. В последние годы исследователи обращают внимание на увеличение частоты встречаемости СД в развитых странах. Ряд авторов связывают это с достижениями современной пренатальной диагностики, а также с ростом количества возрастных женщин (старше 35 лет) среди беременных [7; 8]. Учитывая, что на сегодняшний день нет опубликованных данных, посвященных изучению частоты встречаемости СД в Республике Крым (РК) за долгосрочный период, целью нашего

исследования было: изучить влияние своевременной пренатальной диагностики СД в РК на динамику частоты его встречаемости за 2011-2020 годы.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе Медико-генетического центра СП Перинатальный центр ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополь, Республика Крым.

Объектом исследования служил региональный регистр ВПР о диагностированных случаях Т21 в РК. База данных содержала сведения о новорожденных детях с СД и элиминированных плодах с пренатально установленным кариотипом Т21.

Проанализированы ежегодные данные о случаях Т21 (согласно МКБ10 - Q90) среди новорожденных и плодов на период 2011-2020 гг., а также изучены сведения об общем числе рождений в РК, включая живорожденных и мертворожденных детей. Проведен ретроспективный анализ данных медико-генетических обследований и статистических медицинских отчетов. На основании сфор-

мированной базы данных (форма Microsoft Excel 2016) осуществлена последующая статистическая обработка, определена и изучена частота встречаемости СД в РК с 2011 по 2020 год.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика рождаемости в Республике Крым.

Общая численность новорожденных за исследуемый период составила 223717 детей. Общее число зарегистрированных случаев Т21 за анализируемый период составило 478, из них: 249 новорожденных детей с СД и 229 элиминированных плодов (абортусов).

Ретроспективный анализ рождаемости в Республике Крым (без учета г. Севастополь) с 2011 по 2020 гг. показал: среднее количество родов в регионе в год составило 21225; среднее количество новорожденных (живорождений) в год - 22372.

Следует отметить достоверную тенденцию к снижению количества родов в крымском регионе в течение второй половины исследуемого периода (рис. 1).



Рис. 1. Динамика рождаемости в Республике Крым

Данная динамика обусловлена рядом объективных причин. Основной из них является вступление в репродуктивный возраст поколения 90-х годов (в этот период отмечался низкий уровень рождаемости как в РФ, так и на всем постсоветском пространстве).

Анализ частоты встречаемости синдрома Дауна в Республике Крым.

Всего за исследуемый период в РК было зарегистрировано 478 случаев СД, из которых 249 (52,1%) новорожденные дети и 229 (47,9%) элиминированные плоды. При этом, у 9 (3,9%) новорожденных кариотип СД был установлен до рождения (женщины отказались от прерывания беременности). В таблице 1 представлены абсолютные количественные значения всех зарегистрированных с помощью цитогенетических методов исследования (кариотипирования) случаев Т21 в РК и частота у новорожденных и плодов.

Из таблицы 1 видна тенденция к увеличению общей частоты встречаемости СД от 1,67 на 1000 в 2011 г. – до 3,32 на 1000 в 2020 г., тогда как частота СД у новорожденных динамично снижалась.

На основании полученных данных нами была определена доля элиминированных плодов за исследуемый период (таблица 2).

Данные, представленные в таблице 2, демонстрируют прирост среднего количества элиминированных плодов с кариотипом Т21 за вторую половину исследуемого периода (с 2015-2020 гг.) в 2,2 раза. В 2011 и 2020 годах - в 11,3 раза.

Статистический анализ показал, с одной стороны, наличие значимого линейного роста общей частоты случаев СД и, с другой стороны, значимого снижения частоты СД среди новорожденных детей (рис. 2).

В свою очередь, в период исследования, нами было зарегистрировано увеличение разницы

Таблица 1

**Количество и частота встречаемости (на 1000 рождений) случаев синдрома Дауна в Республике Крым за период 2011-2020 гг.**

Год	Кол-во новорожденных (абс.)	Кол-во случаев СД (абс.)	Общая частота СД (показ. на 1000)	Кол-во новорожденных с СД (абс.)	Частота СД у новорожденных (показ.)	Кол-во элиминированных плодов с СД (абс.)	Частота СД у элиминированных плодов (показ.)
2011	23397	39	1,67	35	1,50	4	0,17
2012	24702	40	1,62	32	1,30	8	0,32
2013	24054	34	1,41	27	1,12	7	0,29
2014	24330	52	2,14	37	1,52	15	0,62
2015	23951	46	1,92	23	0,96	23	0,96
2016	22995	56	2,44	23	1,00	33	1,44
2017	20962	55	2,62	22	1,05	33	1,57
2018	20571	44	2,14	17	0,83	27	1,31
2019	19460	48	2,47	14	0,72	34	1,75
2020	19295	64	3,32	19	0,98	45	2,33
Всего	223717	478	2,18	249	1,10	229	1,08

Таблица 2

**Доля элиминированных плодов с синдромом Дауна в Республике Крым за период 2011-2020 гг.**

Год	Количество случаев СД всего	Количество элиминированных плодов с СД абс.число (%)
2011	39	4 (10,26%)
2012	40	8 (20,00%)
2013	34	7 (20,59%)
2014	52	15 (28,85%)
2015	46	23 (50,00%)
2016	56	33 (58,93%)
2017	55	33 (60,00%)
2018	44	27 (61,36%)
2019	48	34 (70,83%)
2020	64	45 (70,31%)
Всего	478	229 (45,11%)

(«ножницы») абсолютных значений между количеством новорожденных детей с СД и элиминированных плодов (рис. 3).

Представленные на рисунке 3 графики демонстрируют положительную динамику с 2015 года, когда частота встречаемости СД у новорожденных становится меньше, чем у элиминированных плодов за счет своевременной пренатальной диагностики.

Сравнительный анализ частоты встречаемости синдрома Дауна в РК с другими регионами Российской Федерации (РФ) и странами Европы.

Сравнительный анализ показателей популяционных частот СД в РК (общей частоты, а также частоты у новорожденных и элиминированных плодов) осуществлялся на основании научных данных, опубликованных группой отечественных ученых [4] и данных европейского регистра врожденной и наследственной патологии (EUROCAT) [9], (таб. 3).

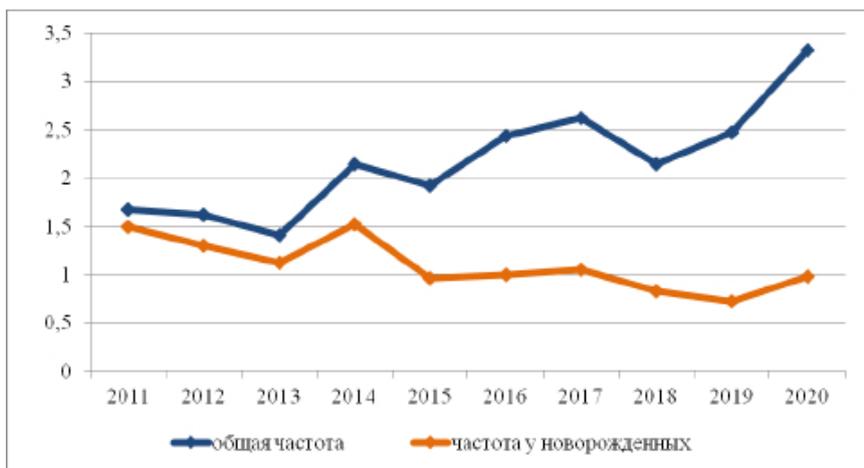


Рис. 2. Динамика общей частоты встречаемости синдрома Дауна (СД) и частоты СД у новорожденных в Республике Крым

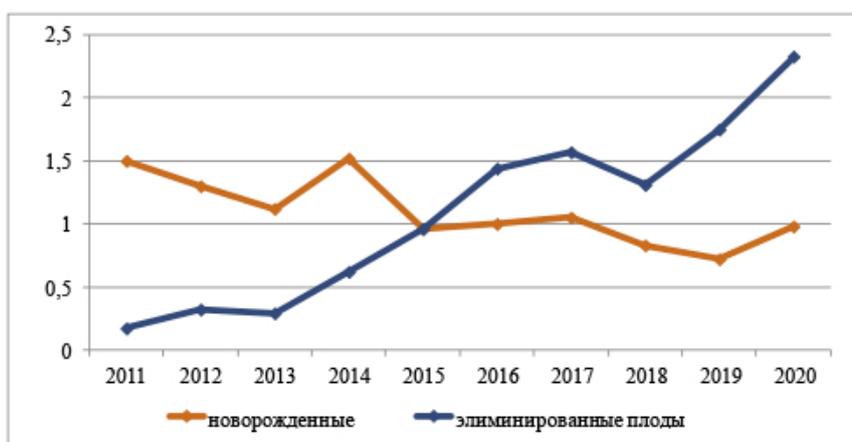


Рис.3. Динамика общей частоты встречаемости синдрома Дауна у новорожденных и элиминированных плодов с СД в Республике Крым

Таблица 3

Средние значения общей частоты встречаемости синдрома Дауна и частоты СД у новорожденных

	Общая частота	Новорожденные
EUROCAT	2,38	1,01
	1,10-3,99	0,12-3,31
Регионы РФ	1,75	0,85
	0,92-2,38	0,64-1,51
Республика Крым	2,18	1,10
	1,41-3,32	0,72-1,52

В соответствии с данными, представленными на таб. 3, средние значения исследуемых популяционных частот в РК, в большей степени согласуются с показателями европейских стран (EUROCAT). Этот факт свидетельствует о достаточной степени достоверности и полноте статистических данных регионального регистра синдрома Дауна, представленного в нашем исследовании.

Также мы провели сравнительный анализ популяционной частоты СД с аналогичными показателями частот в регионах РФ по данным ответственных ученых [4].

Средние значения изученных нами показателей в основных крупных регионах РФ и в РК представлены на рис. 4.

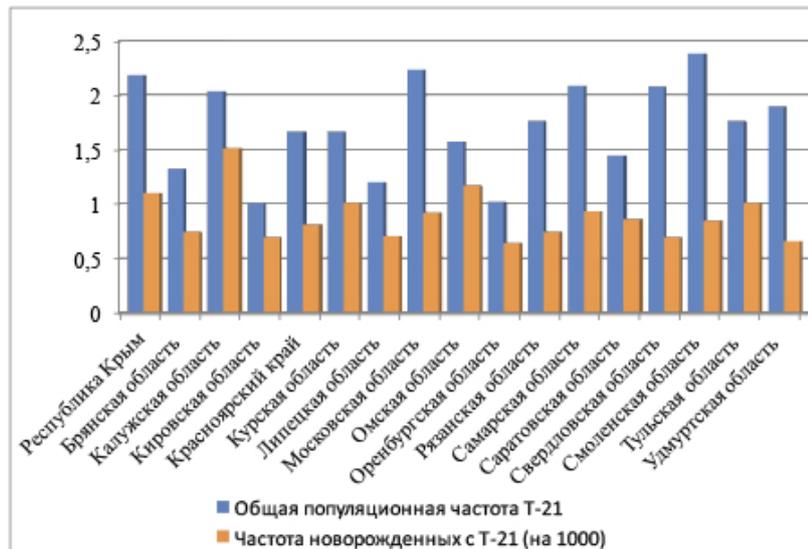


Рис. 4. Сравнительный анализ общей популяционной частоты синдрома Дауна и частоты СД у новорожденных РК и в регионах РФ

Согласно нашим данным, представленным на рис. 5, значения показателей общей частоты СД в РК и частоты СД у новорожденных коррелируют с показателями регионов РФ, занимающих передовые позиции по раннему выявлению врожденной и наследственной патологии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ показал, что среднее значение частоты встречаемости СД в крымском регионе за период 2011-2020 гг. составило 2,18 (на 1000 рождений), что коррелирует со средними показателями европейских стран (2,38 по данным EUROCAT) и выше, чем среднее в регионах РФ (1,75 соответственно).

Средняя частота встречаемости СД у новорожденных в РК за исследуемый период составила 1,1 (на 1000 рождений), что выше аналогичных показателей в Европе и РФ (1,01 и 0,85 соответственно).

Динамика частоты встречаемости СД у новорожденных и плодов в РК за последние 10 лет была обратно пропорциональной (у новорожденных снижалась, а у плодов становилась больше). С 2015 года детей с СД стало рождаться меньше, чем элиминироваться плодов с соответствующим кариотипом, что отразилось на показателях частоты встречаемости Т21 в этих группах. При этом на протяжении всего периода 2011-2020 гг. отмечался достоверный рост общей частоты встречаемости СД в РК.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в результате исследования показатели частоты встречаемости СД в РК свидетельствуют о достаточной степени достоверности и полноте статистических данных регио-

нального регистра врожденной и наследственной патологии, а также об удовлетворительном уровне раннего выявления хромосомных аномалий (пренатального скрининга) в Республике Крым.

Снижение частоты встречаемости СД у новорожденных возможно за счет информирования женщин репродуктивного возраста о преимуществах раннего пренатального скрининга на уровне женских консультаций и совершенствования методов дородовой диагностики в крымском регионе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л. В., Угаров И. В. Медицинская генетика: Учебник для медицинских училищ и колледжей под ред. Янушевича О. О., Арутюнова С. Д., М. «ГЭОТАР-Медиа». 2013.
2. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. М.: Товарищество научных изданий КМК. 2007;290-291.
3. Горбунова В. Н., Романенко О. П. Генетика в практике врача - СПб. ООО «Издательство ФОЛИАНТ». 2013;73-76.
4. Демикова Н. С., Подольная М. А., Лапина А. С., Володин Н. Н., Асанов А.Ю. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011-2017 гг. Педиатрия. 2019;98(2):42-48. doi:10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48.
5. Медведев М. В., Алтынник Н. А., Минкаилова Э. А. и участники мультицентрового исследования. Мультицентровое исследование «Дородовая

диагностика синдрома Дауна в России в 2005-2015 гг.». I. Эффективность и динамика пренатального обнаружения. М. Пренатальная диагностика. 2017;16(4):303-311.

6. Филиппов О. С., Андреева Е. Н., Голошубов П. А., Калашникова Е. А., Одегова Н. О., Жученко Л. А. Современный пренатальный скрининг на врожденные пороки развития и хромосомные аномалии в Российской Федерации. Результаты Аудита-2017. М. Медицинская генетика. 2017;16(11):7-10.

7. Cocchi G., Gualdi S., Bower C. et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: births in relation to maternal age termination of pregnancies. Birth defects Res. Part. A Clin. Mol. Teratol. 2010;88(6):474-479. doi:10.1002/bdra.20666.

8. De Groot-van der Mooren, Tamminga S. et al. Older mothers and increased impact of prenatal screening: stable livebirth prevalence of trisomy 21 in the Netherlands for the period 2000-2013. Eur.J.Hum. Genet. 2018;26(2):157-165. doi: 10.1038/s41431-017-0075-1.

9. EUROCAT prevalence tables. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.

#### REFERENCES

1. Akulenko L. V., Ugarov I. V. Medical genetics: Textbook for medical schools and colleges, ed. Yanushevich O. O., Arutyunova S. D., M. «GEOTAR-Media». 2013. (In Russ).

2. Kozlova S. I., Demikova N. S. Hereditary syndromes and medical and genetic counseling: Atlas-reference book. М. КМК Scientific Publishing Association. 2007;290-291. (In Russ).

3. Gorbunova V. N., Romanenko O. P. Genetics in the practice of a doctor - St. Petersburg. LLC «Publishing house FOLIANT». 2013;73-76. (In Russ).

4. Demikova N. S., Podolnaya M. A., Lapina A. S., Volodin N. N., Asanov A. Y. The dynamics of the frequency of trisomy 21 (Down's syndrome) in the regions of the Russian Federation for 2011-2017 Pediatrics. 2019;98(2):42-48. (In Russ). doi:10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48.

5. Medvedev M. V., Altyunnik N. A., Minkailova E. A. and participants of the multicenter study - Multicenter study «Prenatal diagnosis of Down syndrome in Russia in 2005-2015. «Efficiency and dynamics of prenatal detection. М. Prenatal diagnosis. Real Time. 2017;16(4):303-311. (In Russ).

6. Filippov O. S., Andreeva E. N., Goloshubov P. A., Kalashnikova E. A., Odegova N. O., Zhuchenko L. A. Modern prenatal screening for congenital malformations and chromosomal abnormalities in the Russian Federation. Results of the Audit-2017. М. Medical genetics. 2017;16(11):7-10. (In Russ).

7. Cocchi G., Gualdi S., Bower C. International trends of Down syndrome 1993-2004: births in relation to maternal age termination of pregnancies. Birth defects Res. Part. A Clin. Mol. Teratol. 2010;88(6):474-479. doi:10.1002/bdra.20666.

8. De Groot-van der Mooren, Tamminga S. et al. Older mothers and increased impact of prenatal screening: stable livebirth prevalence of trisomy 21 in the Netherlands for the period 2000-2013. Eur.J.Hum.Genet. 2018;26(2):157-165. doi:10.1038/s41431-017-0075-1.

9. EUROCAT prevalence tables. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalence tables>.

## ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА АДАПТАЦИЮ К УЧЕБНОМУ ПРОЦЕССУ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ

Кошуба М. А., Мальчевский В. А., Петров С. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Тюменский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ ТомНЦ СО РАН), 625026, ул. Малыгина, 86, Тюмень, Россия

Для корреспонденции: Петров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, ФИЦ ТомНЦ СО РАН, e-mail: tumiki@mail.ru

For correspondence: Petrov S.A. professor, MD, Head of Cryosphere Bioresources Department, Federal Research Centre "The Tyumen Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: tumiki@mail.ru

### Information about author:

Koshuba M. A., <https://orcid.org/0000-0002-5339-0642>

Malchevsky V. A., <https://orcid.org/0000-0002-1308-2899>

Petrov S. A., <https://orcid.org/0000-0002-1566-2299>

### РЕЗЮМЕ

Школьное обучение связано с напряжением регуляторных систем: нервной, эндокринной, иммунной. Психологические методики по выявлению школьной дезадаптации имеют основной недостаток – не отражают суть уже длительно имеющихся проблем. С целью определения значения уровня содержания дофамина в сыворотке крови у младших школьников и связь его с автономностью было обследовано 82 детей 1-4 классов. Диагностика школьной дезадаптации осуществлялась посредством определения уровня дофамина в сыворотке крови и с помощью цветового теста Люшера. Установлено, что уровень дофамина у детей варьировал в пределах 2,5 - 102,5 пкг/мл и тесно связан с показателем «гетерономность - автономность» ( $r = - 0,312$  при  $p = 0,031$ ), что может быть использовано при работе с детьми для прогнозирования адаптационного процесса.

**Ключевые слова:** школьная дезадаптация, дофамин, автономность

## INFLUENCE OF DOPAMINE ON JUNIOR SCHOOLCHILDREN' ADAPTATION TO THE EDUCATIONAL PROCESS

Koshuba M. A., Malchevsky V. A., Petrov S. A.

Federal Research Centre "The Tyumen Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Tyumen, Russia

### SUMMARY

School education is associated with the tension of the regulatory systems: nervous, endocrine, immune. Psychological methods for identifying school maladjustment have a major drawback - they do not reflect the essence of long-standing problems. In order to determine the value of the level of dopamine in the blood serum in primary schoolchildren and its relationship with autonomy, 82 children of grades 1-4 were examined. The diagnosis of school maladjustment was carried out by determining the level of dopamine in the blood serum and using the Luscher color test. It was found that the level of dopamine in children varied in the range of 2.5 - 102.5 p $\mu$ g / ml and is closely related to the «heteronomy-autonomy» indicator ( $r = - 0.312$  at  $p = 0.031$ ), which can be used when working with children for predicting the adaptation process.

**Key words:** school maladaptation, dopamine, autonomy.

Исследования психических отклонений в детской популяции во всем мире свидетельствуют о стойкой тенденции их роста и снижения уровня психического здоровья. Данные лонгитюдных исследований свидетельствуют о том, что наличие проблем в психическом здоровье устойчиво сохраняется в детстве и переходит во взрослый возраст [1]. Поступление в школу является важным моментом в жизни ребенка, кардинальным образом меняет весь его образ жизни: психологический облик ребенка, личность, познавательные и умственные возможности, сферу эмоций и переживаний, круг общения. Новое положение ребенок не всегда хорошо осознает, но обязательно чувствует и переживает его (гордится тем, что стал взрослым). Переживание ребенком нового

социального статуса связано с появлением «внутренней позиции школьника» - автономностью, то есть способностью ощущать себя отдельной личностью со своими особенностями, потребностями и границами [2]. В противном случае происходит срыв адаптационных способностей на психофизиологическом, эмоциональном, интеллектуальном, психологическом, личностном и других уровнях. Нарушается ментальное благополучие, реализация собственного потенциала, способность бороться с обычными жизненными стрессами, продуктивно и плодотворно осваивать учебный материал [3]. Происходит напряжение всех систем организма (основных регуляторных систем: нервной, эндокринной и иммунной).

Существует способ диагностики школьной дезадаптации посредством психологической диагностики: анкета оценки школьной мотивации учащихся начальных классов Н.Г. Лускановой, тест тревожности Р. Тэмбла, М. Дорки, В. Амен, метод неоконченных предложений, тест кратковременной памяти и умозаключений и др.). Описана БОС-тренинг-батарея нейропсихологических тестов: шкала-классификации DSM-IV, цветовой тест Люшера, тест «таппинг», тест «лабиринт», дихотическое прослушивание, тест латерализации корковых функций по Аннет, корректурные пробы [6; 8]. При этом для диагностики проводят все семь нейропсихологических тестов, а для ежедневного тренинга проводят 2 нейропсихологических теста: «таппинг» и «лабиринт» [4; 5]. Недостатками используемых методов диагностики является то, что они лишь констатируют наличие того или иного проявления школьной дезадаптации, отражая лишь внешний признак уже длительно имеющихся проблем и не дают возможность оценить состояние внутренних регуляторных систем организма, непосредственно определить прогноз адаптационного процесса. Соответственно не представляется возможной ранняя диагностика проблем адаптации, составление прогноза и полноценная реализация комплекса психологических мероприятий.

Известен способ диагностики школьной дезадаптации у младших школьников посредством исследования уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ) в сыворотке крови ребенка [6]. При уровне АКТГ 16,90 – 19,30 пкг/мл диагностируют школьную дезадаптацию, а при уровне 11,1 – 16,5 пкг/мл констатируют школьную адаптацию. Простота, высокая специфичность и быстрота диагностики дезадаптации лабораторными методами позволяет обеспечить своевременное и рациональное проведение комплекса психологических мероприятий. Однако уровень АКТГ констатирует только состояние гипоталамо-гипофизарной системы организма, но не дает возможность оценить состояние других регуляторных систем организма, которые непосредственно определяют психоэмоциональное состояние и когнитивные функции организма. Соответственно не представляется возможной ранняя диагностика познавательной сферы, личностных особенностей младших школьников как факторов успешной адаптации и интеграции их в учебно-образовательную и социально-профессиональную среду, составление прогноза и полноценная реализация комплекса медико-психологических мероприятий.

В свете существующих представлений о взаиморегуляции нервной и иммунной систем можно ожидать изменений показателей их функций под воздействием школьных нагрузок [7]. Успехи молекулярной и клеточной биологии, генетики и ней-

рохимии способствовали расширению представлений о материальных основах важнейших нервных процессов – когнитивных функций, эмоциональной окраске, организации моторики и поведения. К наиболее распространенным нейротрансмиттерам относятся амины, в частности дофамин. Наряду с норадреналином и адреналином он входит в группу катехоламинов и играет важную роль в деятельности мозга как медиатор дофаминергических нейронов ЦНС. Дофаминергические нейроны играют важную роль в реализации когнитивных процессов, в том числе памяти, внимания и мышления [8; 9]. Дофаминергическая система является важным объединением, которое регулирует функции головного мозга, запускает и переключает различные поведенческие состояния, принимая участие в основных актах двигательной активности [10].

Цель исследования – определить значение уровня содержания дофамина в сыворотке крови у младших школьников и его влияние на их автономность.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы школьники в 1-4 классах средней общеобразовательной школы с. Белоярск Приуральского района ЯНАО в количестве 82 человек (25 мальчиков и 54 девочек). Обследование детей проводилось через 40 дней после их приезда в школу-интернат с каникул из кочевий. Способ диагностики школьной дезадаптации у них осуществлялся посредством определения уровня дофамина в сыворотке крови методом ИФА на тест-системах Dopamine ELISA Fast Track, ИФА (Labor Diagnostika Nord - LDN, Германия) согласно инструкции фирмы и с помощью восьми цветового теста Люшера [8]. Результаты теста интерпретировались следующим образом: при получении результатов от 0 до +9,8 субъект гетерономен, пассивен, склонен к зависимому положению от окружающих, спонтанному поведению, сензитивен; при получении результатов от 0 до -9,8 субъект автономен, независим, активен, инициативен, самостоятелен, склонен к доминированию, стремится к самоутверждению и достижению успеха [8].

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета программного обеспечения «IBM SPSS Statistics ver. 22.0» (IBM Co., Armonk, NY, USA). Для выбора вида критериев (параметрические или непараметрические) анализа изучали характер распределения исследуемых признаков. При нормальном (гауссовом) распределении, рассчитанной по формуле, использовали следующие статистические параметры: среднее значение (среднее арифметическое значение, медиана, мода), дисперсия и ее производное (среднее квадратическое отклонение), которые могут служить также дополнительными критери-

ями, характеризующими распределение изучаемых признаков. Проводили сравнение достоверности различий или сходства между статистическими характеристиками, полученными при исследовании сравниваемых выборок (по критерию Стьюдента). Для вычисления достоверности различий между средними значениями рассчитывали стандартную ошибку средней арифметической величины. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрические методы сравнения двух выборок с расчетом парного критерия Wilcoxon, коэффициента корреляций рангов Спирмена при помощи программ «IBM SPSS Statistics ver. 22.0».

Все стадии проводимого нами исследования строго соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Дизайн представленного исследования на стадии подготовки к его проведению был одобрен этическим комитетом (заключение этического комитета ТюмНЦ СО РАН № 7 от 22.07.2019 г.). Законными представителями каждого пациента участвующего в исследовании, согласно законодательству Российской Федерации, было подписано информированное согласие о принятии в нём участия, соответствующее требованиям Основ законодательства № 5487-1 от 22 июля 1993 года «Об охране здоровья граждан» и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации. Каждому участнику исследования присваивался индивидуальный код, по которому он проходил в базе данных.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что уровень дофамина в сыворотке крови варьирует в широком диапазоне – от 2,5 пкг/мл до 102,5 пкг/мл при стандартном отклонении 22,1 пкг/мл. При этом достоверных различий в содержании дофамина в сыворотке крови от гендерной принадлежности установлено не было ( $p > 0,05$ ). Содержание дофамина в сыворотке крови у мальчиков составило –  $19,0 + 4,2$  пкг/мл, а у девочек  $18,9 + 1,8$  пкг/мл.

Для выявления тех или иных проявлений школьной дезадаптации с использованием психологической методики теста Люшера был проанализирован такой показатель как «гетерономность-автономность». Известно, что автономность – способность ощущать себя отдельной личностью со своими особенностями, потребностями и границами, независим, активен, инициативен, самостоятелен, склонен к доминированию, стремиться к самоутверждению и достижению успеха. А гетерономность – способность ощущать себя зависимым от окружающих, пассивен, склонен к спонтанному поведению, сензитивен. Установлено, что данный показатель варьируется от  $-8,0$  до  $9,8$  при среднем

значении  $3,4 + 0,9$ . При этом выявлены достоверные различия между мальчиками и девочками ( $1,9 + 0,5$  и  $-0,3 + 0,5$  при  $p < 0,05$ ).

Учитывая это все младшие школьники были разделены на 2 группы: первая группа, это младшие школьники с автономностью ( $n = 19$ ), и вторая группа, это дети – гетерономны ( $n = 25$ ). Установлена достоверное различие между анализируемыми группами детей по показателю «гетерономность – автономность» (таблица 1).

Проведенный корреляционный анализ показал отрицательные ассоциативные связи между содержанием в сыворотке крови дофамина и показателем Гетерономность-автономность ( $r = -0,312$  при  $p = 0,031$ ). Тем не менее, достоверных корреляционных связей в гендерных группах между анализируемыми показателями выявлено не было. При более детальном анализе приведенных данных обращает внимание определенные закономерности. Так содержание в сыворотке крови дофамина более 52,5 пкг/мл у мальчиков свидетельствует о наличии у них гетерономности, а при содержании в сыворотке крови дофамина менее 40,0 пкг/мл у девочек об их автономности ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты позволяют говорить о связи гормона дофамина в человеческом организме с психо-эмоциональным состоянием и когнитивными функциями.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, которые утверждают, что процесс педагогической адаптации первоклассников к обучению в школе в значительной степени детерминирована условиями, в которых он осуществляется и эффективность его определяется, в частности, с проявлением его внутренней позиции - автономностью, то есть способностью ощущать себя отдельной личностью со своими особенностями, потребностями [1; 3]. В нашей работе мы смеем предположить, что содержание дофамина имеет прямую зависимость с эмоционально-волевой сферой (у детей с автономностью уровень дофамина выше, чем у детей гетерономных). Проанализировав раннее проведенные исследования и полученные результаты собственных исследований, необходимо отметить, что определение значения уровня содержания дофамина в сыворотке крови у младших школьников способствует полнее оценить те или иные проявления школьной дезадаптации и его влияние на их автономность, чтобы в последующем разработать комплекс психологических мероприятий.

Учитывая тот факт, что исследований в данной области мало, поэтому важно продолжить поиск новых знаний с целью установления факторов, оказывающих влияние на адаптацию к учебно-образовательному процессу младших школьников. Таким

Таблица 1

**Содержание в сыворотке крови дофамина в зависимости от показателя  
«гетерономность-автономность»**

Название	Дофамин, пкг/мл			Гетерономность-автономность
	Всего, n=79	Мальчики, n=25	Девочки, n=54	
Младшие школьники с автономностью (независимы, активны, инициативны, самостоятельные, склонены к доминированию, стремятся к самоутверждению и достижению успеха), n = 19				
Среднее значение, М	26,1	21,7	23,3	-4,4
Стандартная ошибка среднего значения, m	6,0	7,9	3,8	0,6
Стандартное отклонение среднего значения, δ	26,3	19,5	17,5	2,4
Младшие школьники гетерономны (пассивны, склонены к зависимому положению от окружающих, спонтанному поведению, сензитивны), n = 25				
Среднее значение, М	17,8	17,9	16,0	5,1 *
Стандартная ошибка среднего значения, m	1,9	5,8	2,3	0,4
Стандартное отклонение среднего значения, δ	9,5	24,5	10,1	2,3

Примечание: \* - достоверность различия с группой младших школьников с автономностью ( $p < 0,001$ ).

образом, можно считать перспективным разработку гипотезы о роли дофамина в диагностики психического здоровья, школьной дезадаптации и прогнозирования адаптационного процесса.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, содержания дофамина в сыворотке крови не зависит от гендерной принадлежности. Уровень содержания дофамина у детей с автономностью выше, чем у детей гетерономов, что может быть использовано для диагностики психического здоровья, школьной дезадаптации и прогнозирования адаптационного процесса.

Финансовая поддержка

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 601-19/36к.

The research was performed within the framework of the state contract No. 601-19 / 36k.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bhard A., Schulz K., Cook E. Fan J. Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD. *Neuroimage*. 2009.
2. Racz S.J. The predictive utility of a brief kindergarten screening measure of child behavior problems. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2013;81:4-588. doi:10.1037/a0032366.

3. Артеменко О. Н. Специфика адаптационного периода первоклассников к адаптационному процессу. *Вестник Московского университета МВД России*. 2010;4:5-6.

4. Колотилова О. И. Коренюк И. И., Хусаинов Д. Р. Черетаев И. В. Дофаминэргическая система мозга. *Вестник Брянского Государственного университета*. 2014;4:97-106.

5. Куфтяк Е. В., Магденко О. В. Уйманова О. В. и др. Психическое здоровье младших школьников: роль привязанности. *Вестник КГУ. Педагогика. Психология. Социокинетика*. 2018;3:62-66.

6. Макс Люшер Цветовой тест Люшера. М.: Эксмо; 2002.

7. Муравьев С. В., Неверов И. В., Кравцова Е. Ю., Бронников В. А., Пинчук Д. Ю. Способ коррекции школьной дезадаптации / Патент РФ №2608607. Заявка № 2015139869; Заявл. 21.09.2015; Оpubл. 23.01.2017.

8. Семакова Е. В. Способ диагностики школьной дезадаптации у младших школьников / Патент РФ № 2605619. Заявка № 2015145949/15; Заявл. 26.10.2015; Оpubл. 27.12.2016.

9. Фелелова В. В., Овчаренко Е. С., Холмеева А. И., Игнатова И. А., Лунев Э. Ю. Состояние вегетативной нервной системы и метаболизма клеток иммунной системы у младших школьников при воздействии школьных информационных нагрузок. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;4:82-87.

10. Циркин В. И., Багаев В. И., Бейн В. Н. Роль дофамина в деятельности мозга. Вятский медицинский вестник. 2010;1:7-18.

## REFERENCES

1. Bhard A., Schulz K., Cook E. Fan J. Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD. *Neuroimage*. 2009.

2. Racz S.J. The predictive utility of a brief kindergarten screening measure of child behavior problems. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2013;81:4-588. doi:10.1037/a0032366.

3. Artemenko O. N. Specifics of the adaptation period of first-graders to the adaptation process. *Bulletin of the Moscow University of the Ministry of internal Affairs of Russia*. 2010;4:5-6. (In Russ.).

4. Kolotilova O. I. Korenyuk I. I., Khusainov D. R. Cheretaev I. V. Dopaminergic system of the brain. *Bulletin of the Bryansk State University*. 2014;4:97-106. (In Russ.).

5. Cuttack E. V., O. V. magdenko Usmanova O. V. etc. Mental health of primary school children: the role

of attachment. *Vestnik of KSU. Pedagogy. Psychology. Sotsiogenetiki*. 2018;3:62-66. (In Russ.).

6. Max lusher Color test lusher. М.: Eksmo, 2002.

7. Murav'ev S. V., Neverov I. V., Kravtsova E. Yu., Bronnikov V. A., Pinchuk D. Yu. Method of correction of school maladaptation / Pat. 2608607 C1 Russian Federation no. 2015139869; declared 21.09.2015; publ. 23.01.2017.

8. Semakova E. V. Method for diagnosing school maladjustment in younger students / Pat. 2605619 S1 Russian Federation no. 2015145949/15; application 26.10.2015; publ. 27.12.2016 .

9. Fefelova V. V., Ovcharenko E. S., Kholomeeva A. I., Ignatova I. A., Lunev E. Yu. State of the autonomic nervous system and metabolism of immune system cells in younger schoolchildren under the influence of school information loads. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;4:82-87.

10. Tsirkin V. I., Bagaev V. I., bein V. N. the role of dopamine in brain activity. *Vyatka medical Bulletin*. 2010;1:7-18.

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА И МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ С ВТОРИЧНЫМ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Крутиков Е. С.<sup>1</sup>, Акаев Р. О.<sup>2</sup>, Цветков В. А.<sup>1</sup>, Чистякова С. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение «Грозненская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 364029, ул. М.Х. Митаева, 32, Грозный, Россия

**Для корреспонденции:** Крутиков Евгений Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: nephrostar@yandex.ru

**For correspondence:** Prof. Evgeniy S. Krutikov MD, PhD, DMedSci Head of Department of propedeutics of internal medicine, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: nephrostar@yandex.ru

### Information about author:

Krutikov E. S., <https://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Akaev R. O., <https://orcid.org/0000-0002-3897-8042>

Tsvetkov V. A., <https://orcid.org/0000-0003-0477-0435>

Chistyakova S. I., <https://orcid.org/0000-0002-3505-2658>

### РЕЗЮМЕ

Вторичный кардиоренальный синдром (КРС) у больных сахарным диабетом 2 типа это сочетанная кардиальная и почечная патология со сложным и до конца не изученным патогенезом, быстро приводящая к летальному исходу основного заболевания. При этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот. Важную роль в патогенезе КРС играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводящая к прогрессированию нарушений сердечной и почечной гемодинамики. Целью настоящего исследования явилось изучение показателей внутрипочечной гемодинамики и их взаимосвязь с уровнем альдостерона и натрийуретического пептида у больных с вторичным кардиоренальным синдромом при сахарном диабете 2 типа. В ходе работы было обследовано 48 больных с СД 2 типа, имевших вторичный КРС. Из них было 24 мужчины и 24 (43,75%) женщины. Средний возраст обследованных больных составил 60,3±7,5 года. Длительность СД 2 типа у больных составила 9,53±2,82 года. Контрольную группу (КГ) составили 40 практически здоровых добровольцев сопоставимых по полу и возрасту с больными. Формирование вторичного кардиоренального синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа сопровождается повышением концентраций N-концевого мозгового натрийуретического пропептида ( $p < 0,001$ ) и альдостерона ( $p < 0,001$ ), развитием ремоделирования сосудов почек и снижением в них гемодинамических показателей. У пациентов с КРС на фоне СД 2 типа установлено наличие отрицательных корреляционных взаимосвязей между уровнем альдостерона и скоростными показателями кровотока в почках и положительной взаимосвязи с индексами резистентности почечных артерий, также выявлены положительные взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и индексами резистентности в сосудах почек, а также отрицательные – с скоростными показателями в них.

В ходе множественного регрессионного анализа установлено влияние уровней NT-proBNP и альдостерона на прогнозируемые значения пиковой скорости в междольковых артериях ( $R^2=0,30$ ), скорости клубочковой фильтрации ( $R^2=0,48$ ).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, кардиоренальный синдром, гемодинамика

## ESTIMATION OF INTRARENAL HEMODYNAMIC INDICATORS ACCORDING THE LEVEL OF ALDOSTERONE AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN DIABETIC TYPE 2 PATIENTS WITH SECONDARY CARDIORENAL SYNDROME

Krutikov E. S.<sup>1</sup>, Akaev R. O.<sup>2</sup>, Tsvetkov V. A.<sup>1</sup>, Chistyakova S. I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Grozny Central District Hospital

### SUMMARY

Secondary cardiorenal syndrome (CRS) in patients with type 2 diabetes is a combined cardiac and renal pathology with a combined and complex not fully understood pathogenesis, quickly leads to the death of the underlying disease. In this case, a violation of the function of one organ affects the functional state of another, and vice versa. An important role in the CRS pathogenesis is played renin-angiotensin-aldosterone system activation, leading to the progression of cardiac and renal hemodynamic disorders. The aim was to study the parameters of intrarenal hemodynamics and their relationship with the level of aldosterone and natriuretic peptide in patients

with secondary cardiorenal syndrome in type 2 diabetes mellitus. In the course of the study, 48 patients with type 2 diabetes and secondary CRS were examined. There were 24 men and 24 women. The average age of the examined patients was  $60.3 \pm 7.5$  years. The duration of type 2 diabetes in patients was  $9.53 \pm 2.82$  years. The control group consisted of 40 practically healthy volunteers matched by sex and age. The formation of secondary CRS in type 2 diabetes is accompanied by an increase concentrations of the N-terminal cerebral natriuretic propeptide ( $p < 0.001$ ) and aldosterone ( $p < 0.001$ ), the development of renal vascular remodeling and a decrease hemodynamic renal parameters. In patients with CRS and type 2 diabetes the presence of negative correlations between the level of aldosterone and the velocity indices of blood flow in the kidneys and a positive relationship with the indices of resistance of the renal arteries was found, as well as positive relationships between the level of NT-proBNP and indices of resistance in the vessels, negative - with speed indicators.

In the course of multiple regression analysis, the influence of NT-proBNP and aldosterone levels on the predicted values of the peak velocity in the interlobular arteries ( $R^2 = 0.30$ ), glomerular filtration rate ( $R^2 = 0.48$ ) was established.

**Key words:** diabetes mellitus, cardiorenal syndrome, hemodynamics

Вторичный кардиоренальный синдром (КРС) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа – осложнение, которое характеризуется наличием сочетанной кардиальной и почечной патологии, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот [4; 12]. Течение СД сопровождается окислительным стрессом, системным воспалением, гиперфилтрацией, нарастанием клубочковой и системной гипертензии, активацией фибротических процессов в сосудистой стенке, миокарде и почках, и в итоге приводящее к прогрессированию КРС [1; 7]. Вторичный КРС – сложный синдром, в патогенезе которого лежит нейрогормональная активация (в первую очередь ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)) и изменение вегетативного контроля (стимуляция симпатической нервной системы), что сопровождается неуклонным нарушением сердечной и почечной гемодинамики [3; 6]. Усиление влияния РААС приводит к сужению сосудов (посредством АТII), задержке соли и воды (с помощью альдостерона). Кроме того, РААС способствует развитию ЭД и оказывает важное профибротическое действие на миокард и почечную паренхиму. В ответ на усиление влияния РААС повышается активность натрийуретических пептидов, брадикинина и адреномедулина. Они уменьшают вазоконстрикцию, способствуют выведению натрия и замедляют ремоделирование сосудистой стенки и миокарда [10]. Активация синтеза натрийуретических пептидов, в основном натрийуретического пептида предсердного (типа А) и мозгового типа (типа В), направлена на общие патологические процессы, включая окислительный стресс, воспаление, гиперфункцию эндотелина-1 и фиброз [2; 9; 11]. Однако в большинстве случаев эти компенсационные эффекты не являются достаточными для торможения развития вторичного КРС, патогенез которого сложен и продолжает привлекать внимание исследователей [5; 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей внутрипочечной гемодинамики и их взаимосвязь с уровнем альдостерона и натрийуретического пептида у больных с вторич-

ным кардиоренальным синдромом при сахарном диабете 2 типа.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели и решения поставленных задач нами было обследовано 48 больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа, имевших вторичный КРС и находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ РК «Городская клиническая больница №7». Из них было 24 мужчины и 24 женщины. Средний возраст обследованных больных составил  $60,3 \pm 7,5$  года. Диагноз СД 2 типа устанавливался на основании критериев клинических рекомендаций «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» 2019 г. и рекомендаций ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям 2019 г. Длительность СД 2 типа у больных составила  $9,53 \pm 2,82$  года.

Контрольную группу (КГ) составили 40 практически здоровых добровольцев сопоставимых по полу и возрасту с больными. Все участники клинического исследования были проинформированы и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись: наличие СД 2 типа и вторичного КРС, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования были: возраст старше 80 и моложе 40 лет, неконтролируемая артериальная гипертензия, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, прогностически неблагоприятные нарушения ритма и проводимости, требующие назначения антиаритмической терапии, гемодинамически значимые пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность 3 класса и выше (по функциональной классификации New York Heart Association, 1994), пролиферативная стадия диабетической ретинопатии при офтальмоскопии глазного дна в условиях мидриаза, ХБП 3б стадии и выше в соответствии с классификацией K/DOQI (National Kidney Foundation, 2002), не связанное с СД острое или хроническое

заболевание почек, а также заболевания печени с нарушением ее функции в анамнезе, анемия, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания терапевтического профиля (системные заболевания соединительной ткани, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит) в стадии декомпенсации или обострения.

Функциональный класс сердечной недостаточности ставили в соответствии с классификацией Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х. (1935 г.) и Нью-Йоркской классификацией сердечной недостаточности (NYHA, 1984 г.). Для определения функционального состояния почек производился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (2009), основываясь на результатах уровня креатинина крови.

Исследование уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и альдостерона в биообразцах крови пациентов и здоровых лиц КГ выполнялось методом ИФА на анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США) с использованием набора реактивов для количественного определения человеческого мозгового натрийуретического пропептида (Human proBNP ELISA, «RayBiotech», США) и набора реактивов для количественного определения альдостерона Aldosterone ELISA kit («Diagnostics Biochem Canada», Канада).

Оценка скорости почечного кровотока проводилась с использованием аппарата Affiniti 50 (Philips Ultrasound, США). Определяли показатели кровотока в правых сегментарной, междольковых артериях и в стволе: пиковая скорость, конечно-диастолическая скорость, индекс резистентности. Полученные скоростные показатели выражали в см/с.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 13 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения признаков оценивали по критерию Лиллиефорса и W критерию Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения признака вычисляли среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD), при отличном от нормального – рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили (Q1; Q3). Оценку статистической значимости различий в двух независимых выборках оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для оценки степени взаимосвязи проводили корреляционный анализ с использованием критерия Пирсона (r) в случае нормального распределения признака использовали и критерия Спирмена (ρ) – в случае распределения, отличного от нормального. При наличии нескольких факторных признаков и результирующей переменной использовали метод множественной регрессии. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования выявлено, что в группе больных СД 2 типа СКФ равнялась в среднем  $58,00 \pm 14,95$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $U = 164,50$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с КГ), альбуминурия –  $82,28 \pm 8,26$  мг/сут. ( $U = 0,00$ ,  $p < 0,001$ ). В группе контроля средние значения СКФ и альбуминурии составили  $83,80 \pm 11,46$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $7,51 \pm 2,22$  мг/сут соответственно.

Анализ маркеров состояния сердца и функции почек в исследуемых группах продемонстрировал следующие закономерности: повышение альдостерона, NT-proBNP, что указывает на возрастание сердечно-сосудистых рисков. Средние значения альдостерона у больных с СД составили  $156,56 \pm 62,88$  пг/мл ( $U = 585,50$ ,  $p < 0,001$ ), в КГ –  $115,60 \pm 31,50$  пг/мл. Уровень NT-proBNP при обследовании больных СД 2 типа и вторичным КРС был значительно выше в сравнении с КГ, составив  $419,00$  ( $251,50$ ;  $927,00$ ) пг/мл ( $U = 98,50$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с КГ). В КГ NT-proBNP соответствовал нормальным значениям –  $83,00$  ( $69,00$ ;  $97,00$ ) пг/мл.

В ходе изучения внутривисцеральной гемодинамики у обследованных пациентов установлено снижение скоростных показателей и увеличение индексов резистентности при доплеровском исследовании сосудов почек указанных в таблице 1. При этом в стволе почечной артерии средние значения пиковой скорости у группы больных равнялись  $84,00$  ( $78,00$ ;  $86,00$ ) см/с ( $p < 0,001$  в сравнении с КГ); конечно-диастолической скорости –  $22,00$  ( $19,00$ ;  $24,00$ ) см/с ( $U = 0,00$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с КГ). Уровень показателя пиковой скорости в междольковых артериях составил в КГ  $37,00$  ( $35,00$ ;  $39,00$ ) см/с, в группе больных –  $28,00$  ( $24,00$ ;  $30,00$ ) см/с ( $U = 2,00$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с КГ).

Конечно-диастолическая скорость в междольковых артериях в КГ была равна  $19,00$  ( $18,00$ ;  $21,00$ ) см/с, в группе больных –  $12,00$  ( $11,00$ ;  $14,00$ ) см/с, ( $U = 0,00$ ,  $p < 0,001$ ). При этом отмечено увеличение индекса резистентности междольковых артерий, который в группе больных СД составил  $0,67$  ( $0,65$ ;  $0,69$ ) ( $U = 23,50$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с КГ). Таким образом, данные изменения у больных с СД 2 типа указывают на снижение почечного кровотока как на уровне магистральных сосудов (ствол почечной артерии), так и артерий мелкого калибра (междольковые артерии).

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что у больных СД 2 типа, имеющих вторичный КРС, отмечалось повышение концентрации кардиомаркеров – альдостерона и NT-proBNP, а также снижение скоростных показателей при доплеровском исследовании сосудов почек, что свидетельствует о почечной дисфункции и прогрессировании вторичного КРС у больных СД 2 типа.

Показатели доплеровского исследования сосудов почек

Показатель	Контрольная группа (n=40)	Группа больных (n=48)
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	55,00 (53,00; 59,00)	46,50 (43,00; 49,00)*
Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	24,00 (23,00; 27,00)	17,50 (15,00; 19,00)*
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	0,56 (0,55; 0,58)	0,67 (0,64; 0,68)*
Пиковая скорость (ствол), см/с	112,00 (109,00; 117,00)	84,00 (78,00; 86,00)*
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	36,00 (33,00; 38,00)	22,00 (19,00; 24,00)*
Индекс резистентности (ствол)	0,67 (0,65; 0,69)	0,75 (0,71; 0,77)*
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	37,00 (35,00; 39,00)	28,00 (24,00; 30,00)*
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	19,00 (18,00; 21,00)	12,00 (11,00; 14,00)*
Индекс резистентности (междольковые артерии)	0,55 (0,54; 0,58)	0,67 (0,65; 0,69)*

Примечания: \* –  $p < 0,001$ .

В ходе анализа установлено наличие отрицательных корреляционных взаимосвязей между уровнем альдостерона и скоростными показателями при выполнении доплеровского исследования сосудов почек, а также положительных – с индексами резистентности, указанных в таблице 2. Так, между уровнем альдостерона и пиковой скоростью в междольковых артериях коэффициент корреляции Спирмена составил  $-0,44$  (при  $t(N-2) = -4,79$  и  $p < 0,0001$ ), конечно-диастолической скоростью в междольковых артериях –  $-0,44$  (при  $t(N-2) = -4,71$  и  $p < 0,0001$ ), индексом резистентности –  $0,38$  (при  $t(N-2) = 3,98$  и  $p = 0,0001$ ).

У пациентов с КРС на фоне СД 2 типа выявлены положительные взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и индексами резистентности в сосудах почек, а также отрицательные – с скоростными показателями в них, указанных в таблице 3. При этом наиболее сильные взаимосвязи концентрации NT-proBNP в крови отмечены с конечно-диастолическими скоростями в стволе ( $\rho = -0,51$ ;  $t(N-2) = -5,70$ ;  $p < 0,0001$ ) и междольковых артериях ( $\rho = -0,50$ ;  $t(N-2) = -5,59$ ;  $p < 0,0001$ ), что требует дальнейшего изучения кардио- и нефропротективной роли натрийуретических пептидов на сохранение диастолического кровотока и препятствия вазоспазму.

В ходе исследования выявлены взаимосвязи между кардиомаркерами и интегральными показателями функции почек – СКФ и альбуминурией. Так, у больных СД 2 типа отмечено наличие отрицательных взаимосвязей СКФ с уровнями альдо-

стерона ( $\rho = -0,29$ ;  $t(N-2) = -2,93$ ;  $p = 0,004$ ), NT-proBNP ( $\rho = -0,55$ ;  $t(N-2) = -6,39$ ;  $p < 0,0001$ ) (Рис. 1).

Установлено наличие положительных взаимосвязей уровней кардиомаркеров и альбуминурии – NT-proBNP ( $\rho = 0,38$ ;  $t(N-2) = 4,00$ ;  $p = 0,0001$ ) и альдостерона ( $\rho = 0,37$ ;  $t(N-2) = 3,83$ ;  $p = 0,0002$ ) (Рисунок 2).

Для всесторонней оценки влияния повышения концентрации кардиомаркеров в крови и выраженности почечной дисфункции, нами были сформированы модели зависимости для СКФ и параметров почечного кровотока.

Изучение влияния концентрации маркеров состояния сердечно-сосудистой системы и показателей доплеровского исследования сосудов почек с помощью регрессионного анализа выявило достаточную прогностическую эффективность модели 1 приведенной в таблице 4. Анализируя распределение остатков, установлено их незначительное отличие от нормального, следовательно, условие регрессионного анализа также можно считать выполненным. Таким образом, можно ожидать достаточное качество прогнозных выводов с помощью модели 1 ( $p = 0,000001$ ), характеризующих показатель пиковой скорости на уровне междольковых артерий.

Важным доказательством тесных кардиоренальных взаимоотношений является значимое влияние уровня NT-proBNP на СКФ у больных СД 2 типа в сформированной регрессионной модели 1 ( $p = 0,004$ ). Построенная модель для СКФ показывает, что на величину данного показателя оказывают

Таблица 2

Результаты рангового корреляционного анализа уровня альдостерона с показателями доплеровского исследования сосудов почек у больных с СД 2 типа

Признак	Spearman r	t(N-2)	p
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	-0,40	-4,25	<0,0001
Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	-0,43	-4,58	<0,0001
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	0,39	4,16	<0,0001
Пиковая скорость (ствол), см/с	-0,39	-4,13	<0,0001
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	-0,43	-4,68	<0,0001
Индекс резистентности (ствол)	0,41	4,33	<0,0001
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	-0,44	-4,79	<0,0001
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	-0,44	-4,71	<0,0001
Индекс резистентности (междольковые артерии)	0,38	3,98	0,0001

Таблица 3

Результаты рангового корреляционного анализа уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида с показателями доплеровского исследования сосудов почек у больных с СД 2 типа

Признак	Spearman r	t(N-2)	p
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	-0,47	-5,11	<0,0001
Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	-0,46	-4,99	<0,0001
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	0,44	4,78	<0,0001
Пиковая скорость (ствол), см/с	-0,48	-5,31	<0,0001
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	-0,51	-5,70	<0,0001
Индекс резистентности (ствол)	0,46	5,02	<0,0001
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	-0,46	-5,06	<0,0001
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	-0,50	-5,59	<0,0001
Индекс резистентности (междольковые артерии)	0,42	4,45	<0,0001

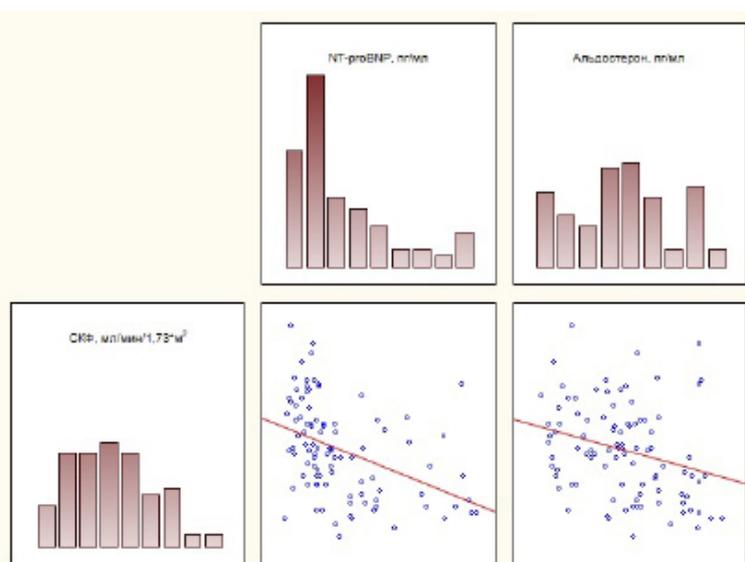


Рис. 1. Распределение и корреляция кардиомаркеров и СКФ у больных СД 2 типа

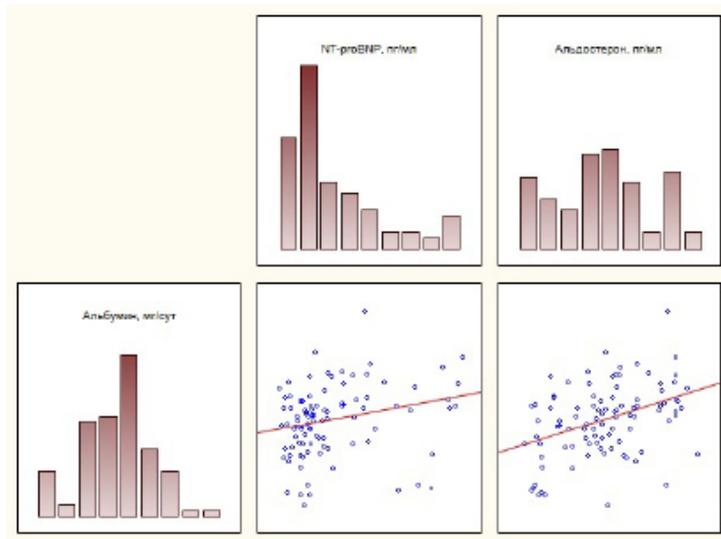


Рис. 2. Распределение и корреляция кардиомаркеров и альбуминурии у больных СД 2 типа

Таблица 4

Уравнения множественной регрессии оценки прогнозируемых уровней СКФ и альбуминурии

Группа факторов	Модель множественной регрессии и ее оценки
Модель 1 – Пиковая скорость (междольковые артерии)	
NT-proBNP, пг/мл Альдостерон, пг/мл	$Y = 31,510 - 0,002*(NT-proBNP) - 0,021*(Альдостерон)$ Значение R=0,55; R2=0,30; Adjusted R2=0,29; F(2,93)=20,27 p<0,00001 Стандартная ошибка: 2,98
Модель 2– СКФ	
NT-proBNP, пг/мл Альдостерон, пг/мл	$Y = 243,637 - 0,007*(NT-proBNP) + 0,010*(Альдостерон) - 276,587*(Индекс резистентности)$
Индекс резистентности (междольковые артерии)	Значение R=0,69; R2=0,48; Adjusted R2=0,47; F(3,92)=28,52 p<0,000001 Стандартная ошибка: 11,19

влияние как концентрации NT-proBNP, альдостерона, так и параметры кровотока паренхимы почек (индекс резистентности междольковых артерий). Данная модель имела коэффициент детерминации R2=0,48, а проведенный анализ остатков подтверждает достоверную значимость результатов и высокую прогностическую эффективность.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в ходе корреляционного анализа установлено наличие множественных взаимосвязей между уровнями кардиомаркеров, указывающих на ремоделирование миокарда, маркеров снижения функции почек и показателями почечного кровотока.

Полученные при этом результаты указывают на сложность патогенетических взаимодействий у больных с СД 2 типа и вторичным КРС. Анализ данных показал существенно влияние альдостерона и NT-proBNP на формирование сочетанной кардиоренальной дисфункции у больных СД 2 типа, однако более точно их взаимное влияние следует установить в ходе многофакторного анализа. Проведенный регрессионный анализ подтвердил значимое сочетанное влияние NT-proBNP и альдостерона на функцию почек у больных СД 2 типа. Высокий уровень альдостерона отрицательно сказывается на прогрессировании поражения почек у больных СД 2 типа, в то время как высокий уровень NT-proBNP возможно является своего

рода компенсаторной реакцией направленной на улучшение гемодинамики в почках.

#### ВЫВОДЫ

Формирование вторичного КРС на фоне СД 2 типа сопровождается повышением концентраций N-концевого мозгового натрийуретического пептида ( $p < 0,001$ ) и альдостерона ( $p < 0,001$ ), развитием ремоделирования сосудов почек и снижением в них гемодинамических показателей.

У пациентов с КРС на фоне СД 2 типа установлено наличие отрицательных корреляционных взаимосвязей между уровнем альдостерона и скоростными показателями кровотока в почках и положительной взаимосвязи с индексами резистентности почечных артерий, также выявлены положительные взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и индексами резистентности в сосудах почек, а также отрицательные – с скоростными показателями в них.

В ходе множественного регрессионного анализа установлено влияние уровней NT-proBNP и альдостерона на прогнозируемые значения пиковой скорости в междольковых артериях ( $R^2=0,30$ ), СКФ ( $R^2=0,48$ ).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барбук О. А. Кардиоренальный синдром: основные проблемы диагностики и лечения. Медицинские новости. 2018;3:60-65.
2. Глизер С. Л. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и почечная дисфункция. Диагностика, лечение. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(2):35-43.
3. Деревянченко М. В. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Терапия. 2015;5:194.
4. Лопина Е. А., Гришина Н. П., Либис Р. А. Артериальная гипертония как триггер развития кардиоренальной недостаточности у пациентов разного пола. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(3):114-121. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-114-121.
5. Сивожелезова О. К., Иванов К. М., Кунарбаев А. К., Чумакова Н. С., Лазарева Н. В. Особенности ремоделирования сердца и изменений гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. 2018;4:169-172.

6. Шевелек А. Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2021;1(26):10-16. doi:10.15829/1560-4071-2021-3991.

7. Bock J. S., Gottlieb S.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives. Circulation. 2010;121(23):2592-2600. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886473.

8. Fouli, G. E., Gnudi L. The future: experimental therapies for renal disease in diabetes. Nephron. 2019;143(1):3-7. doi:10.1159/000492825.

9. Mann J. F. E. Orsted K. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes N Engl J Med. 2017;377:839-848. doi:10.1056/NEJMoa1616011.

10. Nistala R., Whaley-Connell A. Resistance to insulin and kidney disease in the cardiorenal metabolic syndrome; role for angiotensin II. Mol. Cell. Endocrinol. 2013;378(1-2):53-58. doi: 10.1016/j.mce.2013.02.005.

11. Papademetriou V., Lovato L., Doumas M. et al. ACCORD Study Group: Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Kidney Int. 2015;87(3):649-659. doi: 10.1038/ki.2014.296.

12. Rodríguez-Jiménez A., Negrín-Valdés T., Cruz-Inerarity H. et al. Cardiorenal syndrome as predictor of in-hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction Clin Investig Arterioscler. 2018;30(4):163-169. doi: 10.1016/j.arteri.2017.12.005.

#### REFERENCES

1. Barbuk O. A. Cardiorenal syndrome: main problems of diagnosis and treatment. Meditsinskiye novosti. 2018;3:60-65 (In Russ.).
2. Glizer S. L. Acute decompensation of chronic heart failure and renal dysfunction. Diagnostics, treatment. Sibirskiy meditsinskiy jurnal . 2020;35(2):35-43 (In Russ.).
3. Derevyanchenko M. V. Features of cardiorenal relationships in patients with arterial hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus. Terapiya. 2015;5:194 (In Russ.).
4. Lopina E. A., Grishina N. P., Libis R. A. Arterial hypertension as a trigger for the development of cardiorenal insufficiency in patients of different genders. Sibirskiy jurnal klinicheskoy I eksperimentalnoy meditsini. 2019;34(3):114-121 (In Russ.). doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-114-121.
5. Sivozhelozova O. K., Ivanov K. M., Kunarbaev A. K., Chumakova N. S., Lazareva N. V. Features of heart remodeling and changes in hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic foot syndrome. Sovremennaya nauka: aktualnye problemi teorii i practice. Seriya: estestvennye i tehnicheckie nauki. 2018;4:169-172 (In Russ.).

6. Shevelek A.N. The relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism indicators in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rossiyskiy meditsinskiy jurnal*. 2021;1(26):10-16 (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2021-3991.
7. Bock J.S., Gottlieb S.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*. 2010;121(23):2592-2600. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.109.886473.
8. Fouli, G. E., Gnudi L. The future: experimental therapies for renal disease in diabetes. *Nephron*. 2019;143(1):3-7. doi:10.1159/000492825.
9. Mann J. F. E. Orsted K. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2017;377:839-848. doi:10.1056/NEJMoa1616011.
10. Nistala R., Whaley-Connell A. Resistance to insulin and kidney disease in the cardiorenal metabolic syndrome; role for angiotensin II. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2013;378(1-2):53-58. doi: 10.1016/j.mce.2013.02.005.
11. Papademetriou V., Lovato L., Doumas M. ACCORD Study Group: Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2015;87(3):649-659. doi: 10.1038/ki.2014.296.
12. Rodríguez-Jiménez A., Negrín-Valdés T., Cruz-Inerarity H. Cardiorenal syndrome as predictor of in-hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(4):163-169. doi: 10.1016/j.arteri.2017.12.005.

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-008.64-036.12:616.173]-056.5+616.71-018.4 DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-46-52

DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-46-52

## ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Майлян Д. Э.<sup>1,2</sup>, Коломиец В. В.<sup>1</sup>, Майлян Э. А.<sup>1</sup>, Резниченко Н. А.<sup>3</sup>, Костецкая Н. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» Минздрава ДНР, 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

<sup>2</sup>Центральная городская клиническая больница №3 г. Донецк Минздрава ДНР, 283017, ул. Овнатаняна, 16, Донецк

<sup>3</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Майлян Давид Эдуардович, ассистент кафедры внутренних болезней №1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», e-mail: majlyan@narod.ru

**For correspondence:** David E. Mailyan, Assistant, Department of Internal Diseases №1, M. Gorky Donetsk National Medical University, e-mail: majlyan@narod.ru

### Information about authors:

Mailyan D. E., <https://orcid.org/0000-0003-4428-022X>

Kolomiyets V. V., <https://orcid.org/0000-0003-1074-4479>

Mailyan E. A., <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Reznichenko N. A., <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Kostetskaya N. I., <http://orcid.org/0000-0003-2757-3063>

### РЕЗЮМЕ

Целью исследования было определение плотности костной ткани (МПК) и маркеров костного обмена остеопротегерина (OPG), лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в зависимости от состояния обмена магния (Mg). Материал и методы. Было обследовано 140 женщин в постменопаузе в возрасте от 52 до 76 лет с АГ и СНсФВ. На основании результатов Mg-толерантного теста пациенты были разделены на 2 группы: с дефицитом Mg (n=72) и без дефицита макронутриента (n=68). У всех пациентов определяли МПК в области шейки и проксимальной части бедра, L1-L4 позвонков. Также методом иммуноферментного анализа определяли уровень OPG, растворимого RANKL (sRANKL) и 25(OH)D. Результаты. В группе дефицита Mg были отмечены более низкие показатели МПК в области L1-L4 позвонков ( $0,990 \pm 0,159$  г/см<sup>2</sup> против  $1,046 \pm 0,193$  г/см<sup>2</sup>; p=0,041) и более высокая частота остеопении (RR=1,60; 95% CI: 1,08–2,38; p=0,019). В группе дефицита Mg отмечен более высокий уровень экспрессии OPG (85,2 [69,1; 103,1] пг/мл против 79,9 [63,4; 92,7] пг/мл; p=0,035), sRANKL (3,98 [2,70; 5,45] пг/мл против 2,85 [1,95; 3,82] пг/мл; p<0,0001) и более низкие показатели соотношения OPG/sRANKL (22,59 [15,34; 33,71] против 26,01 [19,42; 41,19], p=0,028). Также, при отсутствии различий (p=0,057) сывороточных концентраций 25(OH)D между группами, у пациентов с дефицитом Mg отмечалась более высокая частота выявления дефицита или недостаточности 25(OH)D (97% против 87%; p=0,028). Выводы. У женщин постменопаузального возраста с АГ, СНсФВ и дефицитом Mg выявлены более низкие показатели МПК позвонков L1-L4 и индекса OPG/sRANKL при более высоком уровне экспрессии OPG, sRANKL и более высокой частоте выявления нарушенного статуса 25(OH)D по сравнению с группой контроля.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, магний, минеральная плотность кости, остеопротегерин, RANKL, витамин D.

### BONE MINERAL DENSITY AND ITS REGULATION DEPENDING ON MAGNESIUM STATUS IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

Mailyan D. E.<sup>1,2</sup>, Kolomiyets V. V.<sup>1</sup>, Mailyan E. A.<sup>1</sup>, Reznichenko N. A.<sup>3</sup>, Kostetskaya N. I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

<sup>2</sup>Donetsk central state hospital 3, Donetsk,

<sup>3</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The aim of study was to identify markers of bone turnover such as osteoprotegerin (OPG), receptor

activator for nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), and bone density (BMD) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), depending on magnesium (Mg) status. Material and methods. 140 postmenopausal women aged 52 to 76 years with AH and HFpEF were examined. Based on the Mg-tolerance test, patients were divided into 2 groups: with Mg deficiency (n=72) and without one (n=68). BMD in the neck and proximal femoral area, as well as L1-L4 vertebrae, was measured in by dual-energy X-ray absorptiometry. OPG, soluble RANKL (sRANKL) and 25(OH)D level was also determined by enzyme immunoassay. Results. In Mg deficiency group were noted lower BMD indices in L1-L4 vertebrae area ( $0,990 \pm 0,159 \text{ g/cm}^2$  vs  $1,046 \pm 0,193 \text{ g/cm}^2$ ;  $p=0,041$ ) and higher osteopenia incidence (RR=1,60; 95% CI: 1,08–2,38;  $p=0,019$ ). Also, Mg deficient women had higher level of OPG (85,2 [69,1; 103,1] pg/ml vs 79,9 [63,4; 92,7] pg/ml,  $p=0,035$ ) and sRANKL (3,98 [2,70; 5,45] pg/ml vs 2,85 [1,95; 3,82] pg/ml,  $p < 0,0001$ ) expression, but lower OPG/sRANKL ratio (22.59 [15.34; 33.71] vs 26.01 [19.42; 41.19],  $p=0,028$ ) in opposite to control group parameters. At the same time, patients with Mg deficiency had higher 25(OH)D impaired status incidence (97% vs 87%;  $p=0,028$ ). Conclusion. Lower BMD and OPG/sRANKL ratio, but higher OPG and sRANKL expression and higher frequency of 25(OH)D impaired status were revealed in postmenopausal women with AH, HFpEF and Mg deficiency compared to the control group.

**Key words:** arterial hypertension; chronic heart failure; magnesium; bone density; osteoprotegerin; RANKL; vitamin D.

Поиск новых маркеров прогрессирования и прогноза патологий сердечно-сосудистой системы, включая эссенциальную артериальную гипертензию (АГ) и ассоциированную с ней хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), остается одной из важнейших задач здравоохранения. Это обусловлено высокой распространённостью данных заболеваний, а также сохраняющимися чрезмерными показателями смертности от сердечно-сосудистой патологии, превышающими в РФ показатель 570 случаев на 100 тысяч человек [1] по данным 2005-2019 г.г.

Кальций, как основной структурный элемент костной ткани, оказывает решающее значение в регуляции тонуса гладкомышечных клеток, коагуляционного гомеостаза, агрегации тромбоцитов и моделировании воспаления. Это определяет его важную роль в формировании сердечно-сосудистого континуума [2]. В свою очередь, магний (Mg), как физиологический антагонист кальция, основным депо которого является также костная ткань, контролирует внутриклеточный метаболизм последнего [3].

Система цитокинов RANK-RANKL-остеопротегерин является ключевым регулирующим элементом костного ремоделирования и поддержания минеральной плотности кости. Вместе с тем цитокины вышеуказанной системы играют важную роль и в регуляции сердечно-сосудистой системы, а нарушения в ней способствуют развитию и прогрессированию кардиологической патологии [2]. В то же время, стоит отметить, что изменение костного обмена имеет выраженную ассоциацию с гормональным дисбалансом, в частности с дефицитом эстрогенов у женщин постменопаузального возраста.

У этих же женщин, безусловно, отмечается наряду с повышенной вероятностью развития остеопороза также и высокий риск развития ХСНсФВ на фоне АГ. В связи с вышеизложенным, для поиска дополнительных фармакологических стратегий влияния на сердечно-сосудистый континуум,

важным является исследование маркеров костного ремоделирования и их ассоциаций со статусом Mg у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ.

Цель работы – изучить плотность костной ткани, уровень остеопротегерина (OPG), лиганда рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL) и 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) у женщин с АГ, осложненной ХСНсФВ, в зависимости от состояния обмена Mg.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе кафедры внутренних болезней № 1 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО – Центральной городской клинической больницы №3 г. Донецка. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обследовано 140 женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ II функционального класса. Критериями невключения послужило наличие ишемической болезни сердца в анамнезе, пороков сердечных клапанов, анемии, хронической болезни почек 3а степени и выше, патологии органов пищеварения, сопровождающейся синдромами мальабсорбции и/или мальдигестии, гипотиреоза или тиреотоксикоза, сахарного диабета, приема системных глюкокортикостероидов.

Обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли женщины с дефицитом Mg (n=72), а во вторую – без дефицита этого макронутриента (n=68). Отсутствие различий ( $p > 0,05$ ) между выделенными группами по основным клинико-anamnestическим характеристикам пациентов (возраст, длительность постменопаузы, АГ и симптомов ХСНсФВ и др.) представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Основные клинико-anamnestические характеристики женщин постменопаузального возраста в группах с дефицитом и без дефицита Mg**

Признаки	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	p
Возраст, лет	63 [58; 68]	65 [59; 72]	0,102
Длительность менопаузы, лет	7 [5; 12]	10 [5; 13]	0,119
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,4±4,5	28,3±4,4	0,225
Курильщики, n (%)	6 (8,3)	3 (4,4)	0,548
Длительность АГ, лет	13,5 [10; 18]	14 [11; 17]	0,685
Длительность симптомов ХСНсФВ, мес.	16 [12; 21]	17 [10; 20]	0,385

Для оценки дефицита Mg использовали Mg-толерантный тест (MgTT) с пероральной нагрузкой [4]. Нагрузка Mg представляла собой треть суточной нормы потребления Mg. Все пациенты получали 4,1144 ммоль Mg в виде его цитратной соли. Степень задержки Mg определяли по формуле:

Задержка Mg =  $(Mg_2 - Mg_1) / 4,1144$ , где

Mg<sub>1</sub> и Mg<sub>2</sub> – суточная экскреция Mg до и после нагрузки соответственно; 4,1144 – нагрузочная доза.

При значении показателя менее 0,5 констатировали дефицит Mg.

Для определения плотности костной ткани (МПК) L1-L4 позвонков, проксимальной части бедра и шейки бедра у всех пациентов применяли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию на аппарате Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer (HOLOGIC Inc., США). Уровни 25(OH)D, OPG и растворимого RANKL (sRANKL) в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа при помощи автоматического анализатора «ChemWell» (США). Значения 25(OH)D менее 20 нг/мл соответствовали дефициту витамина D, а при уровне 20-30 нг/мл устанавливалась его недостаточность.

Статистический анализ полученных данных проводили при использовании программного обеспечения MedCalc v19.1.2 (MedCalc Software Ltd, Belgium). Проверка соответствия показателей нормальному распределению проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты представляли в виде среднего арифметического (X) и среднеквадратичного отклонения (SD) в случае нормального распределения, а при распределении, отличном от нормального, указывали медиану (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3].

При нормальном распределении показателей для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных (независимых) выборок использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента. При распределении, отличающемся от нор-

мального, применялся U-тест Манна-Уитни с указанием разности для критерия Ходжеса-Лемана и 95% доверительный интервал (95% CI).

Для выявления связи между номинальными переменными использовали метод построения таблиц сопряженности с применением критерия Хи-квадрата Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса. Также проводили расчёт относительного риска (RR) с учетом 95% CI. Статистически значимыми отличия считали при p<0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенными исследованиями установлено, что женщины с АГ, ХСНсФВ и дефицитом Mg имели более низкие, чем в группе сравнения, показатели МПК (на 0,056 г/см<sup>2</sup>; 95% CI: 0,024–0,109 г/см<sup>2</sup>; p=0,041) поясничных позвонков L1-L4 (табл. 2). В то же время различий между МПК в зоне шейки и проксимальной части левого бедра, выявлено не было (p=0,422 и p=0,088 соответственно).

Оценка результатов остеоденситометрии показала, что среди женщин с дефицитом Mg нормальное состояние костной ткани было зарегистрировано у 33 пациентов (45,8%), а остеопения – в 39 случаях (54,2%). В группе же сравнения (без дефицита Mg) состояние остеопении и нормальные показатели денситометрии были установлены у 23 (33,8%) и 45 (66,2%) женщин соответственно. Проведение сравнительного анализа позволило выявить более частую регистрацию остеопении у женщин постменопаузального возраста, имеющих дефицит Mg (RR=1,60; 95% CI: 1,08–2,38; p=0,019).

Межгрупповых различий (p>0,05) по уровню 25(OH)D выявлено не было (табл. 3). Хотя детальный анализ статуса 25(OH)D показал, что его нормальный уровень (>30 нг/мл) при дефиците Mg регистрировался реже, чем в группе контроля (p=0,028). Соответственно, риск выявления нарушенного статуса 25(OH)D (уровень менее 30 нг/мл) был на 12% выше в группе дефицита Mg (RR=1,12; 95% CI: 1,01–1,24; p=0,027).

Таблица 2

Показатели МПК у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатель	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
МПК позвонков L1-L4, г/см <sup>2</sup>	0,990±0,159	1,046±0,193	0,041
МПК шейки левого бедра, г/см <sup>2</sup>	0,781±0,108	0,795±0,101	0,422
МПК проксимальной части левого бедра, г/см <sup>2</sup>	0,895±0,120	0,109±0,184	0,088

Таблица 3

Уровень OPG, sRANKL и 25(OH)D у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	p
OPG, пг/мл	85,2 [69,1; 103,1]	79,9 [63,4; 92,7]	0,035
sRANKL, пг/мл	3,98 [2,70; 5,45]	2,85 [1,95; 3,82]	<0,001
25(OH)D, нг/мл	18,7±5,49	20,7±6,94	0,057
Статус 25(OH)D			
Дефицит 25(OH)D, n (%)	51 (70,8%)	38 (55,9%)	0,079
Недостаточность 25(OH)D, n (%)	19 (26,4%)	21 (30,9%)	0,579
Нормальный уровень 25(OH)D, n (%)	2 (2,8%)	9 (13,2%)	0,028

Уровень OPG в группе дефицита Mg был выше ( $p=0,035$ ), чем в контрольной, с межмедианной разницей 8,34 пг/мл (95% CI: 0,55–15,61 пг/мл). Такой же вектор отличия ( $p<0,0001$ ) показали значения сывороточной концентрации sRANKL, а различия между группами составили 1,26 пг/мл (95% CI: 0,71–1,75 пг/мл).

Необходимо отметить, что важным для оценки цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG является определение соотношения OPG/sRANKL (рис. 1). Не смотря на более высокие уровни обоих цитокинов в сыворотке крови, пациенты с дефицитом Mg демонстрировали соотношение OPG/sRANKL на уровне 22,59 [15,34; 33,71] против 26,01 [19,42; 41,19] в группе женщин, которые не имели дефицита Mg. При этом межмедианная разница составила 4,67 (95% CI: 0,51–8,96) при  $p=0,028$ .

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Как и в общей популяции [5], изменение обмена Mg, в том числе его дефицит, у женщин постменопаузального возраста с ХСНсФВ и АГ, ассоциировано с изменением МПК, что было установлено в данном исследовании. Необходимо учитывать, что в большинстве работ оценивались ассоциации магниемии или величины суточного потребления Mg, а не результаты MgТТ, с изменением свойств

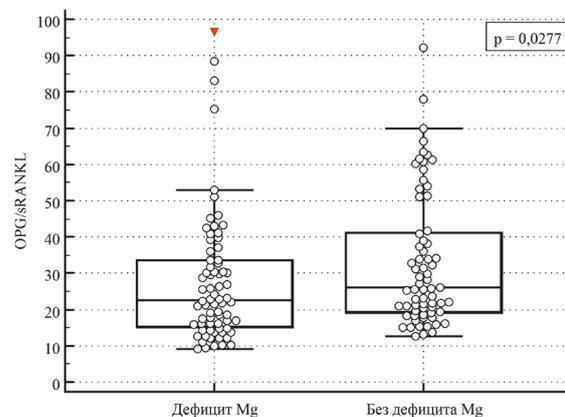


Рис. 1. Диаграмма сравнения значений OPG/sRANKL (Me [Q1; Q3]) у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

кости. Клиническая значимость полученных данных определяется накопленными ранее данными об увеличении риска возникновения сердечно-сосудистой патологии при снижении МПК и/или наличии в анамнезе низкотравматических переломов, что показано в мета-анализе 24 исследований (более 1 млн пациентов со средним сроком наблюдения 5 лет) [6].

Участие Mg в метаболизме костной ткани можно объяснить как его способностью к физиологическому антагонизму кальцию, влиянием на паратиреоидный статус, участием в синтезе активных форм витамина D, так и вмешательством в регуляторные системы, такие как RANK-RANKL-OPG [7]. Полученные нами данные подтверждают, в том числе, экспериментальные исследования Montes de Oca A. [8] и Wu L. [9], в которых было установлено изменение экспрессии OPG в культуре гладкомышечных клеток аорты под воздействием Mg. В свою очередь, повышение уровня OPG на данный момент рассматривается как фактор развития и усугубления сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе за счет его влияния на эндотелий сосудов [10]. Данная взаимосвязь может быть обусловлена участием цитокина в функционировании системы TRAIL-OPG, в которой молекулы OPG блокируют связывание TRAIL с таргетными рецепторами R1-R4. В свою очередь сигналинг TRAIL/R1-4 обуславливает множество эффектов, включающих апоптоз поврежденных клеток, блокаду гипериммунной реакции, а также антиатеросклеротический эффект, подразумевающий под собой регуляцию миграции и апоптоза макрофагов, регуляцию апоптоза гладкомышечных клеток, блокирование кальцификации сосудистой стенки, что определяет отрицательную корреляционную связь активности экспрессии лиганда, а также отношения OPG/TRAIL с сердечно-сосудистой смертностью [11]. Таким образом, более высокие ( $p < 0,05$ ) показатели OPG в группе дефицита Mg могут свидетельствовать о большем риске прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Увеличение ( $p < 0,05$ ) экспрессии sRANKL и более низкие ( $p < 0,05$ ) показатели отношения OPG/sRANKL, выявленные у женщин постменопаузального возраста с дефицитом Mg, могут свидетельствовать о большей активности остеокластов, которые ответственны за резорбцию костной ткани. Следует отметить, что, кроме ассоциаций с метаболизмом костной ткани известны данные о наличии положительной взаимосвязи ( $p < 0,05$ ) уровня RANKL с тяжестью хронической сердечной недостаточности [12], уровнем натрийуретического пептида, а также обратной корреляции со значениями фракции выброса левого желудочка [13], что определяет значимость результатов, полученных в нашем исследовании. Также высокая экспрессия RANKL может обуславливать кальцификацию сосудистой стенки, приводя к увеличению ее жесткости [14], которая остается одним из независимых факторов риска сердечно-сосудистых исходов.

В нашем исследовании большинство пациентов имели недостаток или дефицит 25(OH)D. Стоит отметить, что в организме человека витамин D обладает плеiotропными эффектами. Наряду с его

ключевой ролью в метаболизме костной ткани, он играет важную роль и в регуляции сердечно-сосудистой системы [15]. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий уровня витамина D, в нашем исследовании было показано увеличение риска ( $RR=1,12$ ; 95% CI: 1,01–1,24;  $p=0,027$ ) выявления недостаточности или дефицита витамина D при наличии дефицита Mg. Стоит отметить, что Mg участвует в процессах синтеза витамина D путем регуляции активности 25-гидроксилазы, 1 $\alpha$ -гидроксилазы и 24-гидроксилазы [3], что может объяснить полученные результаты.

Таким образом, полученные данные позволяют допустить возможность влияния дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ как фактора дерегуляции костного обмена, который может быть ассоциирован с ухудшением прогноза течения сердечно-сосудистой патологии.

#### ВЫВОДЫ

У женщин постменопаузального возраста с ХСНсФВ и АГ на фоне дефицита Mg отмечаются более низкие показатели МПК поясничных позвонков L1-L4 и более высокая частота выявления остеопении ( $p < 0,05$ ). Также женщины с АГ, ХСНсФВ и дефицитом Mg имеют повышенные уровни экспрессии OPG и sRANKL при сниженных показателях индекса OPG/sRANKL ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у женщин с дефицитом Mg реже, чем в контроле, регистрируется нормальный уровень 25(OH)D ( $p < 0,05$ ).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. Москва: Росстат, 2020.
2. Майлян Д. Э., Коломиец В. В. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2019;(9):78-85. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-78-85.
3. Майлян Д. Э., Коломиец В. В. Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):167-172. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-167-172.
4. Кондаков А. В., Кобылянский А. Г., Тищенко В. Г. Функциональные тесты в клинико-диагностической лаборатории: определение дефицита магния в тесте с нагрузкой. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;6:16-20.
5. Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal

Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status?. *Adv Nutr.* 2016;7(1):25-43. doi:10.3945/an.115.008631.

6. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1126-1135. doi:10.1002/jbmr.3089.

7. Mammoli F., Castiglioni S., Parenti S. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):385. Published 2019 Jan 17. doi:10.3390/ijms20020385.

8. Montes de Oca A., Guerrero F., Martinez-Moreno J. M. Magnesium inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One.* 2014;9(2):e89525. doi:10.1371/journal.pone.0089525.

9. Wu L., Feyerabend F., Schilling A. F., Willumeit-Römer R., Luthringer B. J. C. Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture. *Acta Biomater.* 2015;27:294-304. doi:10.1016/j.actbio.2015.08.042.

10. Pérez de Ciriza C., Lawrie A., Varo N.. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:564934. doi:10.1155/2015/564934.

11. Bernardi S., Bossi F., Toffoli B., Fabris B. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1752854. doi:10.1155/2016/1752854.

12. Leistner D. M., Seeger F. H., Fischer A. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis. *Circ Heart Fail.* 2012;5(6):769-777. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966093.

13. Loncar G., Bozic B., Cvorovic V. Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure. *Endocrine.* 2010;37(1):148-156. doi:10.1007/s12020-009-9282-z.

14. Kawakami R., Nakagami H., Noma T., Ohmori K., Kohno M., Morishita R. RANKL system in vascular and valve calcification with aging. *Inflamm Regen.* 2016;36:10. Published 2016 Aug 1. doi:10.1186/s41232-016-0016-3.

15. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Экстраклеточные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2015;1:43-54.

## REFERENCES

1. Russia in figures. 2020: Statistical handbook. Moscow: Rosstat, 2020. p. 550. ISBN 978-5-89476-488-7. (In Russ.).

2. Mailian D. E., Kolomiets V. V. The role of calcium metabolism dysregulation in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(9):78-85. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2019-9-78-85. (In Russ.).

3. Mailian D. E., Kolomiets V. V. Magnesium deficiency in pathogenesis of cardiovascular diseases: recent developments. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(6):167-172. (In Russ.).

4. Kondakov A. V., Kobylyansky A. G., Tischenkov V. G. The functional tests in clinical diagnostic laboratory: the detection of magnesium. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2012;6:16-20. (in Russ) doi:10.15829/1560-4071-2017-6-167-172. (In Russ.).

5. Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status?. *Adv Nutr.* 2016;7(1):25-43.

5. Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status?. *Adv Nutr.* 2016;7(1):25-43. doi:10.3945/an.115.008631.

6. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1126-1135. doi:10.1002/jbmr.3089.

7. Mammoli F., Castiglioni S., Parenti S. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):385. Published 2019 Jan 17. doi:10.3390/ijms20020385.

8. Montes de Oca A., Guerrero F., Martinez-Moreno J. M. Magnesium inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One.* 2014;9(2):e89525. doi:10.1371/journal.pone.0089525.

9. Wu L., Feyerabend F., Schilling A. F., Willumeit-Römer R., Luthringer B. J. C. Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture. *Acta Biomater.* 2015;27:294-304. doi:10.1016/j.actbio.2015.08.042.

10. Pérez de Ciriza C., Lawrie A., Varo N.. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:564934. doi:10.1155/2015/564934.

11. Bernardi S., Bossi F., Toffoli B., Fabris B. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1752854. doi:10.1155/2016/1752854.

12. Leistner D. M., Seeger F. H., Fischer A. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis.

Circ Heart Fail. 2012;5(6):769-777. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966093.

13. Loncar G., Bozic B., Cvorovic V. Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure. *Endocrine*. 2010;37(1):148-156. doi:10.1007/s12020-009-9282-z.

14. Kawakami R., Nakagami H., Noma T., Ohmori K., Kohno M., Morishita R. RANKL system in vascular

and valve calcification with aging. *Inflamm Regen*. 2016;36:10. Published 2016 Aug 1. doi:10.1186/s41232-016-0016-3.

15. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Mailyan E. A. Extrasckeletal vitamin D effects: the role in cardiovascular diseases pathogenesis. *Pain. Joints. Spine*. 25;1:43-54. (In Russ.).

## ПРИБРЕТЕННЫЕ ВНУТРЕННИЕ МЕЖКИШЕЧНЫЕ СВИЩИ У ДЕТЕЙ

Соловьев А. Е.<sup>1</sup>, Кульчицкий О. А.<sup>1</sup>, Пritуло Л. Ф.<sup>2</sup>, Олейник А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра детской хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), 390026, ул. Высоковольтная, д. 9, Рязань, Россия

<sup>2</sup>Кафедра детской хирургии с курсом урологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** А.Е. Соловьев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, e-mail: beerzombie@rambler.ru

**For correspondence:** A. E. Solovyov, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Ryazan state medical University named after academician I. P. Pavlov, e-mail: beerzombie@rambler.ru

### Information about author:

Solovyev A. V., <https://orcid.org/0000-0001-8785-3628>

Kulchitskij O. A., <https://orcid.org/0000-0003-1176-4850>

Pritulo L. F., <https://orcid.org/0000-0002-2037-0581>

Oleynik A. V., <https://orcid.org/0000-0001-8178-9792>

### РЕЗЮМЕ

Приобретенные внутренние межкишечные свищи у детей встречаются редко. Причиной их могут быть острая перфорация кишечника после оперативных вмешательств, или прикрытая (недиагностируемая) язва как осложнение НЭК у глубоко недоношенных детей. Из 3 детей с приобретенными внутренними межкишечными свищами, 2 были оперированы по поводу врожденной кишечной непроходимости. После операции возникли острые язвы кишечника. У недоношенного ребенка межкишечный свищ возник на фоне НЭК, который лечился консервативно. Все дети оперированы, межкишечный свищ ликвидирован. 2 детей живы, 1 умер после операции (полиорганная недостаточность).

**Ключевые слова:** дети, межкишечный свищ, диагностика, лечение.

### ACQUIRED INTERNAL INTER-INTESTINAL FISTULAS IN CHILDREN

Solovyev A. V.<sup>1</sup>, Kulchitskij O. A.<sup>1</sup>, Pritulo L. F.<sup>2</sup>, Oleynik A. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

<sup>2</sup>Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Acquired internal inter-intestinal fistulas in children are rare. Their cause may be acute intestinal perforation after surgery, or covered (not diagnosed) ulcer as a complication of NEC in deeply premature children. Of the 3 children with acquired internal inter-intestinal fistulas, 2 were operated on for congenital intestinal obstruction. After the operation, acute intestinal ulcers appeared. In a premature child, an inter-intestinal fistula arose against the background of NEC, which was treated conservatively. All the children were operated on, the inter-intestinal fistula was eliminated. 2 children are alive, 1 died after surgery (multiple organ failure).

**Key words:** children, inter-intestinal fistula, diagnosis, treatment.

Возникновение сообщений между различными отделами желудочно - кишечного тракта и близлежащих органов (внутренние межкишечные свищи) возможны как следствие язвенно-воспалительных процессов, травм, туберкулеза, распада злокачественных опухолей в брюшной полости [1; 2; 3; 4]. Органы, участвующие в формировании свища, могут сообщаться между собой непосредственно (прямой внутренний свищ) или через общую полость (непрямой свищ) [5; 6; 7]. Одной из причин межкишечных свищей считают миграцию инородных тел, которые вызывают пролежень и формирование межкишечных свищей [8; 9; 10].

В литературе редко встречаются описания случаев ВПМКС у детей [6; 7; 9]. Это связано с тем,

что дети, особенно недоношенные новорожденные и дети грудного возраста, страдающие язвенно-некротическим энтероколитом (ЯНЭК) или оперированные по поводу врожденной кишечной непроходимости, погибают рано [7; 8; 9]. Приводим наши наблюдения.

Клинический случай 1.

Мальчик П., 2,7 мес., поступил 17.10.19 г. с жалобами на вздутие живота, рвоту, задержку стула.

Родился 24.07.19 с весом 750 гр. У матери бесплодие (перенесла операции - удаление кист яичника с обеих сторон). В перинатальном центре (ПЦ) «Мать и дитя» г. Рязани 31.01.19 произведена подсадка эмбриона. Беременность протекала с угрозой прерывания. На сроке 27 недель в связи

с краевым предлежанием плаценты и нарушением фето-маточно-плацентарного кровотока III стадии произведено кесарево сечение в нижнем сегменте.

Со 2-х суток кормление прекращено из-за вздутия живота, рвоты с желчью. На 4-е сутки поставлен диагноз ЯНЭК и начата интенсивная терапия с назначением метронидазола, кваматела, меранема, габриглобина, переливание эритроцитарной массы. Состояние стабилизировалось к 20-м суткам, начато энтеральное кормление смесью Nutrilon. На 44-е сутки переведен в ОПН ПЦ. На 53-е сутки отрицательная динамика: резкое вздутие живота, рвота с желчью, отсутствие стула. Вновь переведен в ОРИТН. Назначена антибактериальная, инфузионная терапия. 19.09.19 начато энтеральное кормление.

17.10.19 ребенок переведен в ОПН ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой с диагнозом крайне малая масса тела при рождении, недоношенность, пневмония, ДН-2ст., ЯНЭК II ст. При поступлении масса тела 2110 г, состояние тяжелое за счет респираторной и неврологической симптоматики. Живот вздут, со стимуляцией получен непереваренный стул. В кале скрытая кровь.

На 96-е сутки ухудшение состояния: беспокойство, резкое вздутие живота, обильная рвота с желчью. Осмотр хирурга: отчетливых данных за острую хирургическую патологию нет. Повторный осмотр хирурга 27.10.19: ЯНЭК, нехирургическая стадия.

31.10.19. Состояние ребенка крайне тяжелое. Ступор. Резко вздут и напряжен живот. Стула нет. При рентгенологическом исследовании – картина кишечной непроходимости (рис.1). Переведен в АРО для предоперационной подготовки.

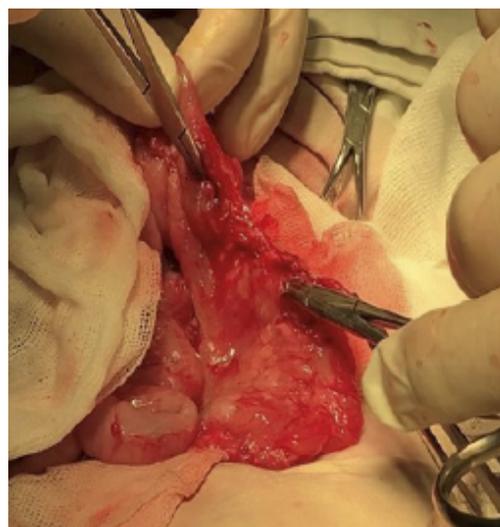
31.10.19. Операция: лапаротомия, ликвидация спаек, ликвидация межкишечного свища, выведение слепой и частично восходящей кишки с 2-мя отверстиями на переднюю брюшную стенку.

В брюшной полости выраженный (старый) спаечный процесс. Петли тонкого кишечника раздуты до 3 см с участками темно-коричневого цвета. В подвздошной области справа плотный вколоченный инфильтрат, состоящий из петель тонкого и толстого кишечника, создающий непроходимость. При разделении инфильтрата обнаружено сообщение между куполом слепой кишки и началом восходящей кишки (внутренний прямой межкишечный свищ). Содержимое тонкого кишечника поступает из подвздошной кишки в слепую и через межкишечный свищ в восходящую кишку. Пропходимости по слепой кишке ниже межкишечного свища нет.

После разделения слепой и восходящей кишки из инфильтрата обнаружены 2 отверстия (0,7x0,8 см), лежащие друг против друга (рис.2). Слепая кишка и часть восходящей кишки с 2 отверстиями выведены в рану в правой подвздошной области.



**Рис.1. Рентгенограмма брюшной полости с контрастом, уровни жидкости и бария**



**Рис.2. В оба отверстия введены зажимы**

Тонкий кишечник интубирован через нижнее отверстие на слепой кишке. Ушивание срединной раны.

Послеоперационный диагноз: ЯНЭК III ст., спаечная кишечная непроходимость, инфильтрат в правой подвздошной области, приобретенный внутренний прямой межкишечный свищ.

Клинический случай 2.

Мальчик Д., 1 год 6 мес, поступил в клинику детской хирургии 08.12.2010 в крайне тяжелом состоянии с жалобами на рвоту, многократный жидкий стул.

Ребенок родился 17.06.2009. Беременность 1-я, протекала с угрозой прерывания. Физиологические роды в 39 недель. На 3-е сутки жизни переведен в

реанимацию с подозрением на высокую кишечную непроходимость (многократная рвота с примесью желчи, отсутствие стула, вздутие живота в верхних отделах, рентгенологически - 2 уровня жидкости). Во время операции 21.06.2010 произведено разделение эмбриональных тяжей, фиксирующих слепую и сдавливающих двенадцатиперстную кишку. Имел место незавершенный поворот кишечника. На 5-е сутки после операции у ребенка резко ухудшилось состояние, развилась клиника перитонита. При повторном оперативном вмешательстве обнаружена перфорация подвздошной кишки. Дефект кишки ушит, брюшная полость дренирована из разреза в правой подвздошной области. Послеоперационный период протекал тяжело, ребенок получал массивную инфузионную и антибактериальную терапию.

20.07.2010 ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии, масса тела при выписке 3600 г. Однако 30.08.2010 появилось кишечное отделяемое из верхнего угла срединной раны. Лечился в центральной районной больнице (ЦРБ) по месту жительства. Кишечный свищ не заживал. При исследовании пассажа по желудочно-кишечному тракту было установлено, что контраст выходит из свища верхнего угла срединной раны. Поставлен диагноз: высокий тонкокишечный свищ, 29.12.2009 ребенка направили в клинику детской хирургии. В течение 5 дней свищ закрылся. В удовлетворительном состоянии 15.03.2010 ребенок выписан домой (масса тела при выписке 4,5 кг).

С 7-ми месячного возраста отмечается ухудшение состояния (снижение аппетита, вялость. Беспокойство, частый жидкий стул, сопровождающийся потерей массы тела). Дважды находился на стационарном лечении в ЦРБ и областной больнице с диагнозом энтероколит, гипотрофия III степени, вторичный синдром нарушения кишечного всасывания. Ребенок значительно отставал в физическом развитии (масса тела 7,5 кг).

При поступлении состояние тяжелое. Тургор тканей резко снижен. Дефицит массы тела 60%. Живот равномерно увеличен в объеме. Через переднюю брюшную стенку контурируется перистальтика петель тонкой кишки. На обзорной рентгенограмме брюшной полости в вертикальном положении определяются множественные горизонтальные уровни жидкости. Пассаж по кишечнику ускорен, хотя при наличии бария в стуле остается равномерное заполнение барием тонкого кишечника через 24 ч.

После стабилизации состояния, нормализации клинических и биохимических показателей 25.12.2010 ребенок оперирован. Диагноз: хроническая спаечная кишечная непроходимость.

Во время операции выявлен массивный спаечный процесс в брюшной полости. На расстоянии 65

см от илеоцекального угла обнаружен внутренний межкишечный свищ между двумя петлями тонкой кишки диаметром 2,5 см, вызывающий «сброс» кишечного содержимого.

Операция была завершена резекцией части тонкой кишки с внутренним свищом и наложением двух межкишечных анастомозов. Восстановлен пассаж по тонкому кишечнику. Диагноз: спаечная болезнь с наличием приобретенного внутреннего прямого межкишечного свища, синдром вторичного нарушения кишечного всасывания, гипотрофия III степени.

Послеоперационный период протекал очень тяжело. Выписан через 1,5 месяца в удовлетворительном состоянии.

Интерес сообщения в редкости наблюдений приобретенных внутренних прямых межкишечных свищей у детей. В первом случае свищ между слепой и восходящей кишками возник вследствие тяжелого осложненного течения НЭК у глубоко недоношенного ребенка. Причиной внутреннего прямого межкишечного свища у второго ребенка явилась острая язва подвздошной кишки. Хотя острая перфоративная язва была вовремя диагностирована и ушита, в дальнейшем развился межкишечный свищ между петлями тонкого кишечника, на что указывает тяжелое послеоперационное течение.

Таким образом, приобретенные внутренние межкишечные свищи у детей встречаются редко. Причиной их могут быть острая перфорация кишечника после оперативных вмешательств, или прикрытая (недиагностируемая) язва как осложнение НЭК у глубоко недоношенных детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Калдаров А. Р., Кригер А. Г., Гогия Б. Ш., Капулер В. М., Конкина Н. В. Кишечный свищ после грыжесечения с пластикой брюшной стенки комбинированным протезом. Хирургия. 2017;4:77-80.
2. Кригер А. Г., Кубышкин В. А., Берелавичус С.В. Хирургическое лечение больных с тонкокишечными свищами. Хирургия. 2015;12:86-95.
3. Лубянский В. Г., Алиев А. Р., Жариков А. Н., Быков В. М. Патогенез формирования и результаты хирургического лечения кишечных свищей у больных с панкреонекрозом. Вестник хирургии им. Грекова. 2012;171(1):88-93.
4. Lundy J. B., Fisher J. E. Historical perspectives in the care of patients with enterocutaneous. Clin Colon Rectal Surg. 2010;23(3):133-141.
5. Owen R. M., Love T. P., Perez S. D. Definitive Surgical Treatment of Enterocutaneous Fistula.

Outcomes of a 23-Year Experience. *JAMA Surg.* 2013;148(2):118-126.

6. Исаков Ю. Ф., Дронов А. Ф. Детская хирургия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

7. Разумовский А. Ю., Смирнов А. Н., Дронов А. Ф., Чундокова М. А., Чирков И. С. Лечение обширных грыжевых дефектов передней брюшной стенки у детей. *Хирургия.* 2017;4:46-50.

8. Redden M. N., Ramsay P., Humphries T. The Etiology of Enterocutaneous Fistula Pediatric Outcome. *The Ochsner Journal.* 2013;13:207-511.

9. Соловьев А. Е., Шатский В. Н., Кульчицкий О. А., Шатская Е. Е. Гемангиомы органов брюшной полости у детей. *Наука молодых (Eruditio juvenium).* 2019;7 (1):122-128.

10. Мухаббатов Д. К., Гулов М. К., Хамроев Б. М. Метаболический синдром у больных со свищами прямой кишки. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2018;26(1):86-95.

#### REFERENCES

1. Kaldarov A. R., Kriger A. G., Gogia B. S., Kapuler V. M., Konkina N. V. Intestinal fistula after hernia repair with plasty of the abdominal wall with a composite prosthesis. *Surgery.* 2017;4:77-80. (In Russ.).

2. Kriger AG, Kubyshkin VA, Berelavichus SV. Surgical treatment of patients with small bowel fistulas. *Surgery.* 2015;12:86-95. (In Russ.).

3. Lubyansky V.G., Aliyev AR, Zharikov AN, Bykov VM. Pathogenesis of the formation and results of surgical treatment of intestinal fistulas in patients with pancreatic necrosis. *Bulletin of Grekov surgery.* 2012;171(1):88-93. (In Russ.).

4. Lundy J. B., Fisher J. E. Historical perspectives in the care of patients with enterocutaneous. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010;23(3):133-141.

5. Owen R. M., Love T. P., Perez S. D. Definitive Surgical Treatment of Enterocutaneous Fistula. Outcomes of a 23-Year Experience. *JAMA Surg.* 2013;148(2):118-126.

6. Isakov YuЮ F, Dronov A. F. Pediatric surgery: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).

7. Razumovsky A. Yu., Smirnov A. N., Dronov A. F., Chundokova M. A., Chirkov I. S. Treatment of extensive hernial defects of the anterior abdominal wall in children. *Surgery.* 2017;4:46-50. (In Russ.).

8. Redden M. N., Ramsay P., Humphries T. The Etiology of Enterocutaneous Fistula Pediatric Outcome. *The Ochsner Journal.* 2013;13:207-511.

9. Solovyev A. E., Shatsky V. N., Kulchitsky O. A., Shatskaya E. E. Hemangiomas of the abdominal cavity in children. *The science of the young (Eruditio juvenium).* 2019;7 (1):122-128. (In Russ.).

10. Mukhabbatov D. K., Gulov M. K., Khamroev B.M. Metabolic syndrome in patients with rectal fistulas. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova.* 2018;26(1):86-95. (In Russ.).

## КАК РЕНТГЕН ИЗМЕНИЛ МИР (К 125 - ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОТКРЫТИЯ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ)

**Крадинов А. И.**

*Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Крадинов Алексей Иванович, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: kradinova2007@rambler.ru

**For correspondence:** Kradinov A. I., MD, Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: kradinova2007@rambler.ru

**Information about author:**

**Kradinov A. I.**, <http://orcid.org/0000-0003-4613-7590>

### РЕЗЮМЕ

27 марта 2020 г. исполнилось 175 лет со дня рождения В. К. Рентгена.

8 ноября 2020 г. – 125 лет со дня открытия рентгеновских лучей.

Современная лучевая диагностика имеет в своем арсенале несколько абсолютно гениальных методов. В статье описана история открытия рентгеновских лучей, так как это представляет научный интерес для десятков тысяч представителей этого раздела клинической медицины, рассмотрены проблемы, связанные с диагностическим направлением этого открытия и требования к профессиональной подготовке врача в области решения диагностических проблем и определения тактики обследования и лечения пациентов.

**Ключевые слова:** Рентген, медицина, рентгеновские лучи, лучевая диагностика.

### WORLD'S CHANGES THROUGH 125 ANNIVERSARY X-RAY DISCOVERY

**Kradinov A. I.**

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

March 27, 2020 marks the 175th anniversary of the V.K. Roentgen. November 8, 2020 - 125 years since the X-rays discovery. In our time radiology got several absolutely brilliant methods. In the article, we will recall the history of the X-rays discovering, since it is of scientific interest for tens of thousands specialists in various fields of clinical medicine, including the problems associated with the diagnostic direction of this discovery, same we tell all steps to become an expert in solving diagnostic problems and determining the tactics of examining and treating patients will also be considered.

**Key words:** Roentgen, medicine, X-ray, radiology.

Открытие 8 ноября 1895 г. рентгеновских лучей – событие всемирного значения. А ведь мало кто знает, что никто иные как нобелевские лауреаты-физики положили начало эре визуализации внутренних органов и целой эпохе сотрудничества физики и медицины. Один из таких гениев, как это часто бывает, сделал свое открытие совершенно случайно.

Вильгельм Конрад Рентген (1845 – 1923) – автор великого открытия, родился в немецком г. Леннепе (в настоящее время г. Ремшайд), свое детство провёл на родине матери (г. Утрехт, Голландия).

Юный Рентген уже во время учёбы в гимназии сумел заявить о себе как личность: кто-то из его однокурсников нарисовал на доске карикатуру на учителя, а в результате Рентген, не имевший никакого отношения к этой хулиганской выходке, был отчислен из гимназии. От него потребовали назвать автора карикатуры, но юноша отказался это сделать.

В результате создавшейся ситуации у него оставался один выход – закончить экстерном гимнази-

ческое образование и получить аттестат зрелости. Учителя гимназии отнесли к нему предвзято и провалили его. Горе-педагогам не дано было знать, кого они «сыпали». Сам Рентген тяжело переживал эту историю, и у него на всю жизнь осталось чувство неприязни ко всякого рода экзаменам.

Решив, что путь к высшему образованию для него закрыт, он поступает в машиностроительную школу, как вдруг узнает, что в Цюрихе существует Политехникум, в который можно поступить без предоставления аттестата зрелости. (Политехникум – высшее учебное заведение с факультетами, где изучаются различные отрасли техники).

В 1865 г. Вильгельм Конрад Рентген поступает в Политехникум, и в 1868 г. успешно получает диплом инженера машиностроения. На целеустремленного молодого человека обратил внимание профессор Кундт Т. А. Вслед за профессором Рентген переезжает в Страсбургский университет, который успешно окончил, а в дальнейшем занял место профессора физики, так как оказался победителем конкурса молодых дарований [1; 2; 3]. Лауреатами

таких конкурсов были такие в будущем знаменитые учёные, как Герман фон Гельмгольц, Густав Роберт Кирхгоф, Юлиус Роберт Фон Майер и др.

Параллельно с этим, Рентген проводил активную научную работу и приобрёл славу крупнейшего физика-экспериментатора, отличавшегося тщательностью, точностью и добросовестностью. Его научный потенциал был отмечен тем, что в 1894 г. он был назначен на должность ректора Вюрцбургского университета, что помогло ему приобрести в свое распоряжение самое современное оборудование для научной работы.

Именно в Вюрцбурге, на кафедре физики, Рентген начал заниматься исследованием катодных лучей.

Открытие «икс» лучей произошло следующим образом. 8 ноября 1895 Рентген, закончив научные исследования, выключил свет и в темноте обратил внимание на то, что лежавшие в стороне от трубки Крукса кристаллы платин цианистого бария начали светиться зеленоватым цветом, т.е. флуоресцировать.

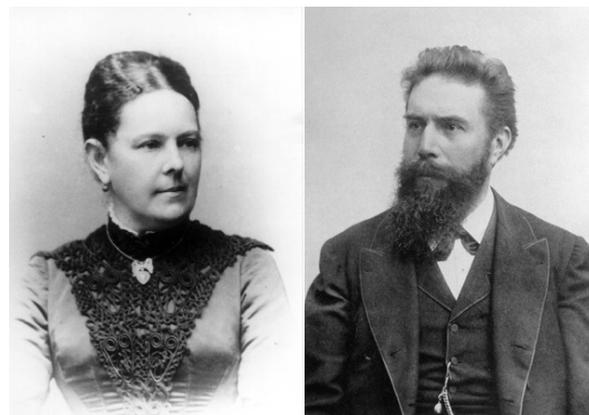
Оценив обстановку, он понял, что не отключил после работы электронную вакуумную трубку. Учёный выключил ток — свечение кристаллов прекратилось. При повторной подаче напряжения на катодную трубку свечение в кристаллах возобновилось. В результате дальнейших исследований учёный пришёл к выводу, что из трубки исходит неизвестное излучение, названное им в последствии «икс-лучами».

Один из библиографов первооткрывателя отразил мотивы его дальнейших шагов. «Счастье, явившееся столь неожиданно - «великий жребий», как позднее сказал Рентген, который ему выпал, он хотел заслужить как исследователь, т. е. представить совершенно «безупречные данные». И представил! Он начал передвигаться по лаборатории с флуоресцирующим веществом и понял, что 1,5-2 м для «икс-лучей» не преграда: они легко проходят через стекло и книгу. А когда его рука оказалась на пути неизведанных лучей, он увидел на экране силуэт костей кисти. Потрясенный, он убедился в возможности видеть мягкие ткани и кости. Обесшленный и ошеломлённый увиденным, Рентген стал затворником лаборатории и изучал в течении 50 дней свойства открытых «X-лучей». Он попросил приносить пищу в университет и поставить там кровать, чтобы избежать перерывов в работе – так учёный хотел сохранить чистоту эксперимента. По университету поползли слухи о странном поведении профессора, а в конце своего «одинокства» он попросил супругу Анну-Берту принести ему ружье. Ружье потребовалось, как предмет, состоящий из деталей различной плотности, который Рентген расположил между трубкой и флуоресцирующим экраном. И увидел, где на пути X - лучей находи-

лись металлические детали ружья. На основании этих фактов Рентген написал свой последний вывод исследования, открытого им излучения: «Тела различной плотности по-разному задерживают излучение» [4; 5]. Рентген обнаружил факты. Факты – это воздух для учёного, без которых не может быть никаких заключений.

Именно этот день – 8 ноября 1895 г. и следует считать датой открытия рентгеновских лучей. Скромный и осторожный, педантичный и придирчивый к показаниям эксперимента ученый не спешил с публикацией материалов своих исследований и лишь 28 декабря 1895 г. Рентген вручил Председателю Вюрцбургского Физико-медицинского общества рукопись «Новый род лучей», состоящую из 17 тезисов. В начале января 1896 г. вышла брошюра В. Рентгена, в которой сообщалось об открытии нового вида излучения, а 23 января 1896 г. состоялся публичный доклад профессора физики Вильгельма Конрада Рентгена Физико-медицинскому обществу Вюрцбурга. Для подтверждения открытого излучения он на глазах всех присутствующих попросил лаборанта завернуть фотопленку в чёрную бумагу, пригласил из зала свою супругу, положил её кисть на завернутую в чёрную бумагу фотопленку, пропустил невидимые лучи и попросил лаборанта проявить пленку.

Через несколько минут лаборант показал первый рентгеновский снимок кисти Анны-Берты, на одном из пальцев в виде интенсивной тени было обручальное кольцо, менее интенсивными были тени костей кисти, затем мягкие ткани.



**Фото 1. Анна-Берта и Вильгельм Конрад Рентген.**

Председательствующий, известный в Европе профессор Альберт фон Кёлликер, заявил: «За всю свою жизнь я не видел такого открытия» и провозгласил Рентгену троекратное «Ура!» и предложил назвать это излучение рентгеновскими лучами.

В своем первом сообщении и дополнительных двух сообщениях Рентген сумел дать почти исчерпывающее описание основных свойств открытого им излучения.



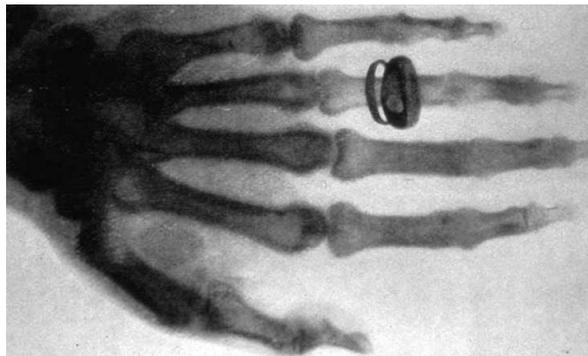
**Фото. 2. Доклад Рентгена на Физико-медицинском обществе 23.01.1896.**

Как часто бывает в научном сообществе, некоторые профессора высказывали мнение, что открытие рентгеновских лучей явилось случайностью, а не результатом планомерных наблюдений, что не соответствовало действительности. Оценивая элемент случайности при открытии рентгеновских лучей, профессор философии Гарвардского университета Гуго Мюнстерберг писал: «Предположим, что случайность здесь действительно играла некоторую роль, но ведь в мире и существовали многочисленные гальванические явления до того, как Гальвани заметил сокращение мышцы ножки лягушки при соприкосновении с металлической решеткой. Мир постоянно полон многочисленных случайностей, но таких людей, как Гальвани и Рентген – единицы». На случайности наталкиваются те, кто их заслуживает. Давно сказано, хотя и по-другому поводу, что Господь Бог сотворил всё, однако далеко не всё им созданное найдено.

В связи с этим следует отметить, что катодные трубки существовали до открытия Рентгена 40 лет, но никто из учёных, работающих с ними, не обнаружил таинственного излучения. Лишь тонкая наблюдательность и огромный талант экспериментатора позволили Рентгену увидеть новый вид лучей и описать фактически все основные свойства этого излучения.

Сотни работ, выполненных после 1897 г., мало что добавили. По поводу этих работ Рентген высказался: «Не тратьте зря время, я описал все их свойства». Несмотря на то, что первые рентгеновские снимки своей собственной руки и жены Анны, были произведены самим Рентгеном, в дальнейшем он не разрабатывал проблему их применения в медицине, предоставив это самим медикам.

Спустя несколько лет, 10 декабря 1901 г., Вильгельму Конраду Рентгену, первому из учёных-физиков, была вручена Нобелевская премия «в знак признания необычайно важных заслуг перед наукой, выразившихся в открытии замечательных лучей, названных впоследствии в его честь».



**Фото 3. Знаменитая фотография руки супруги Рентгена распространялась даже на рождественских открытках 1995 года.**

Научное значение открытия Рентгена раскрывалось постепенно, что подтверждалось присуждением еще семи нобелевских премий за работы в области рентгеновских лучей: 1914 г. – за открытие дифракции рентгеновских лучей (М. фон Лауэ); 1915 г. – за изучение структуры кристаллов с помощью рентгеновских лучей (отцу и сыну Брэггам); 1917 г. – за открытие характеристик рентгеновского излучения (Ч. Баркле); 1924 г. – за исследования спектров в диапазоне рентгеновских лучей (К. Сигбану); 1927 г. – за открытие рассеяния рентгеновских лучей на свободных электронах вещества (А. Комптону); 1936 г. – за вклад в изучение молекулярных структур с помощью дифракции рентгеновских лучей и электронов (П. Дебаю); 1979 г. – за разработку метода осевой (рентгеновской) томографии (А. Кормаку и Г. Хаунсфилду).

Кроме того, рентгеновским лучам обязаны такие великие открытия, как структура молекул гемоглобина, дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белков, ответственных за фотосинтез (премии 1962 и 1988 гг.).

Следует отметить, что деньги за Нобелевскую премию Рентген перечислил в Вюрцбургский университет для развития молодой студенческой науки. С открытием X-лучей Рентген становится одним из самых популярных людей в Европе: избирается Почётным членом огромного числа научных обществ, как у себя на Родине, так и во многих других странах. В 1897 г. Рентген избран почётным членом общества русских врачей в Санкт-Петербурге, награждается множеством медалей и знаками отличия.

Испытания «медными трубами» Рентген выдержал с честью.

Он во все времена отличался независимым поведением, держался всегда очень скромно, но с большим достоинством. Рентген отказался от каких-либо материальных выгод от использования его открытия, заявив: «Мое открытие принадлежит всему человечеству».

В 1920 г. Рентген сдал дела по заведыванию кафедрой, оставив за собой помещение двух лабораторий, в которых работал до конца жизни. Жил он тогда под Мюнхеном, очень скромно, так как правительственная пенсия в связи с инфляцией превратилась в жалкие гроши.

Рентген умер 10 февраля 1923г., прожив 78 лет. Согласно завещанию учёного, тело его кремировали, а прах был перевезен в г. Гиссен (Германия).

Работая с открытыми им лучами, Рентген не знал о вредном их влиянии на организм человека. Но в силу своей аккуратности, всякий раз укрывался ширмой, чем сумел уберечь себя от вредного излучения и дожил до глубокой старости, чего нельзя сказать о его некоторых последователях-рентгенологах.

4 апреля 1936 г. в Гамбурге был открыт памятник рентгенологам, радиологам, погибшим от лучистой энергии. На памятнике значатся имена 150 человек, работавших с рентгеновскими лучами.

Рентген не был лишен и чувства юмора. После своего сообщения об открытии X- лучей Рентген получал много писем различного содержания.

Однажды он получил письмо, автор которого просил выслать ему «несколько рентгеновских лучей» и инструкцию, как ими пользоваться. В прошлом он был ранен револьверной пулей, но для поездки к Рентгену у него, видите ли, не было времени. Рентген ответил так: – «К сожалению, в настоящее время у меня нет X-лучей. К тому же пересылка их — дело очень сложное. Поступим проще: пришлите мне вашу грудную клетку».



Fig. 13.—Cartoon from *Life*, February, 1896. The New Roentgen Photography. "Look Pleasant, Please."

#### Фото.4. Карикатуры в Парижской газете на изобретение рентгеновских лучей.

Во всех европейских столицах – Лондоне, Париже, Берлине, Петербурге и т. д. – читались публичные лекции об открытии Рентгена и демонстрировались опыты.

В Россию рентгеновские лучи «пришли» благодаря физику А. Ф. Иоффе – ученику Рентгена, и уже в 1896 г. в Санкт-Петербурге был сделан первый рентгеновский снимок.

«X-лучевая лихорадка» поразила Россию также молниеносно, как и другие страны. С первых дней января 1896 г. рентгенограммы живых объектов (обычно – лягушки или кисти руки человека) были сделаны во многих лабораториях Москвы, Петербурга, Риги, Харькова, Киева, Казани, Одессы, даже на частных квартирах, после чего продемонстрированы коллегам и восхищенной общественности. В Императорской Военно-медицинской академии, центре российской медицины, в 1896 г. был организован регулярный прием пациентов, в ходе которого проводились рентгенодиагностические снимки. Рентгеноскопия стала пользоваться все большим уважением, так как этот метод позволял ставить более четкие диагнозы, видеть патологические процессы, которые ранее были скрыты от взгляда врача.

Попов Александр Степанович (1850 – 1905 г.г.), русский физик и электротехник, изобретатель «электрической связи без провода»-радиоприёмника, работал преподавателем физики в Санкт-Петербургском военно-морском училище в Кронштадте. Уже в январе создал аппарат для получения рентгеновских лучей, который был испробован для обнаружения дроби в теле раненого. Работы А. С. Попова помогли оснастить рентгеновскими аппаратами корабли русского военного флота в русско - японской войне.

В 1904 г. он был назначен директором Физико-технического института, ныне Физико-технический институт имени А. Ф. Иоффе (г. Санкт-Петербург). Это совпало со студенческими волнениями против царского режима и отказом отчислить студентов, которые участвовали в демонстрациях против царя. После очередного такого «общения» с министром внутренних дел царской России у него развился инсульт, от которого он умер в 1905 году.

29 сентября 1897 г. в г. Иркутск доктор Г. И. Мультик впервые продемонстрировал принцип действия рентгеновского аппарата. Иркутская городская детская (Ивано-Матрёнинская) больница в конце XIX в. имела рентгеновскую установку.

В начале XX века стали появляться мобильные рентгеновские установки, которые использовали, в том числе, для нужд армии и флота. Один из первых аппаратов был установлен на прославленном крейсере «Аврора». В годы Первой мировой войны мобильные рентгеновские установки, созданные во многом по инициативе выдающегося деятеля отечественной медицины Н. А. Вельяминова, стали появляться на фронтах, что значительно облегчило деятельность военно-полевых хирургов.

Морской офицер медик В. С. Кравченко впервые в истории морской медицины использовал рентгеновские лучи для диагностических целей в условиях морского сражения. На борту крейсера «Аврора» после морского сражения в Цусимском проливе (1905 г.) было проведено рентгенологическое исследование 40 раненым матросам, которые были прооперированы в американском госпитале в Маниле, т. к. стационарный рентгеновский американский аппарат в госпитале оказался неисправен. «Самолюбие американцев было сильно задето», вспоминал русский офицер медик Кравченко В. С.

Большой вклад в развитие рентгеновских исследований в нашей стране внёс организованный в 1918 г. впервые в мире в Петербурге Государственный институт рентгенологических и радиологических исследований (ЦНИИРРИ). Одним из организаторов этого института был Абрам Фёдорович Иоффе, который три года работал в Германии под руководством Рентгена. Профессор Неменов Михаил Исаевич возглавлял на протяжении 30 лет ЦНИИРРИ, сыграл большую роль в становлении советской рентгенодиагностики. В 1920 г. в Харькове была основана Всеукраинская рентгеновская академия. В 1924 г. в Москве распахивает двери Центральный институт рентгенологии и радиологии (ныне ФГБУ Российский научный центр Рентгенодиагностики МЗ России).

Один из первых памятников Вильгельму Рентгену был установлен 29 января 1920 г. в Санкт-Петербурге перед зданием Центрального научно-исследовательского рентгено-радиологического института (в настоящее время институт является кафедрой рентгенологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова).

В 1995 г. в Киеве состоялся Украинский конгресс рентгенологов, посвященный 100-летию открытия рентгеновских лучей, на котором мне



Фото 5. Памятник Рентгену в Санкт-Петербурге.  
Фото А. Китаев.

было поручено председательствовать. Немецкие учёные представили доклад, который начинался со снимков кисти руки Анны-Берты, а закончился тем, как через 100 лет с помощью рентгеновских лучей в Германии проводят операции по закрытию открытого артериального протока (неинвазивно).

В настоящее время рентгеновские лучи используются во многих сферах жизни: в ювелирном деле и искусстве для определения подлинности изделий, на таможне, широко применяются в промышленности и науке.

Открытие рентгеновских лучей стало мощным толчком в развитии медицины. Появилось новое направление в науке – рентгенология. В современной медицине в диагностических целях широко используются методы рентгенодиагностики. Сюда входят как традиционные методы исследования (рентгенография, рентгеноскопия, линейная и спиральная томографии и другие), так и современные методы – мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения и методы радионуклидной диагностики.

Сейчас трудно себе представить без применения рентгенодиагностических исследований успехи в кардиохирургии, онкологии, торакальной хирургии, нейрохирургии и других направлениях медицины.

Каким представляется развитие рентгенологии в будущем?

Оно непосредственно связано с общим прогрессом физики, математики, вычислительной техники, информатики. Можно смело прогнозировать в ближайшем будущем широкое внедрение технологий искусственного интеллекта: например, технология голосового ввода для заполнения протоколов, подключение к Единому радиологическому информационному сервису позволит анализировать результаты лучевых исследований: компьютерной томографии, маммографии, рентгенодиагностики и флюорографии – для максимально быстрой постановки предварительного диагноза; для диагностики рака легкого, пневмонии и других легочных патологий, рака молочной железы, а также для выявления COVID-19.

В конце сентября 2016 г. в издании «The New England Journal Of Medicine» появилась публикация, посвященная роли технологий искусственного интеллекта в современной медицине. Приводятся две полярные точки зрения: с одной стороны, компьютеры помогают анализировать огромное количество данных и выбирать наиболее эффективный метод лечения, а с другой — они лишают докторов части работы и теоретически могут заменить их [6].

А пока, по данным Европейского Общества Радиологов (ESR), происходит ежегодное увеличение рентгенологических исследований во всем

мире, только в Крыму ежегодно проводится 1 200 000 рентгенологических исследований.

Особенно велика роль КТ исследований в период Пандемии COVID-19. МСКТ исследования больных позволяет не только диагностировать поражение лёгких и других органов, но главное – определить динамику развития диагностических признаков при различных стадиях процесса, суть которого заключается в подсчете процента вовлечения в патологический процесс каждой из пяти долей легких, а затем и определение суммарного процента поражения лёгких [7; 8; 9].

Метод этот был разработан и предложен в 1972 г. А. Кормаком и Г. Хаунсфилдом (Нобелевская премия, 1979 г.). Компьютерная томография имеет ряд особенностей, которые ставят этот метод на особое место среди рентгенологических методов. Так, лучи, открытые Рентгеном в конце XIX века, стали мощным толчком к успехам в медицине в XX веке, без которых стала немыслима медицина и в XXI веке.

С открытием рентгеновских лучей сбылись мечты героя «Медицинских сказок» Филандера, который восклицал всего за несколько лет до открытия лучей: «Ах, если бы человек стал прозрачным, как хрусталь». «Рентген наглядно показал, что лучи – превосходный инструмент для врачей, мечтающих заглянуть внутрь пациента, не прибегая к скальпелю: удивительная фея Электра дала магическую трубку, которая при помощи своих лучей делает человека прозрачным, как хрусталь. Она не уступила ее лицам, стремившимся к славе и богатству, а добровольно предоставила ее своему слуге, Рентгену, который в счастливую минуту нашел ее на рабочем столе, готовую к применению для пользы человечества».

Поэтому, открытие Вильгельма Рентгена справедливо считают одним из самых великих достижений всех времён в области физики.

Сложно перечислить все заболевания, которые были неизвестны в дорентгенологическую эпоху. Например, некоторые из них: это различные формы туберкулёза лёгких, эндобронхиальный и периферический рак легкого, болезнь Менетрие, фиброзные остеоидистрофии, болезнь Пертеса, болезнь Педжета и многие другие.

Вместе с тем следует отметить, что в настоящее время с монопольным положением рентгенологии покончено. Появились другие методы, близкие по своей природе к рентгенологическому, которые также дают возможность получить изображение различных анатомических образований человека.

К ним относятся радионуклидные, ультразвуковые, магнитно-резонансные исследования, тепловидение и некоторые другие, широко входящие методы в диагностическую практику, хотя характер изображения этих методов несколько отличается от привычного рентгенологического.

Все эти современные методы диагностики преподаются студентам, ординаторам и врачам на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии (заведующий кафедры – профессор Черноротов В. А.) в Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского с применением аппаратов нового поколения: мультиспиральный компьютерный томограф GE Revolution EVO 128 срезовым, рассчитан на формирование изображения высокого качества при низких дозах облучения;

Аппарат ультразвуковой диагностики экспертного класса PhilipsEpiq 7; рентгенодиагностический комплекс Villa; флюорограф для проведения профилактических исследований; мобильный рентгенодиагностический комплекс типа С-дуга установленный в операционных.

Мультиспиральный компьютерный томограф GE Revolution EVO имеет мультимодальную рабочую станцию AW Volume Share 7. Мощное программное обеспечение оптимизировано в расчёте на использование преимуществ современной 64-битной архитектуры и многоядерной обработки информации позволяет проводить анализ изображений с использованием искусственного интеллекта: AutoBone XPress – Программный пакет для анализа изображений, предназначенный для сегментирования костных структур и кальцинатов при КТ ангиографических обследованиях; SmartScore 4.0 – Программный пакет служит для обнаружения кальцинированных бляшек с применением минимальной дозы облучения. Эта функция позволяет более точно оценивать общий риск поражения коронарной артерии и представлять результаты в виде обстоятельных, удобных для понимания отчётов.

Lung VCAR – Программный пакет по своим функциональным возможностям представляет собой следующее поколение программных средств, обеспечивающее гибкость считывания и рабочие характеристики, отличные от любого другого когда-либо применявшегося пакета для КТ анализа состояния легких (CT Lung Analysis). Функция Digital Contrast Agent автоматически визуализирует очаговые изменения, что позволяет врачам подтвердить наличие или отсутствие подозрительных очаговых поражений легких размером от 2 до 12 мм. Кроме этого, использование этой программы позволяет проводить малодозовую КТ легких (0,6 Мзв, в сравнении – флюорограмма легких – 1,2 Мзв) для скрининга периферического рака легких, увеличивая продолжительность жизни у таких пациентов на 88 % [9, 10].

Thoracic VCAR – Программный пакет представляет собой набор инструментов для проведения количественных измерений, которые могут

2020, том 23, № 4

быть использованы при диагностике заболеваний лёгких, таких как ХОБЛ.

СТ Perfusion 4 D Multi-Organs – представляет собой программный пакет для анализа изображений, который позволяет производить оценку динамических данных КТ после инъекции компактного болюса контрастного вещества, формируя информацию об изменениях интенсивности изображений по времени. Это программное обеспечение обеспечивает быструю и надёжную оценку вида и масштаба нарушений перфузии головного мозга, предоставляя качественную и количественную информацию по различным параметрам перфузии, которые могут быть связаны с острым инсультом, ангиогенезом в опухоли мозга или опухолях других локализаций, и проводимым по их поводу лечением (фото 6).



**Фото 6. Мультиспиральный компьютерный томограф GE Revolution EVO.**

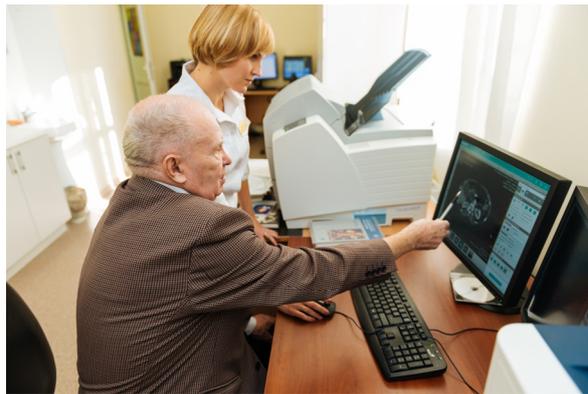
В связи с этим, каким нам представляется настоящее и будущее радиолога-диагноста?

Это высокообразованный врач, знающий все виды получения и расшифровки изображений, но специализирующийся в одном из разделов этой обширной диагностической специальности. Он должен быть способен определить оптимальные методы исследования в каждом конкретном случае. Узкая специализация будет сохраняться, наряду с этим останется потребность в специалистах широкого профиля в крупных лечебных и научных центрах.

Эти специалисты диагносты должны сохранить прекрасные традиции русской клинической медицины, предусматривающей сочувствие к больному человеку, которое определяется одним словом – милосердие.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В предисловии своей книги «Лечение лучами Рентгена» [10] приват-доцент Московского Уни-



**Фото 7. Консультация профессора Крадинова А. И., доцент Мироновой Ю. А.**



**Фото 8. Профессор Черноротов В. А. в Клиническом медицинском многопрофильном центре Святителя Луки на базе отделения лучевой диагностики.**



**Фото 9. Профессор Крадинова Е. А. с врачами на цикле «Ультразвуковая диагностика».**

верситета, доктор медицины Д. Ф. Решетило цитирует выступление профессора Лейдена на первом Конгрессе лучевых диагностов в Берлине (1905г.): «Первое впечатление от таинственной, еще неведомой силы вновь открытых лучей - «проходить насквозь плотные тела и давать возможность видеть лежащие внутри живого, человеческого тела органы», - было, как помните, подавляюще и граничило с чудом. Уже в то время, страждущее человечество

стало возлагать на X-лучи великие надежды и ожидало для себя таких же великих результатов. Спрашивается, - что же лучи Рентгена – оправдали все эти ожидания и надежды?

Больное человечество часто уже разочаровывалось в своих ожиданиях от многих, бывших раньше, «великих» открытий. То ли случилось с лучами Рентгена? Нет! Лучи Рентгена не только оправдали, но далеко превзошли все возлагавшиеся на них надежды.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Assmus Alexi. The Early History of X Rays. *Beam Line*. 1995;25(2):10–24. - Available on the web at <http://www.slacStanford.Edu/pubs/beamline/25/2/25-2-assmus.Pdf>.
2. Arati S Panchbhai. Wilhelm Conrad Röntgen and the discovery of X-rays: Revisited after centennial. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*. 2015; 27(1): 90-95. doi: 10.4103/0972-1363.167119.
3. Mark Nicholls Wilhelm. C. Röntgen discoverer of X-rays. *Eur Heart J*. 2019. 21;40(20):1584-1586. doi:10.1093/eurheartj/ehz278.
4. Gerald Weissmann. X-ray Politics: Lenard vs. Röntgen and Einstein. *The FASEB Journal*. 2010;24(6):1631-1634. doi: 10.1096/fj.10-0601ufm.
5. Wilhelm Conrad Röntgen. *The Nobel Prize in Physics 1901 // Nobel Lectures, Physics 1901–1921*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967. Доступно по: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-bio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-bio.html). Accessed April. 2010
6. David I. Rosenthal, Abraham Verghese. *Meaning and the Nature of Physicians' Work*. *N Engl J Med*. 2016;375:1813-1815.
7. Coronavirus(COVID-19). <https://www.massgeneral.org/news/coronavirus//Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-19> <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>.
8. Петровичев В.С., Мелехов А.В., Сайфуллин М.А. и др. Компьютерная томография при коронавирусной инфекции: дифференциальный диагноз на клинических примерах. *Архив внутренней медицины*. 2020; 10(5): 357-371. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-357-371.
9. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. Лучевая диагностика и терапия. 2020;11(1):18-25. doi:10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25.
10. Claudia I Henschke, David F. Yankelevitz, Daniel M. Libby, Mark W. Pasmantier, James P. Smith, Olli S. Miettinen International Early Lung Cancer Action Program Investigators; Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1763-71.

11. Решетилло Д. Ф. Лечение лучами Рентгена с предварительным изложением рентгенологии и рентгенодиагностики: руководство для врачей и студентов. Москва : типо-лит. т-ва И.Н. Кушнерев и К<sup>о</sup>, 1906.

#### REFERENCES

1. Assmus Alexi. The Early History of X Rays. *Beam Line*. 1995;25(2):10–24. - Available on the web at <http://www.slacStanford.Edu/pubs/beamline/25/2/25-2-assmus.Pdf>.
2. Arati S Panchbhai. Wilhelm Conrad Röntgen and the discovery of X-rays: Revisited after centennial. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*. 2015; 27(1): 90-95. doi: 10.4103/0972-1363.167119.
3. Mark Nicholls Wilhelm. C. Röntgen discoverer of X-rays. *Eur Heart J*. 2019. 21;40(20):1584-1586. doi:10.1093/eurheartj/ehz278.
4. Gerald Weissmann. X-ray Politics: Lenard vs. Röntgen and Einstein. *The FASEB Journal*. 2010;24(6):1631-1634. doi: 10.1096/fj.10-0601ufm.
5. Wilhelm Conrad Röntgen. *The Nobel Prize in Physics 1901 // Nobel Lectures, Physics 1901–1921*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967. Доступно по: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-bio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-bio.html). Accessed April. 2010.
6. David I. Rosenthal, Abraham Verghese. *Meaning and the Nature of Physicians' Work*. *N Engl J Med*. 2016; 375:1813-1815.
7. Coronavirus(COVID-19). <https://www.massgeneral.org/news/coronavirus//Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-19> <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>.
8. Petrovichev V. S., Melekhov A.V., Sayfullin M. A., etc. Computed tomography for coronavirus infection: differential diagnosis on clinical examples. *Archive of Internal Medicine*. 2020; 10(5): 357-371. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-357-371. (In Russ).
9. Speranskaya A.A. Radiological signs of a new coronavirus infection COVID-19. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020;11(1):18- 25. [In Russian]. doi:10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25. (In Russ).
10. Claudia I Henschke, David F. Yankelevitz, Daniel M. Libby, Mark W. Pasmantier, James P. Smith, Olli S. Miettinen International Early Lung Cancer Action Program Investigators; Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1763-71.
11. Reshetillo D. F. Treatment with X-ray rays with a preliminary presentation of radiology and X-ray diagnostics : A guide for doctors and students. Moscow: tipo-lit. t-va I. N. Kushnerev and Co., 1906. (In Russ).

## ПЛАТНЫЕ И БЕСПЛАТНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ: ИСТОРИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ РАЗВИТИЯ

Сухарева И. А., Певзнер Д. А.

*Кафедра общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.*

**Для корреспонденции:** Сухарева Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», e-mail: [sukhareva\\_irina@mail.ru](mailto:sukhareva_irina@mail.ru)

**For correspondence:** Sukhareva Irina Aleksandrovna, PhD, associate professor of department of Public Health and Healthcare of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: [sukhareva\\_irina@mail.ru](mailto:sukhareva_irina@mail.ru)

### Information about authors:

Sukhareva I. A., <http://orcid.org/0000-0002-4266-3297>

Pevzner D. A., <https://orcid.org/0000-0002-4452-1911>

### РЕЗЮМЕ

Одним из наиболее актуальных вопросов всегда был вопрос о стоимости медицинской помощи. В статье показано, что различные периоды истории характеризовались различной стоимостью медицинской помощи. История древнего мира и средних веков характеризовалась как бесплатной медициной, так и платной в виде продуктов или материальных ценностей. Отражены вехи организации системы здравоохранения России и формирование стоимости медицинских услуг. Отмечено что, потребность всех социальных слоев и правителей в медицинских услугах еще с древних времен превратила медицинскую услугу в важный компонент в жизни общества. Поэтому медицина неизбежно взаимодействовала с различными социальными сферами. На протяжении истории эта связь зависела от многих факторов. Многие пациенты считают, что медицинская помощь должна быть бесплатной, некоторые утверждают, что бесплатная помощь неэффективна, и именно поэтому необходимо внедрять платную медицину. Выявлено, что пока баланс между платной и бесплатной медициной в мире не достигнут.

**Ключевые слова:** медицинская услуга, история, история медицины, бесплатная медицинская помощь, платная медицинская помощь.

## PAID AND FREE MEDICAL SERVICES: HISTORICAL PARALLELS OF DEVELOPMENT

Sukhareva I. A., Pevzner D. A.

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

One of the most pressing issues has always been the question of the cost of medical care. The article shows that different periods of history were characterized by different costs of medical care. The history of the ancient world and the Middle Ages was characterized by both free medicine and paid in the form of products or material values. It was shown how Russian healthcare system and the formation of the cost of medical services are reflected in different periods of history. It has been noted that the need of all social strata and rulers for medical services since ancient times has turned medical service into an important component of society's life. Therefore, medicine inevitably interacted with various social spheres. Throughout history, this relationship has depended on many factors. Many patients believe that medical care should be free, some argue that free care is ineffective, and that is why it is necessary to introduce paid medicine. It has been revealed that so far the balance between paid and free medicine in the world has not been reached.

**Key words:** medical care, history, history of medicine, free medical care, paid medical care.

Медицина неизбежно взаимодействует с различными социальными сферами. Одной из важнейших отраслей, взаимодействующих с медициной, является экономическая отрасль [1]. На протяжении истории эта связь зависела от многих факторов. Многие считают, что медицинская помощь должна быть бесплатной, некоторые утверждают, что бесплатная помощь неэффективна, и именно поэтому необходимо внедрять платную медицину [1]. Именно поэтому одним из наиболее актуальных вопросов всегда был вопрос о стоимости медицинской помощи.

Потребность всех социальных слоев и правителей в медицинских услугах еще с древних времен превратила медицину в жизненно важную составляющую для правящих органов, и по этой причине определенные своды законов были кодифицированы для защиты прав пациентов и врачей. Одним из первых таких законов стал свод законов царя Хаммурапи [2]. В этом своде правил уже можно обнаружить свидетельства о правовом регулировании вопросов, связанных со здоровьем, как простых людей, так и правящих слоев населения. В состав закона входят 9 пунктов о регламентации врачеб-

ной деятельности, включая наказание за врачебные ошибки и причиненный людям вред [2].

В Древнем Египте медицина очень тесно была связана с религией. Все, кто нуждался в медицинской помощи, сначала обращались в храм, который от себя, в дальнейшем, делегировал врача. Помощь осуществлялась на безвозмездной основе. Врачи жили доходами от храма и от жертвоприношений тому храму, который направил этого врача [3]. По сравнению с Египтом, в Месопотамии врачей было немного, они были не так популярны. Профессиональный уровень врачей был достаточно низким. Это привело к тому, что к хирургам обращались только в чрезвычайно экстренных случаях [4].

Большинство достижений древнекитайской медицины было доступно лишь для высших слоев общества. Однако свою зарплату врачи получали только в том случае, если все его пациенты были здоровы. Неправильно поставленный диагноз, и как следствие, неправильное лечение значительно снижало заработную плату врача, а иногда, в случае лечения правящих слоев населения, могло стоить доктору жизни [5].

В доэллинистический период понятие медицины не было четко определено. Обычно болезнь считалась божественным наказанием, и ее лечение передавалось священникам, которые просили исцеления у божеств. Единственной практикой, которую можно было сравнить с медицинской помощью, была странствующая медицина, основанная на египетской терапевтической традиции. Она была основана только на практическом опыте и выполнялась людьми, которые знали ряд лекарств, но без каких-либо теоретических оснований о возможных механизмах действия [7].

Медицина в Древней Греции в эллинистический период имела несколько направлений. Первое направление напрямую связано с религией. Такое лечение проводилось в храме и, если оно заканчивалось успешно, то долгом пациента было выразить свою благодарность принесением дара. Этот дар обычно представлял собой ту часть тела, которая была вылечена, из серебра, золота или другого материала, в зависимости от финансового состояния пациента.

Вторым направлением были лечебницы, в которых работали врачи и получали жалование от их общин. В общинах был так называемый медицинский налог, часть которого использовалась как зарплата для врача, а часть тратилась на тот материал и оборудование, которые были ему необходимы. Чаще всего это жалование было представлено натуральными продуктами. Однако есть упоминания о том, что врачи, занимающиеся лечением высокопоставленных лиц, в частности представителей армии, получали достаточно крупные денежные выплаты. Но все же Гиппократ в своих трудах го-

ворил о том, что врач не должен начинать лечение с мысли о своем вознаграждении, так как намного важнее благодарная память о враче [8].

Медицина Древнего Рима базировалась на традициях Древней Греции. В период Республики появляются врачи-профессионалы, в основном, из Греции. Они указом Юлия Цезаря получили возможность заниматься своей профессией совершенно свободно, и были освобождены от уплаты налогов. Такие привилегии способствовали избытку врачей, что привело к появлению узких специалистов. Врачи в Древнем Риме получали строго фиксируемое жалование, однако имели право заниматься частной практикой. Самое высокое положение в обществе имели военные врачи, которые получали большое жалование от государства.

В IV веке, когда христианство стало государственной религией римлян, медицина стала развиваться в другом направлении. Епископы обязаны были курировать оказание медицинской помощи малоимущим людям [9]. Известно, что именно при монастырях и крупных храмах начиналось строительство ксенонов, где оказывалась именно такая помощь. Причем, нахождение там было бесплатным. Так же в каждом городе империи строятся лечебные учреждения, содержащиеся за счет императорской казны [10]. Отдельной группой врачей были врачи гладиаторов. Это были врачи-рабы и врачи-отпущенники. Они были обязаны лечить своего хозяина и его окружение, однако они имели право заниматься частной практикой, отдавая при этом часть своего заработка рабовладельцу (рис.1). Юридически они оставались зависимыми, однако часто такие врачи становились очень состоятельными и могли выкупить себя из рабства [11].

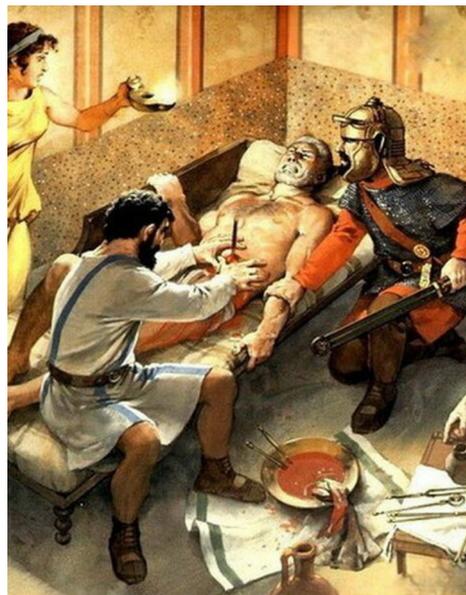


Рис 1. Римский врач с помощником.  
Современная иллюстрация

Начиная с 4 века, в Константинополе строится некоторое количество уже специализированных крупных больниц. Это и родильные дома, и психиатрические отделения, и дома для душевнобольных. Во всех этих учреждениях помощь мог получить человек любого происхождения, социального статуса и национальности. Медицинская помощь в зависимости от вида оказывалась либо бесплатно, либо за небольшую плату, то есть постепенно медицина становилась общедоступной для всех слоев населения [12]. Но в результате потери поддержки со стороны церкви произошло резкое уменьшение больниц, они становятся платными. Бесплатная помощь была доступна лишь богатым слоям населения. Историки уточняют, что врачи в больнице, построенной в 1136 году при монастыре Пантократора, получали заработную плату продуктами и деньгами. Врачи жили в самом монастыре, работали в две смены как государственные работники, а частную практику они могли вести при условии наличия у них специального документа от императора, разрешавшего вести им такую деятельность [12].

В 12 веке в Византии были распространены благотворительные больницы, в которых помощь оказывалась бесплатно. Услугами таких учреждений пользовались не только малоимущие люди, но и средний класс, и даже аристократы. Все это говорит о высоком уровне лечения в данных медицинских учреждениях [13].

Медицина в арабских халифатах, по мнению многих ученых, базировалась на медицине Древней Греции. Однако медицинская система арабских халифатов и Средней Азии скорее распространила и усовершенствовала греческую медицину. Она приблизила ее к естественным наукам, способствовала тому, что постепенно началась разработка теоретической и практической медицины. Учреждение больниц в арабских халифатах изначально было светским и благотворительным делом, ответом на рост эпидемий. Испытав влияние иранских и византийских традиций, больницы создавались на средства халифов и богатых жителей халифатов. Они были бесплатными и предназначались, в основном, для бедных. Но один из самых выдающихся врачей того времени Авиценна говорил: «Врач должен быть одет в богатые одежды, носить на руке дорогой перстень, иметь лучшего коня, чтобы думы о хлебе насущном не отвлекали врача от забот о пациенте» [14].

Корейская традиционная медицина сначала была подвержена влиянию Китая и рассматривалась исключительно как ответвление Китайской медицины. Однако со временем она стала самостоятельной системой, имеющей свои уникальные черты. Так, с середины 10 века с начала периода Корё древнекорейская медицина становилась все более доступной для всех сословий. Это проявля-

лось открытием учреждений для простого населения. Основным направлением корейской медицины стало развитие отечественной фармакологии, что способствовало осуществлению медицинской практики без дорогостоящих лекарств. Это значительно снизило цену на оказание медицинской помощи с началом нового периода в 15 веке [6].

В развитии медицины в России в Средневековье различают несколько периодов. Первым периодом являлся период прославянской медицины, датируемый VI веком до н.э. — IX век н.э. [15]. На этом этапе влияние на медицину оказывали труды Галена, Гиппократ, Аристотеля. Медицина была в то время бесплатной. Следующим этапом была медицина периода Древнерусского государства (IX — XIII век). На этом этапе были 2 направления медицины: монастырские врачи монахи, которые оказывали помощь в монастырях, и городские врачи - лечцы, которые лечили больных в их домах. И лечцы, и монахи лечили людей бесплатно [15]. Например, о таких врачах говорится в летописи XI века.

В Древнерусском государстве оказывалась хирургическая помощь. Об этом свидетельствует «Правда Русская». Это свод законов, относящийся к XI веку [15]. Водной из его глав говорилось: «Кого поранит мечом, но не смертельно, с такового взыскать в казну пени три гривны, а уязвленному, на излечение раны-гривну». Эта гривна должна была быть заплачена врачу в качестве платы за операцию. Известно, что уже при князе Ярославе Владимировиче на Руси существовали свободные врачи и свободная врачебная практика, то есть светская медицина, которая, в отличие от бесплатной церковной, являлась платной.

На следующих этапах развития медицины в России (медицина периода возрождения русской государственности и культуры (XIV — XVI век) и медицина позднего средневековья России (XVI — XVII века) начинали появляться иностранные медики. Они служили при дворе великих князей. Так, одним из первопроходцев по внедрению западной медицины стал Иван III. Он был открыт к таким инновациям, однако в социальном положении даже иностранных врачей мало что изменилось. Они ничем не отличались от других подданных князя [16]. Также Иван III отдал приказ о казни своего придворного врача из-за неудачного лечения.

Если сравнивать отношение к врачам в Европе и в России в этот период, можно с уверенностью говорить, что социальный статус врачей в Европе был намного выше. В письме английского короля Генриха VI своему врачу Гилберту Каймеру, король писал: «Приветствуем вас с доверием и любовью и так как вы знаете, что мы заняты и мучимы болезнью, которая должна быть. Нам нужна помощь, внимание и труды такого знатока... в искусстве медицины, как вы, и в числе всего прочего на вас

особенно направлена наша любовь и желание...» [16]. Врач короля Генриха пользовался большим уважением у своего пациента. В дальнейшем медицина и здравоохранение в Англии развивались по-другому, чем в России. Английское здравоохранение с самого начала зарождалось в виде смешанной системы, которая состоит и из элементов государственной, и из элементов частной медицины.

Медицинское искусство не было надежным знанием в глазах русского человека. При дворе князя Василия III были 2 врача: Николай и Феофил. Только лишь через 2 недели после начала заболевания, князь вызвал к себе своих придворных врачей. До этого он лечился самостоятельно различными средствами. Однако заболевание было крайне запущено, и князя спасти не удалось. Этот исторический факт отражает недоверчивое отношение к медицине и, в частности, к врачам [16].

Тем не менее, в литературе, посвященной истории врачевания на Руси, роль врачей в Московском государстве XVI–XVII вв. оценивается очень высоко, более того, утверждается, что врачей было много, и они были узконаправленными специалистами. Правление Петра I стало новой эпохой для развития России. Этап реформ Петра «явился закономерным результатом всего развития русской культуры, начавшей переходить от средневекового типа к типу нового времени». Историки утверждают, что Петр I стремился максимально расширить свое влияние на все сферы жизни общества. Это коснулось и сферы здравоохранения. Было издано много законов, касающихся разных сфер медицины и здравоохранения. Это и повышение уровня лечения заболевших; предупреждение распространения инфекционных заболеваний и, как следствие, уменьшение числа эпидемий; развитие и открытие аптек, сохранение здоровья военнослужащих, под-

готовка отечественных медицинских работников, организация стационарной помощи больным [17].

Одной из главных проблем с самого начала своего правления Петр I ставил определение на законодательном уровне ответственности и наказания за некачественное лечение больных [18]. В 1686 году вышел указ о том, что «причиняющие смерть больному» лекари предупреждались о возможной смертной казни, как наказание. Однако наиболее часто в таких ситуациях применялась ссылка. В этот период одним из самых обеспеченных групп населения были военные врачи [18]. Они получали зарплату из государственной казны. Также Петр I привлекал к оказанию медицинской помощи иностранных специалистов, которые получали выплаты также из государственной казны.

До 1864 г. медицинская помощь сельскому населению России практически не оказывалась. Больницы были, в основном, в губернских и уездных городах. Уровень медицинской помощи в этих больницах был чрезвычайно низким. Однако в 1864 г. в Российской империи Петром Столыпиным началось проведение земской реформы. Она заключалась во введении новых органов самоуправления в сельской местности – земств. Земства существовали до 1917 года [19]. Ведущая роль в земствах принадлежала местному дворянству. С этого момента основным действующим лицом в медицине стал земский доктор. Основными характеристиками земской медицины являлись: бесплатное оказание помощи, общественный характер, коллегиальность управления, рациональность медицинской помощи и ее доступность для населения. Земские врачи самостоятельно отстаивали бесплатную помощь крестьянам, так как установление минимальной цены для этого слоя населения снижало обращаемость, а, соответственно, это повышало риск воз-



Рис.2. Творожников И.И. «Бездорожье в Тверской губернии. Земский врач»

никновения и дальнейшего распространения заболеваний. Основой организации всей врачебной помощи в земстве являлась участковая медицина. Уезды подразделялись на врачебные участки. Радиус участка, который обслуживал земский врач, составлял от 10 до 40 верст. В каждом из них устраивалась небольшая больница примерно на 15–30 коек [19]. В результате проведения земской реформы увеличилось число врачей и больниц в сельской местности (рис.2), появление специализированной узконаправленной (акушерской, хирургической, психиатрической) помощи, уменьшилось количество эпидемий [20].

С середины 1870-х годов земства переходят на стационарную систему оказания медицинской помощи сельскому населению: врач был заведующим участковой больницей и вел амбулаторный прием. Только в экстренных случаях к тяжелым больным он выезжал из больницы [19]. Бесплатность медицинской помощи земскими врачами считалась одним из главных условий ее доступности. На съездах земских врачей, всегда говорилось о том, что общедоступность медицинской помощи несовместима с оплатой этой помощи. Оплата за лечение считалась как «налог на несчастье», который не может быть оплачен при заболевании крестьянина [21]. Скромность являлась главной характеристикой и лучшим украшением врача того времени. Образ врача представлял собой личность, которая даже не задумывается о личном обогащении на болезни другого человека. Самыми главными качествами такого врача являлась гуманность и совершенное знание медицины.

Существует огромное количество примеров и из истории, и из культуры, о том, как осуществлялась медицинская помощь раньше. Безусловно, дополнительная плата на протяжении большого количества времени считалась негативным явлением. Так, например, показательна в этом отношении история врача Захарьина, который отказался оказать помощь своему коллеге бесплатно [1]. Однако есть и много положительных примеров, когда доктор абсолютно бескорыстно помогает своим пациентам. Например, в рассказе А.И. Куприна «Чудесный доктор» врач бесплатно оказывает помощь всем нуждающимся в этом людям. Прототипом доктора в этом рассказе был Николай Пирогов [1].

В Советском Союзе государственная система здравоохранения окончательно сложилась уже в начале 1950 х годов. Она была основана на доступности медицинских услуг для всех слоев населения. Однако скудность финансирования не позволяла реализовать этот принцип в полном объеме. Поэтому, как и в первое десятилетие советской власти, преимущественно развивался производственный принцип медицинского обслуживания [22]. В XXI веке в России сложилась страховая система здравоохранения с государственным регулированием [23]. Однако частная

медицина также актуальна и очень распространена. При этом по некоторым направлениям медицинской помощи представители страховой и частной медицины работают совместно, оплачивая определенную процедуру в частном учреждении по системе ОМС (Государственно - частное партнерство). Дальнейшее развитие системы ОМС должно основываться на обеспечении устойчивого финансирования медицины, так как общество должно иметь возможность по мере необходимости получать гарантированную медицинскую помощь [24].

Исторически сложилось, что с самых ранних периодов истории человечества остро стоял вопрос о стоимости медицинской помощи. Всегда были те, кто оказывал помощь бесплатно, и те, кто брал за это различную плату. Медицина делала огромные успехи, спасала людей от тяжелых болезней. Но, к сожалению, невозможно помочь всем нуждающимся в этом. Платной медициной всегда пользовались более состоятельная часть населения.

Лев Николаевич Толстой утверждал, что такая медицина не имеет смысла, ведь это аморально богатеть на чужих страданиях. Однако многие люди намеренно пользуются платными услугами, так как существует мнение о том, что за медицинские услуги необходимо платить, а бесплатная помощь является неэффективной. Философ М. Монтень утверждал «Всякий путь, ведущий к здоровью, я не решился бы назвать ни чересчур трудным, ни слишком дорогостоящим» [25].

Платная и бесплатная медицина должны отличаться только уровнем комфортности, но не качеством медицинской помощи [1]. В современном мире каждая страна имеет свою систему финансирования здравоохранения, включающую в себя частную, страховую, государственную или их различные сочетания. Однако пока, баланс между платной и бесплатной медициной не достигнут.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Медведева Л. М. Медицина и культура. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ;2014:71-79.
2. Сисакьян, А. К. К истории юридической ответственности врачей. Правопорядок: история, теория, практика.2015;2(5):108-111.
3. NunnJ.F. Ancient Egyptian Medicine. Oklahoma: University of Oklahoma Press; 2000.
4. Литовка И. И. Медицина Древнего Египта и Месопотамии: опыт сравнения. Философия науки. 2010;1(44):134-147.
5. Wang Z., Chen P., Xie P. History and Development of Traditional Chinese Medicine. Ohmsha: IOS Press; 1999.

6. Ермолаева Е. М., Филимонова Е. С. История развития корейской традиционной медицины. *Universum: Общественные науки.* 2017;4(34).
7. Santacroce L., Bottalico L., Charitos I.A. Greek Medicine Practice at Ancient Rome: The Physician Molecularist Asclepiades. 2017;4(4):92. doi: 10.3390/medicines4040092.
8. Bottalico L., Charitos I.A, Kolveris N, D'Agostino D., Topi S., Ballini A., Santacroce L. Philosophy and Hippocratic Ethic in Ancient Greek Society: Evolution of Hospital - Sanctuaries. *Open Access Maced Medical Science.* 2019;7(19):3353-57. doi: 10.3889/oamjms.2019.474.
9. Джарман О. А., Микиртичан Г. Л. Статус врача в римском античном обществе. *Медицина и организация здравоохранения.* 2018; 3(2):44-55.
10. Cruse A. Roman medicine. Michigan: Tempus; 2004.
11. Сорокина Т. С. Гладиаторы Древнего Рима: социальное положение и медицинская помощь. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2014;(1):53-55.
12. Иванов И. А. Благотворительность и Медицина в Византии. *Общество. Среда. Развитие (Terra Humana).* 2010;(3):186-189.
13. Pioreschi P. A History of Medicine: Byzantine and Islamic medicine. Omaha: Horatius Press; 1996.
14. Moosavi J. The place of Avicenna in the history of medicine. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2009;1(1):3-8.
15. Мирский М. Б., История медицины и хирургии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
16. Медведь А. Н. Врачевание в Древней и средневековой Руси и его изучение в современной историографии. *Вестник РГГУ. Серия: Литературоведение. Языкознание. Культурология.* 2013;10(111):167-183.
17. Зотова Е. В. Реформы Петра I в области медицины и фармации. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2014;4(11):1145.
18. Исхаков Э. Р., Аксенов, С. Г. Государственно-правовое регулирование здравоохранения в период правления Петра I. *Юридическая наука и правоохранительная практика.* 2012;4 (22): 4-10.
19. Сорокина Т. С. Земская медицина приоритет России. *Земский врач.* 2010;(1): 7-10.
20. Смирнова Е. М. Земская медицина глазами российских историков. *Взаимодействие науки и общества: проблемы и перспективы.* 2017;1(1):50-61.
21. Егорышева И. В. Проблема доступной медицинской помощи в дореволюционной России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2013; (1):55-58.
22. Гуменюк А. А. Развитие здравоохранения в СССР во второй половине 1950-х - первой половине 1980-х гг. (по материалам нижнего Поволжья). *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия История. Международные отношения.* 2015; 15(4):108-116. doi:10.18500/1819-4907-2015-15-4-108-116
23. Пресняков К. А. Опыт СССР и проблемы современного российского медицинского страхования Взгляд через столетие: революционная трансформация 1917 года (общество, политическая коммуникация, философия, культура). 2017;10(1):315-321. doi:10.24045/conf.2017.1.30
24. Козыренко Е.И., Авдеева Л. О. Современное состояние финансирования здравоохранения в России. *Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Экономика.* 2019;(1):153-164. doi: 10.24143/2073-5537-2019-1-153-164
25. Монтень М. *Опыты.* М.: Терра; 1991.

## REFERENCES

1. Medvedeva L. M. *Meditsina I kultura.* Volgograd: Izd-vo VolgGMU; 2014:71-79. (In Russ).
2. Sisakyan, A. K. *K istorii juridicheskoy otvetstvennosti vrachey. Pravoporyadok: istoriya, teoriya, praktika.* 2015; 2(5):108-111. (In Russ).
3. Nunn J.F. *Ancient Egyptian Medicine.* Oklahoma: University of Oklahoma Press; 2000.
4. Litovka I. I. *Meditsina Drevnego Egipta I Mesopotamii: opyitsravneniya. Filosofiyanauki.* 2010;1(44):134-147. (In Russ).
5. Wang Z., Chen P., Xie P. *History and Development of Traditional Chinese Medicine.* Ohmsha: IOS Press; 1999.
6. Ermolaeva E. M., Filimonova E. S. *Istoriya razvitiya koreyskoy traditsionnoy meditsinyi.* *Universum: Obschestvennyie nauki.* 2017;4(34). (In Russ).
7. Santacroce L, Bottalico L, Charitos I.A. Greek Medicine Practice at Ancient Rome: The Physician Molecularist Asclepiades. 2017;4(4):92. doi: 10.3390/medicines4040092.
8. Bottalico L, Charitos I.A, Kolveris N, D'Agostino D, Topi S, Ballini A, Santacroce L. Philosophy and Hippocratic Ethic in Ancient Greek Society: Evolution of Hospital - Sanctuaries. *Open Access Maced Medical Science.* 2019;7(19):3353-3357. doi: 10.3889/oamjms.2019.474.
9. Dzhharman O. A., Mikirtichan G. L. Status vracha v rimskom antichnom obschestve. *Meditsina i organizatsiya zdavoohraneniya.* 2018;3(2):44-55. (In Russ).
10. Cruse A. Roman medicine. Michigan: Tempus; 2004.
11. Sorokina T. S. *Gladiatoryi Drevnego Rima: sotsialnoe polozhenie, meditsinskaya pomosch. Problemy sotsialnoy gigenyi, zdavoohraneniya i istorii meditsinyi.* 2014; (1):53-55. (In Russ).
12. Ivanov I. A. *Blagotvoritelnosti Meditsina v Vizantii. Obschestvo. Sreda. Razvitie (Terra Humana).* 2010;(3):186-189. (In Russ).

13. Pioreschi P. A History of Medicine: Byzantine and Islamic medicine. Omaha: Horatius Press; 1996.
14. Moosavi J. The place of Avicenna in the history of medicine. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2009; 1(1):3-8.
15. Mirskiy M. B., *Istoriya meditsiny i hirurgii.* M.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ)
16. Medved A .N. Vrachevanie v Drevney I srednevekovoy Rusii ego izuchenie v sovremennoy istoriografii. *Vestnik RGGU. Seriya: Literaturovedenie. Yazykoznanie. Kulturologiya.* 2013;10(111):167-183. (In Russ).
17. Zotova E. V. Reformyi Petra I v oblastimeditsiny I farmatsii. *Byulleten meditsinskih internet-konferentsiy.* 2014; 4(11):1145. (In Russ).
18. Ishakov E. R., Aksenov, S. G. Gosudarstvenno-pravovoe regulirovanie zdravooohraneniya v period pravleniya Petra I. *Yuridicheskay anauka I pravooohranitel'naya praktika.* 2012;4(22):4-10. (In Russ).
19. Sorokina T. S. Zemskaya meditsina prioritet Rossii. *Zemskiy vrach.*2010;(1):7-10.
20. Smirnova E. M. Zemskaya meditsina glazami rossiyskih istorikov. *Vzaimodeystvie nauki i obschestva: problemyi perspektivy.*2017;1(1):50-61. (In Russ)
21. Egorysheva, I. V. Problema dostupnoy meditsinskoy pomoschi v dorevolyutsionnoy Rossii. *Problemy sotsialnoy gigenyi, zdravooohraneniya i istorii meditsiny.* 2013; (1):55-58. (In Russ).
22. Gumenyuk A. A. Razvitie zdravooohraneniya v SSSR vovtoroy polovine 1950-h – pervoy polovine 1980-h gg. (po materialam nizhnego Povolzhya). *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya Istoriya. Mezhdunarodnyie otnosheniya.*2015; 15(4):108-116. doi:10.18500/1819-4907-2015-15-4-108-116 (In Russ).
23. Presnyakov K.A. Opyit SSSR I problemyi sovremennogo rossiyskogo meditsinskogo strahovaniya. *Vzglyad cherez stoletie: revolyutsionnaya transformatsiya 1917 goda (obschestvo, politicheskaya kommunikatsiya, filosofiya, kultura).* 2017;10(1):315-321. doi: 10.24045/conf.2017.1.30. (In Russ).
24. Kozyrenko E.I., Avdeeva L.O. Sovremennoe sostoyanie finansirovaniya zdravooohraneniya v Rossii. *Vestnik Astrahanskogo gosudarstvennogo tehnikeskogo universiteta. Seriya: Ekonomika.* 2019;(1):153-164. doi:10.24143/2073-5537-2019-1-153-164. (In Russ).
25. Monten M. *Opyityi.* M.: Terra; 1991. (In Russ).

## ОКАЗАНИЕ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТАНОВКЕ СЕРДЦА: О СОВРЕМЕННОМ СОСТОЯНИИ ПРОБЛЕМЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Биркун А. А.**

*Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Биркун Алексей Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: [birkunalexei@gmail.com](mailto:birkunalexei@gmail.com)

**For correspondence:** Birkun Aleksei Alekseevich, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of General Surgery, Anaesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: [birkunalexei@gmail.com](mailto:birkunalexei@gmail.com)

### Information about author:

**Birkun A. A.**, <https://orcid.org/0000-0002-2789-9760>

### РЕЗЮМЕ

Согласно международным данным, внегоспитальная остановка сердца (ВГОС) составляет серьезную проблему общемирового масштаба, которая требует постоянного и повышенного внимания со стороны органов здравоохранения. При том, что в целом в России эта проблема остается малоизученной, отдельные отечественные научные работы свидетельствуют о высокой инцидентности ВГОС и низкой вероятности выживания при этом состоянии. Для обоснованного выбора путей снижения летальности при ВГОС требуется ясное представление о текущей эпидемиологической ситуации и особенностях функционирования существующей системы догоспитальной помощи. В данной статье представлен обобщенный анализ научного опыта, характеризующего проблему ВГОС в России. В частности, рассмотрены эпидемиологические особенности ВГОС в общей популяции и показатели действенности оказания догоспитальной помощи при ВГОС, обсуждаются недостатки организации оказания первой помощи и скорой медицинской помощи при этом состоянии, раскрыты ключевые факторы, обуславливающие высокую летальность при ВГОС. Результаты анализа могут быть использованы органами здравоохранения при планировании организационных мер, направленных на повышение эффективности оказания помощи при ВГОС в Российской Федерации и снижение смертности населения страны.

**Ключевые слова:** смерть, остановка кровообращения, сердечно-легочная реанимация, дефибрилляция, первая помощь, скорая медицинская помощь, неотложная помощь.

## ON THE PRESENT STATE OF THE PROBLEM OF PREHOSPITAL CARE IN CARDIAC ARREST IN THE RUSSIAN FEDERATION

**Birkun A. A.**

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

According to the international data, out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) constitutes a serious global-scale problem that demands continuous and heightened attention of the public health authorities. While this problem generally remains underinvestigated in Russia, some domestic studies suggest a high OHCA incidence and a low probability of survival of OHCA victims. In order to reasonably choose strategies to decrease mortality in OHCA, a clear understanding of the present epidemiological situation and the specifics of performance of the existing prehospital care system is required. This article presents a generalised analysis of the scientific evidence on the problem of OHCA in Russia. In particular, the paper discusses epidemiological features of OHCA in the general population, characteristics of efficiency of prehospital care in OHCA, defects in organisation of first aid and emergency medical care provision in cardiac arrest, and reveals key factors which are responsible for the high mortality in OHCA. Results of the analysis may be utilised by healthcare authorities when planning organisational measures aimed at increasing efficiency of the prehospital care in OHCA and decreasing mortality of the population in the Russian Federation.

**Key words:** death, circulatory arrest, cardiopulmonary resuscitation, defibrillation, first aid, emergency medical services, emergency care.

Внегоспитальная остановка сердца (ВГОС) представляет собой возникающее во внебольничных условиях полное прекращение механической активности сердца и, как следствие, системного кровообращения [1]. В связи с высокой частотой встречаемости этого состояния и низкой выживаемостью пострадавших, ВГОС в настоящее время расценивается как серьез-

ная угроза общественному здоровью. Средний глобальный показатель инцидентности случаев ВГОС, сопровождавшихся вызовом скорой медицинской помощи (СМП), составляет 84 на 100 тыс. населения в год, а уровень летальности достигает 93% [2].

Вероятность выживания пострадавших с ВГОС в значительной мере зависит от быстроты

оказания помощи. Вследствие прогрессирующей гипоксии каждая минута отсрочки сердечно-лёгочной реанимации (СЛР) сокращает шансы на благоприятный исход примерно на 10% [3]. Так как немедленное прибытие бригады СМП к пострадавшему в большинстве случаев невозможно, ключевой фигурой в оказании помощи является непосредственный свидетель остановки сердца [4]. В случаях, когда очевидцы ВГОС оказывают необходимую первую помощь (ПП), вероятность выживания возрастает в 2-4 раза [5]. Именно действия очевидцев составляют ключевые начальные звенья общепризнанной концепции оказания помощи при ВГОС — «цепочки выживания»: (1) раннее выявление ВГОС и вызов СМП; (2) немедленное начало базовой СЛР; и, в оптимальных условиях, (3) выполнение дефибрилляции до прибытия специалистов СМП (рис. 1) [6].

В Российской Федерации (РФ), так же как и в других странах бывшего СССР, проблема ВГОС изучена недостаточно [7]. Дефицит знаний в этой области обусловлен отсутствием единой системы учета случаев ВГОС и контроля действенности оказания помощи при этом состоянии [8].

Главным источником информации о случаях ВГОС в РФ является документация СМП — заполненные специалистами скорой помощи учетные формы № 110/у «Карта вызова скорой медицинской помощи» [9] и вспомогательные формы — протоколы СЛР, которые используются для детального описания последовательности и объема оказания медицинской помощи и состояния пострадавшего с остановкой сердца [10; 11]. Так как единые требования к форме протокола СЛР в настоящее время на федеральном уровне не утверждены, унифицированный сбор подробных сведений о случаях ВГОС невозможен.

Отсутствие единых для всей России процедур эпидемиологического мониторинга ВГОС, в свою очередь, ограничивает возможности для проведения научных исследований. В результате поиска оригинальных исследований, посвященных изучению эпидемиологии ВГОС и эффектов оказания помощи при ВГОС в России и опубликованных

в период с декабря 1991 по декабрь 2017 г., были обнаружены всего 24 публикации [8]. Как показал анализ этих работ, помимо малой численности, отечественные исследования характеризуются существенной методологической неоднородностью, небольшим географическим и популяционным охватом, в основном посвящены изучению отдельных разновидностей остановки сердца (например, внезапной сердечной смерти), чаще в субпопуляциях, и поэтому не дают общего представления об эпидемиологической картине ВГОС в РФ. Кроме того, описание эпидемиологии ВГОС и показателей оказания помощи при ВГОС в доступных работах не соответствует рекомендованной Международным согласительным комитетом по реанимации (International Liaison Committee on Resuscitation) схеме представления данных о случаях ВГОС [12]. Вместе с тем, результаты отдельных исследований указывают на высокую инцидентность ВГОС, низкую частоту проведения реанимационных мероприятий и низкую выживаемость при ВГОС [10; 13-17].

С целью изучения основных стандартизированных на международном уровне эпидемиологических показателей ВГОС [12] в российской популяции было проведено поисковое исследование, основанное на анализе карт вызова СМП на случаи ВГОС в г. Симферополе (Республика Крым) за три календарных месяца (декабрь 2015 г. – февраль 2016 г.) [18]. В анализ были включены все случаи ВГОС, которые сопровождалась вызовом бригад СМП (n=567), независимо от того, предпринимались ли специалистами СМП попытки СЛР. Расчетный показатель инцидентности случаев ВГОС, сопровождавшихся вызовом бригад СМП, составил 674 случая на 100 тыс. населения в год, что в восемь раз превышает соответствующий средний показатель по земному шару [2]. При этом процент случаев ВГОС с предпринятой СЛР (так называемый показатель «реанимационной активности») не превышал девяти в сравнении с глобальным показателем 41% [2]. Низкий уровень реанимационной активности объясняется задержкой оказания необходимой помощи. Очевидцы остановки сердца



Рис. 1. Цепочка выживания [6]. Сокращения: СЛР — сердечно-легочная реанимация.

пытались проводить СЛР до прибытия специалистов СМП только в 13 из 567 случаев ВГОС (2,3%). Как следствие несостоятельности звена ПП, в большинстве случаев ВГОС (91%) сотрудники СМП непосредственно после прибытия к пострадавшему обнаруживали признаки биологической смерти. Кроме того, ни в одном из включенных в это исследование случаев ВГОС предпринятая СЛР не была успешной, что, по всей видимости, также обусловлено несвоевременным оказанием помощи [18].

Для того чтобы оценить уровень готовности представителей общей популяции к оказанию ПП при ВГОС, а также установить факторы, определяющие мотивацию населения к оказанию помощи, в ноябре 2017 г. – январе 2018 г. на территории Республики Крым и г. Севастополя было проведено интервьюирование репрезентативной выборки совершеннолетних жителей (n=384) [19; 20]. При самооценке готовности к оказанию помощи только 35% респондентов заявили, что они абсолютно точно предпримут попытку реанимации в случае возникновения остановки сердца у незнакомого человека, а 21% опрошенных указали, что оказывать помощь незнакомцу абсолютно точно не станут. Самыми значительными факторами, ограничивающими готовность к проведению реанимации, оказались дефицит знаний и навыков СЛР и опасения относительно возможного причинения вреда пострадавшему. Эти наблюдения согласуются с результатами других отечественных исследований общественного мнения по вопросам оказания ПП [21; 22].

Опрос в крымской популяции также показал, что более высокая готовность к оказанию ПП при остановке сердца связана с предшествующим обучением реанимации, и она тем выше, чем выше уровень знаний по СЛР [20]. Вместе с тем, охват населения Крыма обучением СЛР оказался ограниченным: всего 53% опрошенных сообщили, что ранее они обучались тому, как выполнять закрытый массаж сердца и искусственное дыхание, и по меньшей мере для 72% респондентов, в прошлом обучавшихся СЛР, давность обучения на момент опроса превысила один год. Чаще всего люди не проходили обучение СЛР, поскольку они не задумывались о необходимости такой подготовки (51%) или не знали, где можно пройти обучение (28%). Как следствие недостаточной эффективности обучения, уровень знаний по вопросам оказания ПП при остановке сердца в общей популяции оказался низким. В частности, частоту компрессий грудной клетки в пределах рекомендованного диапазона (100–120 в мин.) [4] правильно указали только 4% от общего числа респондентов и всего 14% опрошенных с профессиональным медицинским образованием. Когда респондентам был задан

вопрос, хотят ли они пройти обучение реанимации, 52% ответили утвердительно [19].

Для определения доступности обучения СЛР в целом для населения РФ в 2018 г. был выполнен поиск и последующий анализ ресурсов русскоязычного сегмента сети Интернет, предлагающих любому желающему (вне зависимости от основного рода занятий, профессии и исходного уровня знаний) пройти на русском языке очные курсы обучения базовой реанимации на территории РФ либо обучиться онлайн [23]. Оценка 3200 поисковых результатов выявила в общей сложности 55 веб-страниц с предложениями пройти такие курсы. Анализ показал, что 16% курсов (n=9) предметно посвящены обучению базовой реанимации, 84% (n=46) включают базовую СЛР в качестве элемента программы подготовки по ПП. Для 96% курсов предусмотрена очная или очно-заочная форма обучения, для 4% — дистанционное обучение онлайн. Курсы существенно разнятся по длительности обучения (от 1 до 36 часов), количеству обучающихся в группе (от 4 до 18 человек), квалификации преподавателей и инструкторов. В описании 13% курсов заявлено о соответствии учебных материалов международным рекомендациям по реанимации устаревших редакций. Обучение проводится всего в 30 из более чем 1100 городов РФ, преимущественно в Москве и Санкт-Петербурге. Только три курса (5%) бесплатные. Средняя стоимость обучения составила 3231 руб. для курсов ПП и 4388 руб. для курсов, посвященных только базовой СЛР [23], что соответствует 25% и 34% от минимального размера оплаты труда, установленного в РФ по состоянию на 1 января 2021 г. [24].

Малая доступность обучения СЛР для неспециалистов и низкая мотивация населения к оказанию помощи обусловлены неоптимальной организацией отечественной системы нормативно-правового регулирования процессов оказания ПП и обучения ПП [25; 26; 27]. При том, что законодательством РФ определено право любого человека на оказание ПП (включая проведение базовой СЛР при ВГОС) [28] при наличии соответствующей подготовки и (или) навыков, обязанность по оказанию ПП возлагается не на всех без исключения людей, а на ограниченный круг лиц, обязанных оказывать ПП в соответствии с федеральным законом или со специальным правилом и имеющих соответствующую подготовку (например, на сотрудников органов внутренних дел РФ, спасателей аварийно-спасательных формирований и аварийно-спасательных служб, сотрудников, военнослужащих и работников Государственной противопожарной службы) [28]. Кроме того, ни одним нормативно-правовым актом РФ не определены критерии «соответствующей подготовки» по ПП, не установлены порядок и условия прохождения первичного

обучения и переподготовки по ПП, отсутствуют единые механизмы контроля и обеспечения качества обучения. Неабсолютной является юридическая защита людей, оказывающих ПП, в случае неумышленного причинения вреда пострадавшему: статья 1067 Гражданского кодекса РФ [29] обязывает лицо, причинившее вред в состоянии крайней необходимости, возместить причиненный ущерб. Несмотря на то, что применение автоматических наружных дефибрилляторов (АНД) очевидцами ВГОС обладает доказанным положительным влиянием на выживаемость пострадавших [30] и составляет одно из приоритетных рекомендованных направлений повышения эффективности оказания ПП при остановке сердца [4], в РФ еще не приняты на законодательном уровне нормы, определяющие право на применение АНД лицами, оказывающими ПП. Соответствующий законопроект с мая 2018 г. находится на рассмотрении Государственной Думы РФ [31].

При том, что несостоятельность этапа ПП представляется основным фактором, определяющим высокую летальность при ВГОС, низкая результативность оказания догоспитальной помощи при этом состоянии, по-видимому, также обусловлена неоптимальным функционированием системы СМП, в частности, в связи с такими общеизвестными организационными проблемами, как недостаточная укомплектованность штатных должностей службы СМП, значительное число необоснованных вызовов СМП и недостаточное материально-техническое обеспечение службы СМП [32,33]. Кроме того, как показал недавний опрос сотрудников СМП Республики Крым (n=251) [34], значительная часть специалистов имеет ограниченный опыт участия в проведении СЛР в повседневной практике (не участвовали в попытках СЛР за последний год 24% опрошенных сотрудников выездных бригад), многие сотрудники СМП длительное время не обучались реанимации (более чем для 34% респондентов давность обучения СЛР превысила один год), что может негативно влиять на уровень знаний и уровень владения навыками СЛР и снижать качество оказания помощи при ВГОС [35,36]. О недостаточной эффективности существующей системы обучения специалистов СМП навыкам реанимации и необходимости ее усовершенствования свидетельствует ряд предшествующих отечественных исследований [37-40].

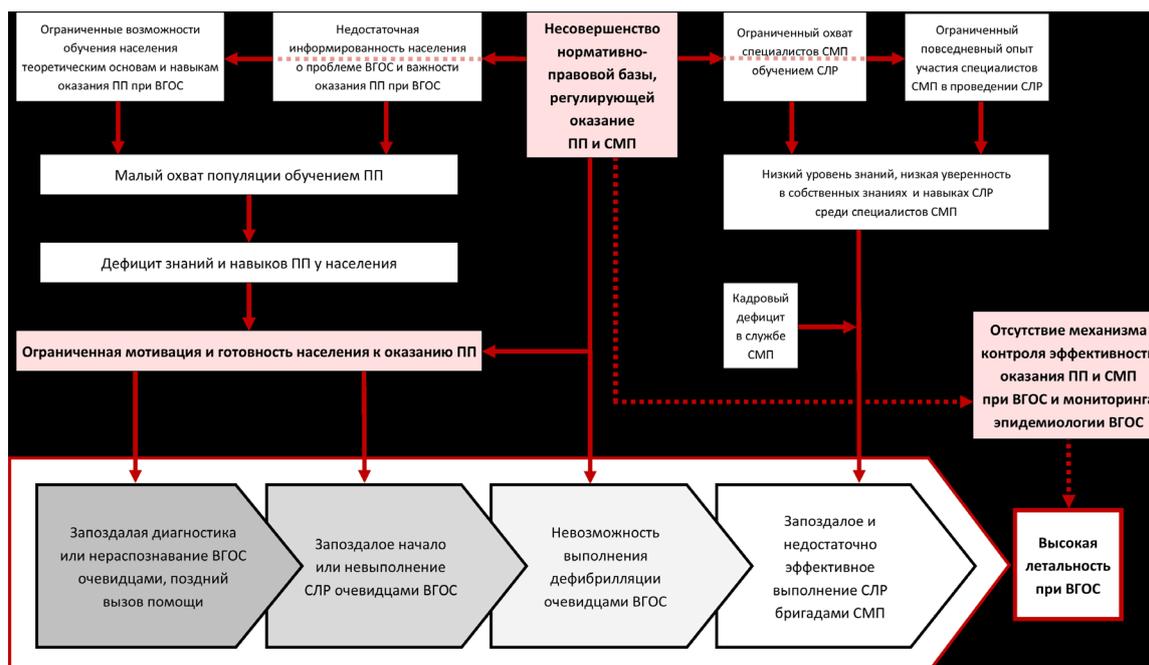
#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа научного опыта подтверждают, что для РФ ВГОС составляет чрезвычайно серьезную, но недостаточно изученную и разработанную проблему, которая требует повышенного внимания органов здравоохранения. При инцидентности ВГОС, многократно превы-

шающей показатели, зарегистрированные в экономически развитых западных странах [41,42], в России отмечается существенно меньшая реанимационная активность и очень высокая летальность при ВГОС. Так, по данным анализа случаев ВГОС, зафиксированных службой СМП на территории Республики Крым в 2018 г. [43], при частоте ВГОС 673 случая на 100 тыс. населения в год, доля случаев проведения реанимации в общем числе случаев остановки сердца составила всего 3%, и в тех случаях, когда попытки СЛР предпринимались, выживаемость пострадавших с ВГОС не превышала 5%.

Как показали исследования, проведенные на Крымском полуострове, низкая реанимационная активность и высокая летальность при ВГОС обусловлены несовершенной организацией и, как следствие, недостаточно эффективным функционированием системы оказания догоспитальной помощи при ВГОС, что выражается, прежде всего, в неспособности и (или) нежелании подавляющего большинства свидетелей остановки сердца вовремя и правильно оказать ПП до прибытия специалистов СМП к пострадавшему (рис. 2). Слабая мотивация и низкий уровень готовности потенциальных свидетелей ВГОС к оказанию ПП объясняются дефицитом соответствующих знаний и навыков, что, в свою очередь, является следствием резко ограниченных возможностей обучения теоретическим основам и навыкам оказания ПП и недостаточной информированности населения о значении ПП. Малая доступность качественного обучения реанимации и ограниченная мотивация к проведению СЛР в случаях ВГОС связаны с несовершенством действующей в РФ системы нормативно-правового обеспечения в сфере организации оказания ПП и обучения ПП. Кроме того, ограничивает действенность оказания догоспитальной помощи при ВГОС отсутствие правовых норм, регламентирующих использование АНД при оказании ПП, а также несовершенная организация оказания СМП при ВГОС, в частности, недостаточный охват специалистов СМП обучением СЛР и ограниченный повседневный опыт участия специалистов выездных бригад СМП в проведении реанимации. Серьезным общим организационным недостатком отечественной системы догоспитальной помощи при ВГОС является отсутствие единых процедур контроля и мониторинга эпидемиологии ВГОС и эффективности оказания догоспитальной помощи при этом состоянии (см. рис. 2).

Многолетний зарубежный опыт свидетельствует, что благодаря внедрению мер оптимизации системы догоспитальной помощи, направленных на укрепление начальных звеньев «цепочки выживания», можно добиться существенного снижения летальности при ВГОС [4; 44; 45]. Для повышения результативности оказания догоспитальной по-



**Рис. 2. Комплекс факторов, обуславливающих низкую эффективность оказания первой помощи и скорой медицинской помощи при внегоспитальной остановке сердца в Российской Федерации (на примере Республики Крым). Сокращения: ВГОС — внегоспитальная остановка сердца; ПП — первая помощь; СЛР — сердечно-легочная реанимация; СМП — скорая медицинская помощь.**

мощи при ВГОС в РФ требуются комплексные согласованные организационные преобразования, которые должны быть направлены, прежде всего, на максимальное вовлечение населения в процесс оказания ПП, что требует всеобщего обучения ПП, повышения его доступности и качества, усовершенствования мер правового стимулирования к оказанию ПП и установления стандартизированных механизмов контроля действенности оказания ПП в реальных случаях ВГОС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Myat A., Song K. J., Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *Lancet*. 2018;391(10124):970-979. doi:10.1016/S0140-6736(18)30472-0
2. Berdowski J., Berg R. A., Tijssen J. G. P., Koster R. W. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81:1479-1487. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.006
3. Böttiger B. W., Van Aken H. Kids save lives--Training school children in cardiopulmonary resuscitation worldwide is now endorsed by the World Health Organization (WHO). *Resuscitation*. 2015;94:A5-7. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.005
4. Perkins G. D., Handley A. J., Koster R. W., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015;95:81-99. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.015
5. Holmberg M., Holmberg S., Herlitz J. Effect of bystander cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation*. 2000;47:59-70. doi:10.1016/s0300-9572(00)00199-4
6. Nolan J., Soar J., Eikeland H. The chain of survival. *Resuscitation*. 2006;71:270-271. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.09.001
7. Wong C. X., Brown A., Lau D. H., et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ*. 2019;28(1):6-14. doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.026
8. Биркун А. А., Алтухов А. В. Регистр как основа эпидемиологического контроля и оптимизации помощи при внегоспитальной остановке кровообращения. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2018;7(3):234-243. doi:10.23934/2223-9022-2018-7-3-234-243
9. Об утверждении статистического инструментария станции (отделения), больницы скорой медицинской помощи: приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 декабря 2009 г. № 942. URL: <http://dokipedia.ru/document/1722406> [Дата обращения: 09.02.2021].

10. Шуматов В. Б., Кузнецов В. В., Лебедев С. В. Эффективная сердечно-легочная реанимация на догоспитальном этапе: основные элементы, опыт внедрения. Тихоокеанский медицинский журнал. 2006;1:81-84.
11. Плавунин Н. Ф., Пиковский В. Ю., Филимонов В. С., и соавт. Бланк протокола сердечно-легочной реанимации. Опыт разработки и внедрения на Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова города Москвы. Скорая медицинская помощь. 2018;4(19):4-9.
12. Perkins G. D., Jacobs I. G., Nadkarni V. M. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015;132(13):1286-1300. doi: 10.1161/CIR.0000000000001144
13. Милин В. А., Иванова А. А. Опыт внедрения сердечно-легочной реанимации на догоспитальном этапе. Тихоокеанский медицинский журнал. 2007;1:90-91.
14. Гнездилов В. В. Сравнительный анализ эффективности реанимационного пособия (acls 2000 и acls 2005) на догоспитальном этапе. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;1:85-86.
15. Иванова А. А., Милин В. А., Шадрин А. П., Кузнецов В. В. Сердечно легочная реанимация на догоспитальном этапе: результаты внедрения в Якутске. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;1:87-89.
16. Солохин Ю. А., Макаров Л. М., Комолятова В. Н. Внезапная внегоспитальная сердечная смерть в молодом возрасте (анализ за 5 лет по данным 2-го тунатологического отделения бюро СМЭ ДЗ г. Москвы). Медицинская экспертиза и право. 2013;4:16-23.
17. Кириллов В. В. Догоспитальная летальность пациентов с ишемической болезнью сердца при острых коронарных синдромах. Доктор.ру. 2016;2(119):27-33.
18. Биркун А. А., Глотов М. А. Эпидемиологические показатели внегоспитальной остановки кровообращения на примере отдельно взятого административного центра Российской Федерации. Анестезиология и реаниматология. 2017;2(62):113-117. doi:10.18821/0201-7563-2017-62-2-113-117.
19. Биркун А. А., Косова Е. А. Общественное мнение по вопросам обучения населения основам сердечно-легочной реанимации: опрос жителей Крымского полуострова. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2018;7(4):311-318. doi:10.23934/2223-9022-2018-7-4-311-318.
20. Биркун А. А., Косова Е. А. Готовность населения Крыма к проведению сердечно-легочной реанимации при внегоспитальной остановке кровообращения. Социальные аспекты здоровья населения. 2019;65(1):5. doi:10.21045/2071-5021-2019-65-1-5.
21. Дежурный Л. И. Научное обоснование и разработка системы медико-организационных мероприятий первой помощи при травмах и неотложных состояниях на догоспитальном этапе: дис. д-ра мед. наук. Воронежская гос. мед. академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, 2006.
22. Кучеренко В., Гаркави А., Кавалерский М. Готовность населения к оказанию первой помощи при ДТП. Врач. 2009;12:82.
23. Биркун А. А. Доступность обучения сердечно-легочной реанимации для населения Российской Федерации: анализ информационных ресурсов русскоязычного сегмента сети Интернет. Социальные аспекты здоровья населения. 2018;63(5):8. doi: 10.21045/2071-5021-2018-63-5-8
24. Федеральный закон от 19.06.2000 № 82-ФЗ (ред. от 29.12.2020) «О минимальном размере оплаты труда». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_27572](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_27572). Ссылка активна на 09.02.2021.
25. Дежурный Л. И., Журавлёв С. В. Обучение правилам оказания первой помощи. Управление деятельностью по обеспечению безопасности дорожного движения: состояние, проблемы, пути совершенствования. 2018;1(1):147-155.
26. Закурдаева А. Ю., Дежурный Л. И. Правовые аспекты оказания первой помощи медицинскими работниками. Медицинское право: теория и практика. 2018;1(7):25-31.
27. Дежурный Л. И., Кудрина В. Г., Закурдаева А. Ю. Проблемы нормативного регулирования оказания первой помощи в Российской Федерации. Медицинский вестник МВД. 2019;2(99):8-15.
28. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895). Ссылка активна на 09.02.2021.
29. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть вторая) от 26.01.1996 № 14-ФЗ. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_9027](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9027). Ссылка активна на 09.02.2021.
30. Blom M. T., Beesems S. G., Homma P. C., et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac

arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation*. 2014;130(21):1868-1875. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010905.

31. Законопроект № 466977-7 о внесении изменения в статью 31 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в части оказания первой помощи с использованием автоматических наружных дефибрилляторов). URL: <https://sozd.duma.gov.ru/bill/466977-7>. Ссылка активна на 09.02.2021.

32. Щепин В. О., Миргородская О. В. Структурно-функциональный анализ деятельности службы скорой медицинской помощи Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012;1:29-32.

33. Колесников А. В., Шичанин В. В., Бреусов А. В. Анализ основных показателей деятельности и медико-организационные аспекты совершенствования службы скорой медицинской помощи в крупном промышленном регионе. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2016;3:106-114.

34. Биркун А. А., Фролова Л. П., Буглак Г. Н., и соавт. Реанимационная помощь при внегоспитальной остановке сердца: опрос сотрудников службы скорой медицинской помощи Республики Крым. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2020;9(4):612-625. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-4-612-625.

35. Dyson K., Bray J., Smith K., et al. Paramedic exposure to out-of-hospital cardiac arrest is rare and declining in Victoria, Australia. *Resuscitation*. 2015;89:93-98. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.01.023.

36. Dyson K., Bray J. E., Smith K., et al. Paramedic Exposure to Out-of-Hospital Cardiac Arrest Resuscitation Is Associated With Patient Survival. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):154-160. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002317.

37. Барклая В. И., Пиковский В. Ю. Условия сохранения практических навыков сердечно-легочной реанимации у сотрудников экстренных служб. *Скорая медицинская помощь*. 2002;2:2.

38. Мишина Т. П., Климанцев С. А., Божко В. О., Мусаева З. И. Оценка проведения сердечно-легочной реанимации врачами скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь*. 2009;4(10):30-32.

39. Авдеева В. Г. Инновационные технологии в системе непрерывного медицинского образования. Опыт подготовки специалистов службы медицины катастроф и скорой медицинской помощи. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2010;1(1):33-40.

40. Полюкова М. В., Ягодкин В. В., Прокопьева М. И. О результатах социологического опроса фельдшеров скорой медицинской помощи. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012;5:37-38.

41. Gräsner J. T., Lefering R., Koster R. W., et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016;105:188-195. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.004.

42. Benjamin E. J., Virani S. S., Callaway C. W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.

43. Биркун А. А., Фролова Л. П., Буглак Г. Н., Олефиренко С. С. Внегоспитальная остановка кровообращения в Республике Крым: анализ эпидемиологии и практики оказания помощи. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2020;9(3):338-347. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-338-347.

44. Vaillancourt C., Verma A., Trickett J., et al. Evaluating the effectiveness of dispatch-assisted cardiopulmonary resuscitation instructions. *Acad Emerg Med*. 2007;14:877-883. doi:10.1197/j.aem.2007.06.021.

45. Berdowski J., Blom M. T., Bardai A., et al. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2011;124:2225-2232. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545.

#### REFERENCES

1. Myat A., Song K. J., Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *Lancet*. 2018;391(10124):970-979. doi:10.1016/S0140-6736(18)30472-0

2. Berdowski J., Berg R. A., Tijssen J. G. P., Koster R. W. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81:1479-1487. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.006

3. Böttiger B. W., Van Aken H. Kids save lives--Training school children in cardiopulmonary resuscitation worldwide is now endorsed by the World Health Organization (WHO). *Resuscitation*. 2015;94:A5-7. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.005

4. Perkins G. D., Handley A. J., Koster R. W., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015;95:81-99. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.015

5. Holmberg M., Holmberg S., Herlitz J. Effect of bystander cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation*. 2000;47:59-70. doi: 10.1016/s0300-9572(00)00199-4

6. Nolan J., Soar J., Eikeland H. The chain of survival. *Resuscitation*. 2006;71:270-271. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.09.001

7. Wong C. X., Brown A., Lau D. H., et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):6-14. doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.026
8. Birkun A. A., Altukhov A. V. The Registry as a Basis for Epidemiological Surveillance and Optimization of Care in Out-of-hospital Cardiac Arrest. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care».* 2018;7(3):234-243. doi:10.23934/2223-9022-2018-7-3-234-243 (In Russian)
9. Ob utverzhdenii statisticheskogo instrumentariya stancii (otdeleniya), bol'nicy skoroy medicinskoj pomoshhi: prikaz Ministerstva zdravooхранeniya i social'nogo razvitiya RF ot 2 dekabrja 2009 g. № 942. URL: <http://dokipedia.ru/document/1722406>. Accessed: 09.02.2021. (In Russian)
10. Shumatov V. B., Kuznetsov V. V., Lebedev S. V. Effective cardiopulmonary resuscitation on pre-hospital stage: basic elements, experience of introduction. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2006;1:81-84. (In Russian).
11. Plavunov N. F., Pikovsky V. J., Filimonov V. S., et al. Protocol sheet for cardiopulmonary resuscitation. Development and introduction at Moscow Ambulance Department. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'.* 2018;4(19):4-9. (In Russian).
12. Perkins G. D., Jacobs I. G., Nadkarni V. M. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation.* 2015;132(13):1286-1300. doi: 10.1161/CIR.000000000000144
13. Milin V. A., Ivanova A. A. Experience of the heart resuscitation at the pre-hospital stage. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2007;1:90-91. (In Russian).
14. Gnezdilov V. V. The comparative analysis of the resuscitation efficiency (ACLS-2000 and ACLS-2005) on pre-hospital stage. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; 1: 85-86. (In Russian).
15. Ivanova A. A., Milin V. A., Shadrin A. P., Kuznetsov V. V. Heart resuscitation at a pre-hospital stage: the Yakuts results. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008;1:87-89. (In Russian).
16. Solokhin Yu. A., Makarov L. M., Komolyatova V. N. Vnezapnaya vnegospital'naya serdechnaya smert' v molodom vozraste (analiz za 5 let po dannym 2-go tanatologicheskogo otdeleniya byuro SME DZ g. Moskvy). *Meditsinskaya ekspertiza i pravo.* 2013;4:16-23. (In Russian).
17. Kirillov V. V. Pre-hospital mortality in patients with ischemic heart disease who developed acute coronary syndromes. *Doctor.ru.* 2016;2(119):27-33. (In Russian).
18. Birkun A. A., Glotov M. A. Epidemiological features of out-of-hospital cardiac arrest: evidence from particular administrative centre in Russian Federation. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2017;62(2):113-117. (In Russian). doi:10.18821/0201-7563-2017-62-2-113-117.
19. Birkun A. A., Kosova Y. A. Public opinion on community basic cardiopulmonary resuscitation training: a survey of inhabitants of the Crimean peninsula. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2018;7(4):311-318. doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-4-311-318. (In Russian).
20. Birkun A. A., Kosova Y. A. Readiness of the Crimean population to perform cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Social aspects of population health.* 2019;65(1):5. (In Russian). doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-1-5.
21. Dezhurnyy L. I. Nauchnoe obosnovanie i razrabotka sistemy mediko-organizatsionnykh meropriyatiy pervoy pomoshchi pri travmakh i neotlozhnykh sostoyaniyakh na dogospital'nom etape: dis. d-ra med. nauk. Voronezhskaya gos. med. akademiya im. N.N. Burdenko, Voronezh, 2006. (In Russian).
22. Kucherenko V., Garkavi A., Kavalersky M. First aid readiness in the population at a road traffic accident. *Vrach.* 2009;12:82. (In Russian).
23. Birkun A. A. Availability of public education in cardiopulmonary resuscitation in the Russian Federation: analysis of information resources of the Russian-language segment of the Internet. *Social aspects of population health.* 2018;63(5):8. doi: 10.21045/2071-5021-2018-63-5-8 (In Russian)
24. Federal'nyj zakon ot 19.06.2000 № 82-FZ (red. ot 29.12.2020) «O minimal'nom razmere oplaty truda». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_27572](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_27572) Accessed: 09.02.2021. (In Russian).
25. Dezhurnyy L. I., Zhuravlyov S. V. Training for first aid measures. *Upravlenie deyatelnost'yu po obespecheniyu bezopasnosti dorozhnogo dvizheniya: sostoyanie, problemy, puti sovershenstvovaniya.* 2018;1(1):147-155. (In Russian).
26. Zakurdaeva A. Yu., Dezhurnyy L. I. Legal aspects of first aid providing by medical workers. *Meditsinskoe pravo: teoriya i praktika.* 2018;1(7):25-31. (In Russian).
27. Dezhurnyy L. I., Kudrina V. G., Zakurdaeva A. Yu. Problems of the statutory regulation of first aid

treatment in the Russian Federation. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2019;2(99):8-15. (In Russian).

28. Federal'nyj zakon «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii» ot 21.11.2011 N 323-FZ. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895). Accessed: 09.02.2021. (In Russian).

29. Grazhdanskiy kodeks Rossijskoj Federacii (chast' vtoraja) ot 26.01.1996 № 14-FZ. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_9027](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9027). Accessed: 09.02.2021. (In Russian)

30. Blom M. T., Beesems S. G., Homma P. C., et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation*. 2014;130(21):1868-1875. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010905

31. Zakonoproekt № 466977-7 o vnesenii izmenenija v stat'ju 31 Federal'nogo zakona «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii» (v chasti okazaniya pervoj pomoshchi s ispol'zovaniem avtomaticheskikh naruzhnykh defibrilljatorov). URL: <https://sozd.duma.gov.ru/bill/466977-7>. Accessed: 09.02.2021. (In Russian).

32. Schepin V. O., Mirgorodskaya O. V. The structural functional analysis of activity of emergency care service of the Russian Federation. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2012;1:29-32. (In Russian).

33. Kolesnikov A. V., Shichanin V. V., Breusov A. V. Analysis of key activity indicators and medico-organizational aspects of improving the ambulance service in a large industrial region. *Vestnik RUDN. Series: Medicine*. 2016;3:106-114. (In Russian).

34. Birkun A. A., Frolova L. P., Buglak G. N., et al. Resuscitation care in out-of-hospital cardiac arrest: a survey of the emergency medical services personnel in the Republic of Crimea. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2020;9(4):612-625. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-4-612-625 (In Russian).

35. Dyson K., Bray J., Smith K., et al. Paramedic exposure to out-of-hospital cardiac arrest is rare and declining in Victoria, Australia. *Resuscitation*. 2015;89:93-98. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.01.023.

36. Dyson K., Bray J. E., Smith K., et al. Paramedic Exposure to Out-of-Hospital Cardiac Arrest Resuscitation Is Associated With Patient Survival. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):154-160. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002317.

37. Barklaya V. I., Pikovskiy V. Yu. The conditions for retention of cardiopulmonary resuscitation skills in employees of emergency services. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2002;2:2. (In Russian).

38. Mishina T. P., Klimantsev S. A., Bojko V. O., Mysaeva Z. I. Evaluation of efficacy of cardiopulmonary resuscitation provided by physicians from prehospital ambulance teams. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2009;4(10):30-32. (In Russian).

39. Avdeyeva V. G. New technologies in the system of continuous medical education. Experience of training catastrophe medicine specialists and ambulance doctors. *Medical education and professional development*. 2010;1(1):33-40. (In Russian).

40. Polyukova M. V., Yagodkin V. V., Prokopyeva M. I. On the results of sociological survey of feldshers of emergency medical service. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2012;5:37-38. (In Russian).

41. Gräsner J. T., Lefering R., Koster R. W., et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016;105:188-195. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.06.004.

42. Benjamin E. J., Virani S. S., Callaway C. W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.

43. Birkun A. A., Frolova L. P., Buglak G. N., Olefirenko S. S. Out-of-hospital Cardiac Arrest in the Republic of Crimea: Analysis of Epidemiology and Practice of Care. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2020;9(3):338-347. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-338-347. (In Russian).

44. Vaillancourt C., Verma A., Trickett J., et al. Evaluating the effectiveness of dispatch-assisted cardiopulmonary resuscitation instructions. *Acad Emerg Med*. 2007;14:877-883. doi:10.1197/j.aem.2007.06.021.

45. Berdowski J., Blom M. T., Bardai A., et al. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2011;124:2225-2232. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545.

## К ТРАДИЦИЯМ ЭНОТЕРАПИИ (МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ВИНОПИТИЯ)

**Бутырский А. Г., Бутырская И. Б., Абкеримов Э. А.**

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Бутырская Ирина Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены с экологией Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: irynabutyr@gmail.com

**For correspondence:** Irina B. Butyrskaya, PhD, Associate professor of the Department of General Hygiene and Ecology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: irynabutyr@gmail.com

### Information about authors:

**Butyrskii A. G.**, <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

**Butyrskaya I. B.**, <http://orcid.org/0000-0002-4283-2572>

**Абкеримов Э. А.**, <http://orcid.org/0000-0002-9502-7911>

### РЕЗЮМЕ

Обзорная статья посвящена одному из направлений нетрадиционной медицины – винолечению (энотерапии). Сделан небольшой исторический экскурс в историю виноделия и винолечения, подчеркнута умеренность употребления мягкого алкоголя с лечебной целью, выделены показания для энотерапии в терапии и хирургии. Особо выделены заслуги крымских виноделов и врачей в продвижении энотерапии как раздела нетрадиционной медицины.

**Ключевые слова:** вино, энотерапия, терапия, хирургия, лечение

## TO TRADITIONS OF ENOTHERAPY (MEDICAL ASPECTS OF WINE CONSUMPTION)

**Butyrskii A. G., Butyrskaya I. B., Abkerimov E. A.**

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The review is devoted to one of the directions on alternative medicine – wine therapy (enotherapy). Authors made a short excursion into history of winemaking and wine-therapy, stressed the moderateness of mild alcohol consumption with therapeutical aims, isolated indications for this method in therapy and surgery. The merits of Crimean winemakers and doctors in promoting enotherapy as a section of alternative medicine are especially highlighted.

**Key words:** wine, enotherapy, therapy, surgery, treatment

«Для человека здорового и больного вино и мед являются наилучшими средствами, если они натуральны и если принимаются правильно»

Гиппократ

«Немного вина — лекарство, много — смертельный яд»

Авиценна

Традиции употребления вина стали неотъемлемой частью культурного наследия цивилизации. Как сказано в книге Бытия, после потопа Ной первым делом начал разводить виноград. Имеются письменные доказательства, что в Месопотамии история виноделия насчитывает многие тысячелетия еще до этого события [1].

Многие персонажи мифов связаны с вином и виноделием. Так, в Греции это бог Дионис, в Риме – Бахус, в Египте – Шаи. Египетские виноделы долго сомневались: кому им должны поклоняться – богам земли и плодородия, давшим им виноград, или богу

воды, питающей лозу? Так и возник Шаи – маленький бог виноградной лозы со спокойным нравом.

А в Риме покровительствовал винограду, виноделию и вину веселый Бахус, (Либер). Бахус гулял в венке из виноградной лозы с виноградными гроздьями, сопровождаемый шумной компанией панов и силенов. В его честь справляли праздник Либералию, который описан в литературе как период обильного винопития, театральных представлений и веселых игр [2].

По мере расселения европейцев по миру получали распространение и их вина. В середине 6-го века испанцы начали возделывать виноград в Мексике, а вскоре вслед за этим и в других странах завоеванной Америки. В середине XVII века появились виноградники в Африке. Калифорния, Австралия и Новая Зеландия были засажены виноградниками в конце XVIII – начале XIX века.

С незапамятных времен люди использовали вино из винограда в качестве ценнейшего пище-

вого продукта и лечебного средства. Множественные сведения об использовании вина в медицине встречаются в описаниях античных авторов (Гомер, Гиппократ, Асклепий, Гален и др.) и трактатах средневековых ученых [2]. В Европе с 18-го века, а в России с середины 19-го столетия вино пользовались в качестве лекарства в терапевтических и хирургических клиниках [3]. Ряд специальных вин, а также белое и красное столовые вина были официальными лекарственными средствами в шестом издании Российской фармакопеи [4].

Благодаря активному развитию фармакологии и появлению большого количества высокоэффективных галеновых и неогаленовых лекарственных препаратов интерес к вину как лечебному средству исчез. Этому в немалой степени способствовали и масштабные медико-социальные проблемы, порождаемые бездумным употреблением алкоголя. Их наличие отрицать невозможно. Не нужно быть врачом, чтобы прийти к пониманию простой истины: самое хорошее лекарственное средство хорошо только в лечебных дозах, в больших количествах оно становится вредным, иногда смертельно опасным.

Напряженность алкогольной ситуации в постсоветских государствах в значительной степени обусловлена предпочтительным употреблением крепких алкогольных напитков. Так, население РФ более 80% алкоголя употребляет в виде водки, самогона и других крепких напитков. Весьма примитивный характер бытовых традиций потребления водки и самогона в наших странах сводится к тому, что большинство пьющих стремится как можно быстрее достичь состояния алкогольного опьянения, вплоть до оглушения. Пользуясь медицинской терминологией, человек вводит себя в «рауш-наркоз». В сообщении специалистов, опубликованном в 2014 году, утверждается, что среднестатистический житель России потребляет 20 литров водки в год. В течение 11 лет авторы наблюдали за более, чем за ста пятьюдесятью тысячами взрослых мужчин, регулярно анкетировав их об алкогольных пристрастиях. За это время 8 тыс. анкетированных скончались (примерно 5,3%). После выяснения причин смерти исследователи определили, что риск смерти у мужчин, которые еженедельно потребляют 1,5 л водки и более, до достижения 55 лет составляет 35%, а 25% умирает, не дойдя до этой возрастной черты [5].

Напротив, винопитие, являясь древнейшим элементом мировой культуры, сопряжено с ритуальными традициями, определяющими правила застолья и препятствует быстрому достижению опьянения. Кроме того, скорость всасывания этанола в кишке и рост его концентрации в крови при употреблении вина ниже, чем при потреблении равного по содержанию алкоголя объема крепких напитков [3].

Уделим немного внимания химическому составу вина [6].

В состав вина входят:

- 80-90% биологически чистой воды (в 1 л вина содержится 860-940 мл воды);
- 8,5-15% спиртов (алифатических одноатомных, ненасыщенных и ароматических, а также алифатических многоатомных (в основном глицерин и бутиленгликоль) смягчающие вкус вина и являющиеся результатом брожения сахара. Эти спирты не токсичны и нутритивной ценности не имеют;
- органические кислоты, перешедшие в вино из винограда (виннокаменная, молочная, лимонная) или появившиеся в процессе брожения (молочная, яблочная, уксусная). Органические кислоты обеспечивают вкусовую и ароматическую характеристику вина и участвуют в обмене веществ. Минеральные винные кислоты обладают антисептическими свойствами. Кислотность относится к одной из основных характеристик вина. Активная кислотность колеблется от 3,0 до 4,5 г/л. Кроме того, органические кислоты определяют бактерицидные свойства вина. Некоторые из этих кислот, обладая высокой биологической активностью, вносят вклад в лечебные свойства вин.
- глюкоза и фруктоза – основные моносахариды винограда – практически полностью расщепляются дрожжами в процессе приготовления сухих вин, а в крепленых, за счет неполного сбраживания сахаров, углеводы обеспечивают более 50% их калорийности. Их содержание: в сухом вине – до 0,3%; в полусухом – до 3%; в полусладком – до 8%; в сладком – до 20%.
- этиловый спирт: до 12% об. в игристых винах, до 14% об. в столовых, до 16% об. в десертных, до 20% об. в крепких, выше 20% об. в ликерных;
- полифенольные компоненты, определяющие свойства красных вин (от 1 до 5 г/л);
- ароматические субстанции, образующие букет вина: эфирные масла и прочее;
- дубильные вещества;
- микроэлементы (марганец, цинк, рубидий, фтор, ванадий, йод, титан, кобальт и другие). Больше всего калия и фосфора. Микроэлементный состав вина в значительной мере зависит от почв виноградников. По набору микроэлементов даже можно определить местность, откуда произошло вино;
- минеральные соли (содержание их иногда достигает 4-5 г/л). Минералы присутствуют в вине в органической и неорганической форме. Их содержание составляет от 1,5 до 3 г/л, что на 50% меньше, чем в винограде. Макроэлементы вина представлены в виде соединений калия (в красном вине его больше), натрия, кальция, магния, меди, марганца. Микроэлементы находятся в виде соеди-

нений рублидия, цинка, молибдена, кобальта, титана, никеля, олова и других металлов и неметаллов; они оказывают большое влияние на биохимические процессы в вине и метаболизм в организме человека. Микроэлементы обуславливают вкус, цвет, прозрачность и аромат вина, благотворно влияют на состояние человеческого организма [6]. 80-90% алюминия, меди, других тяжелых металлов, вступив в реакцию с сульфатами, выпадает в осадок. Натрий, калий, кальций, железо, кобальт, марганец, медь и цинк частично утилизируются дрожжами, а частично осаждаются в виде винного камня. Тем не менее, потребление 0,5 л вина в день позволяет на 5-20% обеспечить суточную потребность взрослого человека. Исключение составляет йод и фтор, поступление которых с вином может полностью удовлетворить потребности человека в этих элементах. В винодельческих регионах с низким содержанием йода в окружающей среде (в т. ч. и Крым) регулярное потребление вина позволяет ликвидировать дефицит йода и препятствует развитию эндемического зоба [7].

- вещества, определяющие пищевую ценность вина: аминокислоты, протеины и витамины (B1, B2, B6, B12, PP). Витамины поступают в вино из виноградных ягод. Поскольку при брожении большая часть витаминов утилизируется дрожжами, в молодом вине их очень мало. Аскорбиновой кислоты в вине практически нет, зато много биофлавоноидов, помогающих организму усваивать и накапливать витамин С. Их совместное действие чрезвычайно благоприятно для организма. По мере выдержки и распада дрожжевых клеток витамины постепенно освобождаются и снова поступают в вино. Содержащиеся в вине витамины могут обеспечить около 10% суточной потребности человека. А вот нужды организма в витамине Р и мезоинозите, при потреблении вина в указанных выше пределах, полностью покрываются им;

- содержание пектиновых веществ в вине всего 800 мг/л при ежедневной потребности 15-16 г, что не позволяет считать их компонентами, определяющими детоксикационные и радиопротекторные свойства напитка.

Полезные компоненты содержатся больше в красных винах, чем в белых. Кроме того, в белых винах, за редким исключением, содержится больше консервантов, чем в красных.

Изначально вино делали ради этанола, который является основным продуктом спиртового брожения винограда. Именно этанол определяет токсические и нутритивные свойства вина и других алкогольных напитков. Показано, что этанол в умеренных дозах оказывает антистрессорное, ангиопротекторное и радиопротекторное действие [7; 8].

Норма безопасного потребления спиртовых напитков основывается на оценке количества по-

ступающего в организм этанола, допустимая доза которого при систематическом употреблении, согласно экспертным оценкам, составляют для мужчин составляют 40-60 г в день. В пересчете на сухое вино с содержанием этилового спирта около 10% объема это примерно 0,5-0,75 л в день. Для женщин рекомендуемые дозы в 2 раза ниже [9]. Калорийная ценность сухого вина полностью обеспечивается окислением этанола. Французские диетологи считают оптимальным потребление сухого вина для мужчин пожилого возраста в количестве, составляющем 5-7% от общей калорийности рациона, что соответствует 0,4-0,5 л в день. Потребление такого количества вина, при условии сбалансированного питания, не оказывает негативного влияния на организм [10].

В настоящее время особая роль отводится фенольным соединениям вин как биологически активным веществам, обладающим высокой антиоксидантной активностью, Р-витаминной активностью и антибактериальным действием в сочетании с высокой пероральной биодоступностью [11]. Полифенолы красного вина снижают активность окислительных ферментов, уменьшающими концентрацию пероксидных липидов в плазме крови. Эти свойства обеспечивают противовоспалительное, ангиопротекторное, антиаллергическое и противоопухолевое действие [12]. Согласно научным данным, заметный эффект в профилактике ИБС наблюдается при умеренном потреблении сухого и полусухого виноградного вина (немедикаментозный метод лечения). В этом случае действие вина связывают с наличием в нем ароматических компонентов и микроэлементов, в частности, бора и кремния, которые, возможно, имеют свойство предупреждать развитие атеросклероза [13; 14].

Показано, что вино улучшает метаболизм жиров и их производных, способствует поддержанию правильного баланса липопротеидов крови, что является профилактикой мерой при угрозе атеросклероза. Употребление вина в качестве аперитива способствует стимуляции желудочной секреции и моторики кишечника, а это, в свою очередь, улучшает пищеварение и обмен веществ. Употребление вина дает организму добавочное количество питательных и энергетических веществ и, по мнению ученых, обладает целебным действием [15].

Вот примеры прописей при некоторых патологических состояниях.

При простуде. В вино (200 мл) добавляют 1 ст. л. меда, пол-лимона, корицу, гвоздику. Содержимое кастрюли ставят на небольшой огонь на 3 минуты. Оставить охлаждаться на 30 минут. Лекарство пьют трижды в день по 1 ст.л.

При кашле. стакан вина смешивается с измельченными корнями горького перца (1.ст.л.). Отвар

подогревается в течение 3 минут. Он принимается по 1 ст. л. до еды.

Применяют вино с чесноком для лечения избыточного веса. Нужно раздавить 5-6 зубчиков, залить их вином (500 мл). Состав должен настояться в банке с крышкой 2 недели. Чтобы ингредиенты хорошо перемешались, сосуд нужно периодически встряхивать. Разовая доза составляет 30 мл, принимается дважды в сутки.

Еще Луи Пастер говорил, что вино является одним из самых гигиенических и целебных напитков. Примечательный факт: экспериментально доказано снижение артериального давления после потребления небольших доз алкоголя. При этом подчеркивается, что энотерапия особенно эффективна при лечении больных с предгипертоническим состоянием и начальными проявлениями гипертонии.

Нормализация артериального давления обусловливается, во-первых, благотворным лечебным воздействием содержащихся в вине эфирных масел, ацеталей, сложных эфиров; во-вторых, регулировкой баланса магния в организме. С помощью вина можно и повышать давление, используя красные вина 3-летней выдержки [17].

Исследования, проведенные французскими учеными, показали, что регулярное умеренное потребление вина защищает человека не только от сердечно-сосудистых заболеваний, но и от некоторых видов рака. «За десять лет наблюдения у пациентов Медицинского Центра в Нанси, которые выпивали ежедневно «профилактическую» норму в 300-400 мл вина, смертность от всех болезней в целом была на 30% ниже, чем у непьющих», - пишет доктор Серж Рено, один из ведущих специалистов Франции по профилактике заболеваний, - «в том числе, на 20% ниже была смертность от инфаркта и на 30% - от инсульта» [19].

Обсуждая пользу вина, французские исследователи подчеркивают фактор умеренности. Их данные показывают, что смертность увеличивается в той группе, которая злоупотребляет вином, превышая ежедневную норму. Известный французский врач-диетолог Мишель Монтиньяк предупреждает: «Ни в коей мере нельзя пить больше пол-литра вина в день» [20]. Особенно это касается женщин, организм которых хуже мужского переносит алкоголь во всех его проявлениях. разумное его употребление всегда будет способствовать сочетанию здоровья и удовольствия.

Известно, что многие геронтологические болезни вызваны токсинами и вредными жирами. Австралийский профессор-геронтолог Дэвид Ле Кутер считает, что большую роль во всех этих процессах играет печень. Профессор и его сотрудники обнаружили существенную разницу в строении кровеносных сосудов у старых и молодых людей.

Печень молодых людей имеет мельчайшие поры в стенках сосудов, которые позволяют крови поступать внутрь печени для детоксикации. У престарелых людей эти поры либо вообще отсутствуют, либо закупорены. Это означает, что жиры и токсины не диссимилируются должным образом и накапливаются в организме, отравляя его. Ученые говорят, что можно усилить детоксикационную функцию печени, принимая антиоксиданты и гепатопротекторы, а также... вино в умеренных количествах. Оказывается, винный спирт, который считается главным врагом печени, способствует прочищению пор ее сосудов.

Японский национальный центр возрастных исследований протестировал на интеллект около 2000 человек старше 40 лет, умеренно потребляющих алкоголь. Они показали лучшие результаты, чем те, кто не пьет вообще, или неумеренные любители выпивки. Полученные данные показали, что люди, которые выпивали в день от 1 до 3 стаканов вина/саке в эквивалентном количестве продемонстрировали средний уровень IQ в 108 единиц для мужчин и 106,2 единицы для женщин. Трезвенники же имели уровень IQ на 3-4 единицы меньше. По словам ученых, «алкоголь защищает определенные функции мозга от процесса старения, что оказывает определенное влияние на уровень интеллектуальных способностей» [<http://propivo.com/pivo-zashhishhaet-ot-starcheskogo-marazma-i-bolezni-altsgejmera>].

Исследование на почти семидесяти тысячах французских женщинах показало, что умеренный прием вина уменьшает риск развития сахарного диабета II типа у лиц с ожирением [21]. В настоящее время определено вещество фетуин А – производное печеночного гликопротеина. Фетуин А ухудшает инсулин-сигнализацию. Определение этого вещества в крови является биомаркером риска развития сахарного диабета. Умеренное потребление вина уменьшает концентрацию фетуина А у женщин [22]. Умеренное потребление вина является не только предупреждающим, но лечебным фактором при метаболическом синдроме, особенно при сахарном диабете [23; 24; 25].

Умеренное потребление вина уменьшает отрицательное воздействие курения при метаболическом синдроме [26]. Средиземноморская диета, с умеренным потреблением красного вина уменьшает риск развития метаболического синдрома [8; 12; 27].

Умеренное потребление вина, благодаря этому уменьшает риск заболеваемости опухолевыми заболеваниями [28]. Эти свойства проявляются как в высоких, так и в низких дозах потребления [29; 30]. Длительное употребление красного вина предупреждает развитие рака легкого (на 50%) и предстательной железы (на 57%) [31]. Умеренное

потребление вина предупреждает развитие колоректального рака у мужчин и женщин [32; 33; 34; 35]. Мета-анализ исследований показал, что умеренное потребление вина уменьшает заболеваемость раком почек [36].

В 1991 году американскому телеканалу CBS доктор Серж Рено рассказал о результатах эпидемиологических исследований, получивших название «французский парадокс». А парадокс заключался в том, что среди жителей окрестностей французского города Тулуза смертность от сердечно-сосудистых заболеваний - при том, что местное население никакими диетами себя не изводило - оказалась самой низкой в Европе.

Ученые кинулись исследовать этот феномен и пришли к выводу, что все дело в красном виноградном вине - самом популярном ежедневном напитке французов. Точнее, не в самом вине, а в его полифенолах - соединениях растительного происхождения, которые являются биологически активными веществами и эффективными антиоксидантами [7; 11]. Кроме того, полифенолы винограда обладают Р-витаминной активностью и имеют сильное антибактериальное действие [37; 38].

Виноделие - дело тонкое, сложное и научное. Ученые большое внимание уделяли безотходному производству и экологически чистой продукции. В лаборатории переработки отходов виноделия Института вина и винограда «Магарач» под руководством Ю.А. Огая и В.А. Загоруйко, создали пищевой концентрат полифенолов винограда - «Эноант».

Заметим, что интерес к биологически активным компонентам солнечной ягоды возник не вчера. Еще в середине прошлого века появились сведения о высокой физиологической активности полифенолов винограда. В 70-е годы группе ученых из флавоноидов вина удалось выделить антоцианы - вещества, создающие основу окраски красных вин. И оказалось, что именно эти самые антоцианы обуславливают и высокую Р-витаминную активность винограда, и его способность содействовать накоплению в печени и надпочечниках аскорбиновой кислоты и выведению из крови излишние свободные радикалы - причину многих человеческих недугов [7].

Концентрат «Эноант» с общим содержанием полифенолов 18–20 г/л (флавоноидные мономеры и нефлавоноидные полифенолы и их производные, включая мальвидин, цианидин, дельфинидин, пеонидин, петунидин, кверцетин, рутин, (+) катехин, (-) эпикатехин, (-) эпикатехин-галлат, галловая кислота, сириговая кислота протокатехиновая кислота, хлорогеновая кислота и транс-ресвератрол) значительно богаче некоторыми флавоноидными соединениями по сравнению с сухими винами типа Каберне [39]. Все эти соединения применяются при

нарушениях антиоксидантного баланса организма, которые проявляются при атеросклерозе, ишемической болезни, бронхиальной астме, эмфиземе легких, ревматических заболеваниях сосудов, сахарном диабете, аллергии, лучевой болезни, иммунной недостаточности [15; 40; 41]. В частности, исследованиями В. И. Мизина и соавторов [42] показано, что включение красного столового вина «Каберне» в суточной дозе 200 мл (после обеда) в состав комплексного санаторно-курортного восстановительного лечения больных ИБС положительно влияет на динамику основных контролируемых параметров, включая жалобы, артериальное давление, гемодинамические функции миокарда, толерантность к физической нагрузке, динамику содержания липидов, выраженность всех адаптационных реакций по Гаркави-Ридеру. Сравнение выявленных эффектов вина показало, что наибольшее позитивное влияние связано, прежде всего, с более успешным противодействием стрессу.

Наши ученые, освоив опыт предшественников, пошли дальше. «Эноант» производят не только из виноградных косточек, но и из всего, что остается после производства вина, вплоть до взвеси, удаляемой в процессе осветления. Благодаря уникальным свойствам, он снижает содержание холестерина и гистамина в крови, а значит, делает стенки кровеносных сосудов более эластичными и менее проницаемыми. По данным исследования НИИ физических методов лечения и медицинской климатологии имени И.М. Сеченова [11; 13], антиоксидантная активность «Эноанта» превосходит антиоксидантную активность плазмы крови более чем в три тысячи раз! Клинические исследования, проведенные в нашем университете, показали, что применение концентрата «Эноант» резко повышает эффективность лечения больных, страдающих дисбактериозом на фоне рецидивирующего бронхита и ослабленного иммунитета. В «Эноанте» не содержится алкоголь. По содержанию полезных веществ 0,25 литра «Эноанта» эквивалентно употреблению 5-6 литров красного столового вина «Каберне».

Кроме болезней сердечно-сосудистой системы «Эноант» находит свое применение в гепатологии при неалкогольном жировом гепатозе [43]. Авторы показывают, что улучшаются функциональные показатели печени при курсовом употреблении комбинации полифенолов. У пациентов с гепатитом В и С, оперированных по поводу желчнокаменной болезни, отмечены преимущества от приема «Эноанта», заключающиеся в значительном улучшении функционального состояния печени и плавном восстановлении после операции. Клинические исследования показывают, что «Эноант» снижает повреждение тканей алкоголем, а также уровень тревоги и депрессии при лечении синдрома алкогольной зависимости [39].

Интересные факты по использованию «Эноанта» в хирургии представляют крымские исследователи, которые показали, что концентрат «Эноант» без разведения и в разведениях 1:5 и 1:10 подавлял процесс образования биоплёнок грибов рода *Candida in vitro* [44]. Неразведённый «Эноант» оказывал влияние на уже сформированную биопленку. Это колоссальное открытие, потому что проблема биопленок сегодня одна из актуальных в хирургии хронических ран.

Совместные исследования виноделов и врачей [39] показали, что безалкогольные продукты из винограда обладают множеством полезных эффектов, которые успешно реализуются для профилактики, лечения и реабилитации многих заболеваний. Исследования *in vitro* показали антибактериальное действие «Эноанта» в дозе 1,25 мг/мл (сильное на *St. aureus* и отсутствие на *E. coli* и *S. albicans*) и отсутствие токсических эффектов при той же концентрации. Клинические исследования у детей с пневмонией показали, что «Эноант» восстанавливает бактериальную микрофлору в кишечнике после повреждения антибактериальной терапией. Данные экспериментов на крысах *in vivo* указывают на стресс-защитный, гепатопротекторный и антиатерогенный эффекты «Эноанта» в дозе 0,3 мл/кг и снижение частоты хромосомных aberrаций в ходе спонтанного и индуцированного тироксином мутагенеза. Исследования *in vivo* на крысах и клинические исследования показали иммунокорректирующее и противовоспалительное действие «Эноанта» на ткани пародонта при гингивите, пародонтите и травматическом переломе нижней челюсти.

Также исследования ученых показали, что полифенольный концентрат обладает хорошим протекторным эффектом при использовании химиотерапии, в том числе оказывает выраженное гемопоетическое действие [45; 46]. Авторы показали, что приём «Эноанта» достоверно не влиял на уровень лейкоцитов и тромбоцитов, но наблюдалась тенденция к стабилизации этих показателей крови, что является положительным эффектом при проведении противоопухолевой терапии. Анализ биохимического состава крови, оценка общего состояния больных и регистрация осложнений химиотерапии не выявили побочных реакций «Эноанта». Результаты проведенных исследований показали, что «Эноант» является эффективным и безопасным средством коррекции анемий, возникающих на фоне онкопатологии, и может приниматься в домашних условиях.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что по своим токсическим свойствам и способности вызывать физическую зависимость виноградное вино значительно

менее опасно, чем крепкие алкогольные напитки. Вино значительно превосходит по своим питательным свойствам другие некрепкие алкогольные напитки. Вино, особенно красное, является источником важных биологических веществ, поступление которых в организм с другими пищевыми продуктами ограничено.

Тем, кто бережет свое здоровье, надо помнить, что целебными свойствами обладает лишь натуральное, качественное вино. Фальсифицированные/порошковые вина лечебных свойств не имеют.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пукиш В. С. «Новый» Старый Свет. Очерки по истории виноделия Кубани. Ростов-н/Д: Медиа-Полис; 2015.
2. Калинкина С. А., Мельникова В. А. Развитие винного туризма и виноделия в мире: история и современное состояние. Современные научные исследования и инновации. 2016;1. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2016/01/62942>. Ссылка активна на 20.12.2020.
3. Бутырский А. Г., Могилястый А. А. Выбираем вино. Дионис-Вакх-Бахус в культуре народов мира: научный сборник, вып. 1. Симферополь: Крымский архив; 2002:93-98.
4. Российская фармакопея. СПб: К. Риккер; 1910.
5. Zaridze D. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults. *Lancet*. 2014;9927(383):1465-1473. doi:10.1016/S0140-6736(13)62247-3.
6. Косюра В. Т., Донченко Л. В., Надыкта В. Д. Основы виноделия: учеб. пособие для вузов. 2-е изд., испр. и доп. М: Издательство Юрайт; 2018.
7. Могилястый А. А., Бутырский А. Г., Загоруйко В. А., Огай Ю. А. Полифенолы винограда и вина - альтернатива медикаментозному лечению. Дионис-Вакх-Бахус в культуре народов мира: научный сборник, вып. 1. Симферополь: Крымский архив. 2002:86-93.
8. Петренко В. И., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Сорокина Л. Е., Шевандова А. А., Черноусова И. В., Огай Ю. А. Исследование противовоспалительного и антидиабетического действия полифенолов винограда на экспериментальной модели метаболического синдрома. Виноградарство и виноделие: Сб. науч. тр. ФГБУН «ВНИИВиВ «Магарач» РАН». Том XLIX. Ялта. 2020:243-245.
9. Академик Чазов о сердце и жизни. Аргументы и Факты. 1998;(51).16.12.1998.

10. Mints L. The French Paradox: how to drink wine twice a day and stay healthy (like Emmanuel Macron). *The Telegraph*. 04.04.2019.
11. Черноусова И. В., Зайцев Г. П., Мосолкова В. Е., Гришин Ю. В., Огай Ю. А., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Шрамко Ю. И., Маркосов В. А., Агеева Н. М. Полифенолы винограда – функциональные ингредиенты здорового питания в традиционных и инновационных продуктах виноделия. *Виноградарство и виноделие: Сб. науч. тр. ФГБУН «ВНИИВиВ «Магарач» РАН»*. Том XLIX. Ялта. 2020:258-260.
12. Шрамко Ю. И., Фомочкина И. И., Кубышкин А. В., Черноусова И. В., Огай Ю. А., Петренко В. И., Кропотка А. А., Геращенко Э. Ф., Быкова Н. Л., Акаева А. З., Тончева К. С., Иващенко Н. А. Исследование коррекции метаболического синдрома полифенолами винограда. *Виноградарство и виноделие: Сб. науч. тр. ФГБУН «ВНИИВиВ «Магарач» РАН»*. Том XLIX. Ялта. 2020:264-266.
13. Черноусова И. В., Зайцев Г. П., Гришин Ю. В., Мосолкова В. Е., Огай Ю. А., Фомочкина И. И. Биологическая активность полифенолов винограда красных вин и концентратов при реабилитации больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. *Виноградарство и виноделие: Сб. науч. тр. ФГБУН «ВНИИВиВ «Магарач» РАН»*. Том XLVII. Ялта. 2018:63-68.
14. Dai J., Mukamal K. J., Krasnow R. E., Swan G. E., Reed T. Higher usual alcohol consumption was associated with a lower 41-y mortality risk from coronary artery disease in men independent of genetic and common environmental factors: the prospective NHLBI Twin Study. 2015 Jul;102(1):31-39. doi:10.3945/ajcn.114.106435.
15. Мизин В. И., Ежов В. В., Северин Н. А., Дудченко Л. Ш., Яланецкий А. Я., Загоруйко В. А., Шмигельская Н. А. Итоги и перспективы развития энотерапии крымскими винами. *Виноградарство и виноделие: Сб. науч. тр. ФГБУН «ВНИИВиВ «Магарач» РАН»*. Том XLIX. Ялта. 2020:240-242.
16. Stockley C. S. Is it merely a myth that alcoholic beverages such as red wine can be cardioprotective? *J. Sci. Food Agric*. 2012 Jul;92(9):1815-21. doi:10.1002/jsfa.5696.
17. Жиров И. В., Огурцов П. П. Артериальная гипертензия при злоупотреблении этанолом. *Вопросы наркологии*. 2003;6:73-75.
18. Gémes K., Janszky I., Laugsand L. E., László K. D., Ahnve S., Vatten L. J., Mukamal K. J. Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: results from a large prospective population-based study in Norway. 2016 Apr;279(4):365-75. doi:10.1111/joim.12428
19. Monsoon P. The Father of the French Paradox. *Wine Spectator*. March 15, 1994.
20. Монтиньяк М. Чудесные свойства вин. Как пить вино, чтобы укрепить здоровье. М.: Оникс; 1999.
21. Fagherazzi G., Vilier A., Lajous M., Boutron-Ruault M. C., Balkau B., Clavel-Chapelon F., Bonnet F. Wine consumption throughout life is inversely associated with type 2 diabetes risk, but only in overweight individuals: results from a large female French cohort study. *Eur. J. Epidemiol*. 2014 Nov;29(11):831-9. doi:10.1007/s10654-014-9955-7
22. Joosten M. M., Schrieks I. C., Hendriks H. F. Effect of moderate alcohol consumption on fetuin-A levels in men and women: post-hoc analyses of three open-label randomized crossover trials. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2014;Feb 18,6(1):24. doi:10.1186/1758-5996-6-24
23. Bantle A. E., Thomas W., Bantle J. P. Metabolic effects of alcohol in the form of wine in persons with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2008;57(2):241-5. doi: 10.1016/j.metabol.2007.09.007.
24. Athyros V. G., Liberopoulos E. N., Mikhailidis D. P., Papageorgiou A. A., Ganotakis E. S., Tziomalos K., Kakafika A. I., Karagiannis A., Lambropoulos S., Elisaf M. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. *Angiology*, 2007 Dec-2008 Jan;58(6):689-97. doi:10.1177/0003319707306146.
25. Barrio-Lopez M. T., Bes-Rastrollo M., Sayon-Orea C., Garcia-Lopez M., Fernandez-Montero A., Gea A., Martinez-Gonzalez M. A. Different types of alcoholic beverages and incidence of metabolic syndrome and its components in a Mediterranean cohort. *Clin. Nutr*. 2013 Oct;32(5):797-804. doi:10.1016/j.clnu.2012.12.002.
26. Leibowitz A., Faltin Z., Perl A., Eshdat Y., Hagay Y., Peleg E., Grossman E. Red grape berry-cultured cells reduce blood pressure in rats with metabolic-like syndrome. *Eur. J. Nutr*. 2014 Apr;53(3):973-80. doi: 10.1007/s00394-013-0601-z.
27. Marques-Vidal P., Vollenweider P., Waeber G. Alcohol consumption and incidence of type 2 diabetes. Results from the CoLaus study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2014; Jan.,25(1): 75-84.
28. Juan M. E., Alfaras I., Planas J. M. Colorectal cancer chemoprevention by trans-resveratrol. *Pharmacol. Res*. 2012 Jun;65(6):584-91. doi:10.1016/j.phrs.2012.03.010.
29. Mazué F., Delmas D., Murillo G., Saleiro D., Limagne E., Latruffe N. Differential protective effects of red wine polyphenol extracts (RWEs) on colon carcinogenesis. *Food Funct*. 2014 Apr;5(4):663-70. doi: 10.1039/c3fo60417a.
30. Sancho M., Mach N. Effects of wine polyphenols on cancer prevention. *Nutr. Hosp*. 2014 Oct 3;31(2):535-51. doi: 10.3305/nh.2015.31.2.8091.

31. Barron C. C., Moore J., Tsakiridis T., Pickering G., Tsiani E. Inhibition of human lung cancer cell proliferation and survival by wine. *Cancer. Cell. Int.* 2014 Jan 23;14(1):6. doi: 10.1186/1475-2867-14-6.
32. Aluyen J. K., Ton Q. N., Tran T., Yang A. E., Gottlieb H. B., Bellanger R. A. Resveratrol: potential as anticancer agent. *J. Diet. Suppl.* 2012 Mar;9(1):45-56. doi: 10.3109/19390211.2011.650842.
33. Klarich D. S., Brassler S. M., Hong M. Y. Moderate Alcohol Consumption and Colorectal Cancer Risk. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015 Aug;39(8):1280-91. doi:10.1111/acer.12778
34. Kontou N., Psaltopoulou T., Soupos N., Polychronopoulos E., Xinopoulos D., Linos A., Panagiota-kos D. Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. *Dis. Colon. Rectum.* 2012 Jun;55(6):703-10. doi: 10.1097/DCR.0b013e31824e612a
35. Signorelli P., Fabiani C., Brizzolari A., Paroni R., Casas J., Fabriàs G., Rossi D., Ghidoni R., Caretti A. Natural grape extracts regulate colon cancer cells malignancy. *Nutr. Cancer.* 2015;67(3):494-503. doi: 10.1080/01635581.2015.1004591.
36. Song D. Y., Song S., Song Y., Lee J. E. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2012 May 22;106(11):1881-90. doi: 10.1038/bjc.2012.136.
37. Tresserra-Rimbau A., Medina-Remón A., Lamuela-Raventós R.M., Bulló M., Salas-Salvadó J., Corella D., Fitó M., Gea A., Gómez-Gracia E., Lapetra J., Arós F., Fiol M., Ros E., Serra-Majem L., Pintó X., Muñoz M.A., Estruch R.; Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the PREDIMED population. *Br. J. Nutr.* 2015 Apr;113 Suppl 2:S121-30. doi: 10.1017/S0007114514003262.
38. Vidavalur R., Otani H., Singal P.K., Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp. Clin. Cardiol.* 2006; Fall, 11(3): 217-225.
39. Zagorouiko V., Mizin V., Bogadelnikov I., Ogay U. The Dietary Grape Polyphenol Concentrate "ENOANT" Enables Protection Against Biological Agents. In book: Counteraction to Chemical and Biological Terrorism in East European Countries, Jan., 209: 167-176. doi: 10.1007/978-90-481-2342-1\_21
40. Dudley J., Das S., Mukherjee S., Das D.K. Resveratrol, a unique phytoalexin present in red wine, delivers either survival signal or death signal to the ischemic myocardium depending on dose. *J. Nutr. Biochem.* 2009 Jun;20(6):443-52. doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.05.003
41. Magyar K., Halmosi R., Palfi A., Feher G., Czopf L., Fulop A., Battyany I., Sumegi B., Toth K., Szabados E. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2012;50(3):179-87. doi: 10.3233/CH-2011-1424
42. Мизин В. И., Яланецкий А. Я., Ежов В. В., Душкин И. Ф., Шмигельская Н. А., Плахотный А. С., Бобров М. А., Скрипник Т. М., Литвяк А. М., Бондаренко Н. В. Эффективность энотерапии в восстановительном лечении больных ишемической болезнью на курортах Крыма. *Вестник физиотерапии и курортологии*, 2013;19(2):46-49.
43. Zakharova A. N., Malev A. L., Kaliberdenko V. B., Shanmugaraj K, Keerthanaa B. Characteristic Properties of «Enoant» Bioflavonoids in Alcoholic Liver. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 2020;14(3):106-110. doi:10.37506/ijfimt.v14i3.10335.
44. Постникова О.Н., Лавровская Я.А., Логадырь Т.А. Действие концентрата «Эноант» на биоплёнообразование грибов рода *Candida*. *Проблемы медицинской микологии*, 2020; 3(22):119.
45. Соляник Г. И., Тодор И. Н., Шпилевая С. И., Пясковская О. Н., Дасюкевич О. И. Использование «Эноанта» для коррекции токсических проявлений противоопухолевой терапии цисплатином в эксперименте. *Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Симферополь*, 2005;141 (1): 60-67.
46. Банахевич Н. В., Олейниченко Г. П., Березецкая Н. М., Соляник Г. П. Использование «Эноанта» для коррекции анемий у онкологических больных (клиническое исследование). *Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Симферополь*, 2005;141 (1):68-71.

## REFERENCES

1. Pukish V. S. «New» Old World. Studies on history of winemaking of Kuban. Rostov-on the Don: Media-Polis, 2015. (In Russ.).
2. Kalinkina S. A., Melnikova B. A. Development of wine tourism and winemaking worldwide: history and contemporary state. Modern scientific researches and innovations. 2016;1. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2016/01/62942>. Accessed 20.12.2020. (In Russ.).
3. Butyrskii A. G., Mogilyasty A. A. Select wine. In the book: Dionysus-Bacchus in the culture of the peoples of the world: v.1. Simferopol: Crimean archive. 2002:93-98. (In Russ.).
4. Russian Pharmacopoea. СПб: К. Риккер; 1910.
5. Zaridze D. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults. *Lancet.* 2014;9927(383):1465-1473. doi:10.1016/S0140-6736(13)62247-3.
6. Kosyura V. T., Donchenko L. V., Nadykta V. D. Fundamentals of winemaking: manual. Ed. 2nd. M: Yurait; 2018. (In Russ.).

7. Mogilyasty A. A., Butyrskii A.G., Zagoruyko V. A., Ogai Yu. A. Polyphenols of grape and wine – alternative to medication treatment. *Dionysus-Bacchus in the culture of the peoples of the world: v.1. Simferopol: Crimean archive. 2002:86-93. (In Russ.)*.
8. Petrenko V. I., Kubyshkin A. V., Fomochkina I. I., Sorokina L. Ye., Shevandova A. A., Chernousova I. V., Ogai Yu. A. Investigation of anti-inflammatory and anti-diabetic grape polyphenols effect on experimental model of metabolic syndrome. In the book: *Viniculture and winemaking (papers of Magarach Institute), V. XLIX. Yalta. 2020:243-245. (In Russ.)*.
9. Academician Chazov about heart and life. «*Arguments and Facts*» № 51 16/12/1998. (In Russ.)
10. Mints L. The French Paradox: how to drink wine twice a day and stay healthy (like Emmanuel Macron). *The Telegraph. 04.04.2019.*
11. Chernousova I. V., Zaitsev G. P., Mosolkova V. Ye., Grishin Yu. V., Ogai Yu. A., Kubyshkin A. V., Fomochkina I. I., Shramko Yu. I., Markosov V. A., Ageyeva N. M. Grape Polyphenols – Functional Ingredients of Healthy Nutrition in Traditional and Innovative Winemaking Products. In the book: *Viniculture and winemaking (papers of Magarach Institute), V. XLIX. Yalta. 2020:258-260. (In Russ.)*.
12. Shramko Yu. I., Fomochkina I. I., Kubyshkin A. V., Chernousova I. V., Ogai Yu. A., Petrenko V. I., Kropotka A. A., Gerashchenko E. F., Bykova N. L., Akayeva A. Z., Toncheva K. S., Ivashchenko N. A. Searching metabolic syndrome correction with grape polyphenols. In the book: *Viniculture and winemaking (papers of Magarach Institute), V. XLIX. Yalta. 2020:264-266. (In Russ.)*.
13. Chernousova I. V., Zaitsev G. P., Mosolkova V. Ye., Grishin Yu. V., Ogai Yu. A., Fomochkina I. I. Biological activity of polyphenols of red wines and concentrates in rehabilitation of patients with ischemia heart disease and arterial hypertension. In the book: *Viniculture and winemaking (papers of Magarach Institute), V. XLVII. Yalta. 2018:63-68. (In Russ.)*.
14. Dai J., Mukamal K. J., Krasnow R. E., Swan G. E., Reed T. Higher usual alcohol consumption was associated with a lower 41-y mortality risk from coronary artery disease in men independent of genetic and common environmental factors: the prospective NHLBI Twin Study. 2015 Jul;102(1):31-39. doi:10.3945/ajcn.114.106435.
15. Mizin V. I., Yezhov V. V., Severin N. A., Dudchenko L. S., Yalanetskii A. Ya., Zagoruyko V. A., Shmigelskaia N. A. Sums and perspectives of enotherapy with Crimean wines. In the book: *Viniculture and winemaking (papers of Magarach Institute), V. XLIX. Yalta, 2020:240-242. (In Russ.)*.
16. Stockley C. S. Is it merely a myth that alcoholic beverages such as red wine can be cardioprotective? *J. Sci. Food Agric. 2012 Jul;92(9):1815-21. doi:10.1002/jsfa.5696.*
17. Zhiron I. V., Ogurtsov P. P. Arterial hypertension in alcohol abusing. *Issues of narcology. 2003;6:73-75. (In Russ.)*.
18. Gémes K., Janszky I., Laugsand L. E., László K. D., Ahnve S., Vatten L. J., Mukamal K. J. Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: results from a large prospective population-based study in Norway. 2016 Apr;279(4):365-75. doi: 10.1111/joim.12428
19. Monsoon P. The Father of the French Paradox. *Wine Spectator. March 15, 1994.*
20. Montignac M. Wonderful properties of wines. How to drink wine to improve your health. M.: Onyx, 1999. (In Russ.)
21. Fagherazzi G., Vilier A., Lajous M., Boutron-Ruault M. C., Balkau B., Clavel-Chapelon F., Bonnet F. Wine consumption throughout life is inversely associated with type 2 diabetes risk, but only in overweight individuals: results from a large female French cohort study. *Eur. J. Epidemiol. 2014 Nov;29(11):831-9. doi:10.1007/s10654-014-9955-7.*
22. Joosten M. M., Schrieke I. C., Hendriks H. F. Effect of moderate alcohol consumption on fetuin-A levels in men and women: post-hoc analyses of three open-label randomized crossover trials. *Diabetol. Metab. Syndr. 2014; Feb 18,6(1):24. doi:10.1186/1758-5996-6-24.*
23. Bantle A. E., Thomas W., Bantle J. P. Metabolic effects of alcohol in the form of wine in persons with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism, 2008 Feb;57(2):241-5. doi: 10.1016/j.metabol.2007.09.007.*
24. Athyros V. G., Liberopoulos E. N., Mikhailidis D. P., Papageorgiou A. A., Ganotakis E. S., Tziomalos K., Kakafika A. I., Karagiannis A., Lambropoulos S., Elisaf M. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. *Angiology, 2007 Dec-2008 Jan;58(6):689-97. doi: 10.1177/0003319707306146*
25. Barrio-Lopez M. T., Bes-Rastrollo M., Sayon-Orea C., Garcia-Lopez M., Fernandez-Montero A., Gea A., Martinez-Gonzalez M. A. Different types of alcoholic beverages and incidence of metabolic syndrome and its components in a Mediterranean cohort. *Clin. Nutr. 2013 Oct;32(5):797-804. doi:10.1016/j.clnu.2012.12.002.*
26. Leibowitz A., Faltin Z., Perl A., Eshdat Y., Hagay Y., Peleg E., Grossman E. Red grape berry-cultured cells reduce blood pressure in rats with metabolic-like syndrome. *Eur. J. Nutr. 2014 Apr;53(3):973-80. doi: 10.1007/s00394-013-0601-z.*
27. Marques-Vidal P., Vollenweider P., Waerber G. Alcohol consumption and incidence of type 2 diabetes. Results from the CoLaus study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2014; Jan., 25(1): 75-84.*

28. Juan M. E., Alfaras I., Planas J. M. Colorectal cancer chemoprevention by trans-resveratrol. *Pharmacol. Res.* 2012 Jun;65(6):584-91. doi: 10.1016/j.phrs.2012.03.010
29. Mazué F., Delmas D., Murillo G., Saleiro D., Limagne E., Latruffe N. Differential protective effects of red wine polyphenol extracts (RWEs) on colon carcinogenesis. *Food Funct.* 2014 Apr;5(4):663-70. doi:10.1039/c3fo60417a.
30. Sancho M., Mach N. Effects of wine polyphenols on cancer prevention. *Nutr. Hosp.* 2014 Oct 3;31(2):535-51. doi:10.3305/nh.2015.31.2.8091.
31. Barron C.C., Moore J., Tsakiridis T., Pickering G., Tsiani E. Inhibition of human lung cancer cell proliferation and survival by wine. *Cancer. Cell. Int.* 2014 Jan 23;14(1):6. doi: 10.1186/1475-2867-14-6.
32. Aluyen J. K., Ton Q. N., Tran T., Yang A. E., Gottlieb H. B., Bellanger R. A. Resveratrol: potential as anticancer agent. *J. Diet. Suppl.* 2012 Mar;9(1):45-56. doi: 10.3109/19390211.2011.650842.
33. Klarich D.S., Brassler S.M., Hong M.Y. Moderate Alcohol Consumption and Colorectal Cancer Risk. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015 Aug;39(8):1280-91. doi:10.1111/acer.12778.
34. Kontou N., Psaltopoulou T., Soupos N., Polychronopoulos E., Xinopoulos D., Linos A., Panagiota-kos D. Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. *Dis. Colon. Rectum.* 2012 Jun;55(6):703-10. doi: 10.1097/DCR.0b013e31824e612a.
35. Signorelli P., Fabiani C., Brizzolari A., Paroni R., Casas J., Fabriàs G., Rossi D., Ghidoni R., Caretti A. Natural grape extracts regulate colon cancer cells malignancy. *Nutr. Cancer.* 2015;67(3):494-503. doi:10.1080/01635581.2015.1004591.
36. Song D. Y., Song S., Song Y., Lee J. E. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2012 May 22;106(11):1881-90. doi: 10.1038/bjc.2012.136.
37. Tresserra-Rimbau A., Medina-Remón A., Lamuela-Raventós R.M., Bulló M., Salas-Salvadó J., Corella D., Fitó M., Gea A., Gómez-Gracia E., Lapetra J., Arós F., Fiol M., Ros E., Serra-Majem L., Pintó X., Muñoz M. A., Estruch R.; Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the PREDIMED population. *Br. J. Nutr.* 2015 Apr;113 Suppl 2:S121-30. doi: 10.1017/S0007114514003262.
38. Vidavalur R., Otani H., Singal P.K., Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp. Clin. Cardiol.* 2006; Fall, 11(3): 217-225.
39. Zagoruiko V., Mizin V., Bogadelnikov I., Ogay U. The Dietary Grape Polyphenol Concentrate “ENOANT” Enables Protection Against Biological Agents. In book: Counteraction to Chemical and Biological Terrorism in East European Countries, Jan., 2009:167-176. doi: 10.1007/978-90-481-2342-1\_21.
40. Dudley J., Das S., Mukherjee S., Das D.K. Resveratrol, a unique phytoalexin present in red wine, delivers either survival signal or death signal to the ischemic myocardium depending on dose. *J. Nutr. Biochem.* 2009 Jun;20(6):443-52. doi:10.1016/j.jnutbio.2008.05.003.
41. Magyar K., Halmosi R., Palfi A., Feher G., Czopf L., Fulop A., Battyany I., Sumegi B., Toth K., Szabados E. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2012;50(3):179-87. doi: 10.3233/CH-2011-1424.
42. Mizin V. И., Yalanetskii A. Ya., Yezhov V. V., Dushkin I. F., Shmigelskaia N. A., Plkhotny A. S., Bobrov M. A., Skripnik T. M., Litvyak A. M., Bondarenko N. B. Efficacy of enotherapy in rehabilitation of patients with ischemic heart disease at Crimean resorts. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*, 2013;19(2):46-49. (In Russ.).
43. Zakharova A. N., Malev A. L., Kaliberdenko V. B., Shanmugaraj K, Keerthanaa B. Characteristic Properties of «Enoant» Bioflavonoids in Alcoholic Liver. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 2020;14(3):106-110. doi:10.37506/ijfmt.v14i3.10335.
44. Postnikova O. N., Lavrovskaya Ya. A., Logadyr T.A. Effect of “Enoant” concentrate on film-making by fungi *Candida* spp. *Problems of medical mycology*, 2020; 3(22):119. (In Russ.).
45. Solyanik G. I., Todor I. N., Shpilevaya S. I., Piaskovskaia O. N., Dasyukevich O. I. “Enoant” exploration for the correction of toxic manifestations of antitumoral therapy with Cisplatin in experiment. *Problems, achievements and perspectives of medical-and-biological sciences and practical health care. Simferopol.* 2005;141(1):60-67. (In Russ.).
46. Banakhevich N. V., Oleynichenko G. P., Berezetskaya N. M., Solyanik G. P. “Enoant” exploration to correct anemia in oncological patients (clinical research). *Problems, achievements and perspectives of medical-and-biological sciences and practical health care. Simferopol*, 2005;141(1):68-71. (In Russ.).

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I ТИПА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Быков Ю. В.**

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, улица Мира, 310, Ставрополь, Россия

**Для корреспонденции:** Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», e-mail: yubykov@gmail.com

**For correspondence:** Bykov Yuriy Vitalievich, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University, e-mail: yubykov@gmail.com

**Information about author:**

Bykov Yu. V., <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

### РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из тяжелых и прогрессирующих эндокринных заболеваний в детском возрасте. СД I типа наиболее частая форма этой патологии у детей и подростков, в основе которого лежит аутоиммунный процесс, приводящий к постепенному поражению и гибели  $\beta$  клеток поджелудочной железы. По ходу прогрессирования заболевания, СД имеет много серьезных осложнений, главным из которых является дисфункция и поражение центральной нервной системы (ЦНС). Среди ведущих причин нарушения функции ЦНС при СД выделяют: сосудистые, метаболические, нейродегенеративные и воспалительные причины. Основным клиническим проявлением дисфункции СД в педиатрической практике являются когнитивные нарушения, которые характеризуются нарушением памяти и снижением интеллектуальной функции. Несмотря на достигнутые успехи при лечении СД, профилактика и диагностика нарушения ЦНС при данной патологии остается актуальным направлением в эндокринологической практике, особенно среди детей и подростков.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дисфункция центральной нервной системы, когнитивные нарушения, профилактика, дети и подростки

### TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN PEDIATRIC PRACTICE AND DAMAGE TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**Bykov Yu. V.**

Stavropol State Medical University

### SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is one of severe and progressive endocrine system diseases that occur in childhood. Type 1 DM, the form most commonly seen in children and adolescents, develops as an autoimmune process that gradually inflicts damage and causes death of pancreatic  $\beta$  cells. During its course MD gives rise to a number of severe complications, the most significant of which is the dysfunction and damage of the central nervous system (CNS). The leading causes of CNS damage in DM can be subdivided into vascular, metabolic, neurodegenerative and inflammatory. The main clinical presentation of DM in pediatric practice is cognitive impairment, characterized by a decline in memory and intellectual function. Despite the success that have been achieved in the MD treatment field, prevention and detection of CNS function impairment occurring in this disease remains an important direction for research in the endocrine practice, especially when treating children and adolescents.

**Keywords:** diabetes mellitus, central nervous system dysfunction, cognitive impairment, prevention, children and adolescents

Сахарный диабет (СД) – это хроническое, прогрессирующее, эндокринное, неинфекционное заболевание, в результате которого происходит хроническое разрушение инсулин-продуцирующих клеток ( $\beta$  клеток поджелудочной железы) [1]. Не вызывает сомнения тот факт, что на данный момент данная эндокринопатия является глобальной проблемой здравоохранения по всему миру, которая уже приобрела размеры эпидемии [2]. Согласно последним научным данным, в последнее десятилетие распространенность СД во всем мире существенно увеличилась [3], так согласно «Международной Федерации СД» количество больных с

данной патологией в мире в 2019 году оценивалось в 463 миллиона человек, а к 2030 году оно может увеличиться до 578 миллионов, а к 2045 году - до 700 миллионов [4].

Сегодня Всемирная организация Здравоохранения (ВОЗ) определяет СД как хроническое метаболическое заболевание, вызванное наследственным и/или приобретенным дефицитом выработки инсулина поджелудочной железой или неэффективностью вырабатываемого инсулина [5]. Наиболее распространенными формами этого заболевания являются СД I типа, при котором возникает абсолютный дефицит инсулина вслед-

ствии разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (данный тип СД особенно типичен для детского и подросткового возраста) и СД II типа (на который приходится > 85% случаев всех заболевших, как правило, среди взрослого населения), при котором инсулинорезистентность приводит к выраженной гипергликемии [6]. Показано, что среди многих хронических заболеваний, именно СД является одним из частых хронических и тяжелых заболеваний, являясь одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [7].

Несмотря на то, что при диагностике и лечении СД в последние десятилетия достигнуты определенные успехи, возникновения разнообразных коморбидных осложнений по ходу развития данного заболевания, сегодня является актуальной и часто неразрешенной клинической проблемой [8]. Не вызывает сомнения тот факт, что наличие осложнений и коморбидной патологии при СД имеет весьма негативные последствия, приводя к резкому ухудшению как качества, так и продолжительности жизни у таких пациентов [9]. Среди основных коморбидных осложнений при данном заболевании следует особо отметить: поражение центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), патологию сердечно-сосудистой системы (ССС) (особенно развитие ишемической болезни сердца и периферическая сосудистая недостаточность), осложнения со стороны почек и зрения [4; 9].

**Поражения центральной и периферической нервной системы при сахарном диабете**

На данный момент уже точно доказано, что СД значительно усиливает дисфункцию как ЦНС, так ПНС, что увеличивает риск развития неврологических и психических заболеваний по ходу течения этой патологии [10]. Обширные данные недавних клинических и экспериментальных исследований показывают, что длительные гипергликемические состояния, приводят к прогрессирующему нарушению нейрональной функции в головном мозге при СД [11], что связывают с массивными с микро- и макрососудистыми осложнениями в ЦНС при СД [12]. В результате чего основной коморбидной патологией ЦНС при данной патологии может быть: сосудистая деменция, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [13] и эпилепсия [14], что приводит к увеличению преждевременной летальности. С другой стороны, диабетическая энцефалопатия, важное нейрокогнитивное осложнение СД, которое увеличивает снижение когнитивных функций, ускорения развития болезни Альцгеймера и других форм деменции [12]. Данные коморбидные осложнения вызванных СД со стороны ЦНС могут включать структурные изменения или атрофию головного мозга, а также изменения электрофизиологических свойств, которые в конечном

итоге и приводят к выраженному снижению когнитивных функций у таких пациентов [10]. Хотя влияние СД на сенсомоторные области недостаточно изучено, осложнения со стороны ПНС при данном заболевании, также хорошо известны [12]. Для СД характерно частое возникновение микро-сосудистой патологии в ПНС [12].

**Ведущие причины неврологической коморбидности и дисфункции при сахарном диабете**

**Сосудистые причины.** Сосудистые осложнения являются ведущей причиной коморбидности и летальности пациентов с СД [5]. Показано, что связанные с этой патологией микрососудистые осложнения поражают не только головной мозг и периферические нервные стволы, но и сосудистую сеть сетчатки и почек [12]. Сосудистые изменения происходят из хронического гипергликемического состояния, которое может поражать как крупные, так и мелкие кровеносные сосуды, что вызывает макро- и микроангиопатию [15].

**Метаболические причины.** Метаболические изменения являются одним из центральных механизмов, опосредующих функциональные изменения мозга головного, связанные с гипогликемическими состояниями на фоне СД [16]. Доказано, что острая, хроническая и/или рецидивирующая гипогликемия активирует несколько метаболических путей, что увеличивает потребление альтернативных субстратов, таких как кетоновые тела, гликоген и монокарбоксилаты, что усиливает дисфункцию работы ЦНС при СД [16].

**Нейродегенеративные причины.** Найдены общие нейродегенеративные пути в развитии деменции и СД, за счет усиления окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и воспаления, которые наблюдаются при этих нарушениях [17]. В данном случае «диабетический мозг» (с контролируемой или неконтролируемой гипергликемией) демонстрирует повреждение нервных клеток с широким профилем микро- и макроструктурных изменений, ведущих к нейродегенерации и прогрессирующей когнитивной дисфункции [5].

**Воспалительные причины.** Известно, что инсулинорезистентность и СД тесно связаны с хроническим воспалением [5]. В экспериментах на животных показано, что противовоспалительные цитокины, например, ФНО- $\alpha$ , сверхэкспрессируются в жировой ткани животных с ожирением, что объясняет связь между ожирением, СД и хроническим воспалением [5].

**Особенности развития и течения СД у детей**

СД I типа становится все более серьезной проблемой среди детей и подростков в связи с резким ростом заболеваемости данной патологии в этой возрастной группе [18]. Например, согласно последним статистическим данным «Международной федерации диабета», СД I типа поражает примерно

500 000 детей в возрасте до 15 лет по всему миру, при этом ежегодный рост заболеваемости увеличивается приблизительно на 3% [19]. Ведущая научная теория на сегодняшний день заключается в том, что СД I типа - это в первую очередь аутоиммунное заболевание, которое характеризуется медленно прогрессирующей деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которая в течение нескольких лет к снижению секреции инсулина и развитию клинически выраженного инсулинозависимого СД [20]. Участие иммунной системы в развитии данного заболевания известно уже на протяжении многих лет, о чем свидетельствует обнаружение антител (АТ), распознающих компоненты  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и инсулин в крови больных детей еще за несколько лет до развития клинической стадии СД I типа [20]. Показано, что выработка специфических АТ к  $\beta$ -клеткам на доклиническом этапе происходит, когда погибает не менее 80–90% из общего числа  $\beta$ -клеток [21]. В наших недавних работах, было показано, что наиболее высокие титры АТ к инсулиновым рецепторам у детей с СД I типа были обнаружены именно на стадии дебюта заболевания [22], а увеличение АТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам у детей с хроническим течением СД I типа выявлялось на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) [23].

Множественные типы иммунных клеток вносят вклад в патогенез СД I типа, вовлекая как врожденные, так и адаптивные иммунные механизмы, что приводит к увеличению аутореактивных и антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов, что провоцирует воспаление островков поджелудочной железы и вызывает инсулит [21]. Однако несмотря на интенсивные исследования в области СД I типа в педиатрической практике, начальные сигналы, запускающие аутоиммунные реакции, внутриклеточные медиаторы, которые приводят к разрушению  $\beta$ -клеток, остаются еще плохо изученными, что препятствует развитию эффективных профилактических и терапевтических стратегии при данном заболевании [24].

Особенности поражения нервной системы у детей больных сахарным диабетом I типа

Показано, что постоянно увеличивающаяся заболеваемость СД I типа, особенно среди детей раннего возраста, приводит к увеличению числа острых осложнений этого заболевания, в первую очередь за счет дисфункции ЦНС [25]. Так, по данным «Международного общества педиатрии и подросткового СД», именно ДКА является наиболее частым из острых осложнений СД I типа у детей и подростков [26]. Частота развития ДКА на фоне СД варьирует в широких пределах и составляет от 12,8% до 80% [25]. На сегодняшний день хорошо доказано, что ДКА не только повышает риск отека головного мозга и развития когнитивных наруше-

ний, но и является частой причиной летальности среди детей и подростков на фоне СД I типа [27].

С другой стороны, современные исследования показывают, что на фоне развития СД I у детей поражается большая часть структур ЦНС, включая различные области серого и белого вещества, по сравнению со здоровыми людьми, что может быть ведущей причиной возникновения мозговой дисфункции с выраженными когнитивными нарушениями у данного контингента больных [28]. Когнитивные изменения в педиатрической практике на фоне данного заболевания включают в первую очередь нарушения памяти, внимания и успеваемости, и являются одними из наиболее серьезных нарушений дисфункции ЦНС, наблюдаемых у детей с СД [29].

Среди других важных аспектов, которые следует учитывать, является связь гликемического контроля и структурных изменений в ЦНС у детей и подростков с СД [28]. Сегодня все больше данных приводится в подтверждение того, что частые, плохо контролируемые гипергликемические изменения, напрямую связаны со структурными изменениями в головном мозге детей и подростков больных СД I типа [28]. Есть данные [30], что хроническая гипергликемия у детей с СД I типа увеличивают риск как когнитивной дисфункции, так и микроструктурных изменений в трактах белого вещества головного мозга.

Ранние проявления дисфункции ЦНС у детей на фоне СД I типа

Было отмечено, что уже первые эпизоды ДКА на фоне дебюта СД I типа были связаны с возникновением долгосрочных и неблагоприятных когнитивных эффектов у детей и подростков [31]. Родители и медработники сообщали о возникновении проблем с обучением и плохой концентрацией у детей после первых эпизодов ДКА (эти эффекты особенно заметны у тех детей, кто заболевает СД в раннем возрасте, до 6-7 лет [30]), что в последующем приводило к нарастающему снижению функции памяти у детей при хронофикации процесса [32].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении почти 100 лет пациенты с СД I типа получали «паллиативное» лечение инсулином, при этом многие пациенты имеют долгую жизнь с достаточно хорошим качеством, но даже при современном лечении это заболевание по-прежнему вызывает серьезные осложнения и увеличивает смертность. Раннее выявление, обследование и лечение детей с СД важны для предотвращения долгосрочных осложнений этого заболевания. Подход к профилактике СД I типа может представлять собой жизнеспособную альтернативу реальной инсулинотерапии путем блокирования аутоиммун-

ного ответа, пока масса  $\beta$ -клеток все еще остается достаточной [21]. По этой причине в последние несколько десятилетий профилактические исследования начали сосредотачиваться на пациентах с риском развития СД, у которых аутоиммунный процесс продолжается, но масса  $\beta$ -клеток все еще сохраняется [21].

Дети с СД (любого типа) подвержены повышенному риску возникновения многих осложнений со стороны основных систем жизнедеятельности. Из ведущих долгосрочных осложнений при СД следует выделить осложнения со стороны когнитивной функции, задержка роста и полового созревания, инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения (особенно микрососудистые осложнения) [33]. В последнее время в развитии как самого СД, так и его осложнений большое внимание уделяется хронобиологической теории, а также вовлечению в развитие этого патологического состояния пинеальной железы (эпифиза) [34].

Несмотря на перспективные разработки в профилактике и диагностике СД (в том числе и при нарушении работы ЦНС), основные научные разработки на сегодняшний день, ведутся в основном среди взрослого населения. Что же касается данной проблематики по СД среди больных детей, научных работ в этом направлении гораздо меньше, что можно объяснить узкой клинической спецификой течения СД в детском возрасте (особенно СД I типа). Таким образом, можно сделать вывод, что по проблематики профилактики и диагностики нарушения ЦНС у детей больных СД, сегодня остается больше вопросов, чем ответов, что является актуальным направлением для дальнейшего изучения в этой области.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Arroyave F., Montaño D., Lizcano F. Diabetes Mellitus Is a Chronic Disease that Can Benefit from Therapy with Induced Pluripotent Stem Cells. 2020;21(22):8685. doi: 10.3390/ijms21228685.
2. Avilés-Santa M.L., Monroig-Rivera A., Soto-Soto A., Lindberg N.M. Current State of Diabetes Mellitus Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Latin America: Challenges and Innovative Solutions to Improve Health Outcomes Across the Continent. *CurrDiab Rep.* 2020;20(11):62. doi:10.1007/s11892-020-01341-9.
3. Zhao R., Lu Z., Yang J., Zhang L., Li Y., Zhang X. Drug Delivery System in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Front BioengBiotechnol.* 2020;8:880. doi: 10.3389/fbioe.2020.00880.
4. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw JE, Bright D., Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
5. Infante-Garcia C., Garcia-Alloza M. Review of the Effect of Natural Compounds and Extracts on Neurodegeneration in Animal Models of Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2533. doi:10.3390/ijms20102533.
6. Forouhi N.G., Wareham N.J. Epidemiology of diabetes. *Medicine.* 2014;42:698–702. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007.
7. Pati S., van den Akker M., Schellevis F.G., Jena S., Burgers J.S. Impact of comorbidity on health-related quality of life among type 2 diabetic patients in primary care. *Prim Health Care Res Dev.* 2020;21:e9. doi:10.1017/S1463423620000055
8. Graves L.E., Donaghue K.C. Vascular Complication in Adolescents With Diabetes Mellitus. 2020;11:370. doi: 10.3389/fendo.2020.00370.
9. Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation.* 2017;14:21. doi:10.1186/s12974-016-0774-5
10. Rozanska O., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):841. doi: 10.3390/ijms21030841.
11. Seaquist E.R. The Impact of Diabetes on Cerebral Structure and Function. *Psychosom Med.* 2015;77(6):616–21. doi:10.1097/PSY.0000000000000207.
12. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(1):3-11. doi:10.2337/db19-0321.
13. Peng H., Luo P., Li Y., Wang C., Liu X., Ye Z., Li C., Lou T. Simvastatin alleviates hyperpermeability of glomerular endothelial cells in early-stage diabetic nephropathy by inhibition of RhoA/ROCK1. *PLoS One.* 2013;8:e80009. doi: 10.1371/journal.pone.0080009.
14. Prasad S., Sajja R.K., Naik P., Cucullo L. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *J Pharmacovigil.* 2014;2:125. doi:10.4172/2329-6887.1000125.
15. Domingueti C.P., Dusse L.M., Carvalho M., de Sousa L.P., Gomes K.B., Fernandes A.P. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J. Diabetes Complicat.* 2016;30:738–745. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.
16. Rehni A.K., Dave K.R. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *MolNeurobiol.* 2018;55(12):9075-9088. doi:10.1007/s12035-018-1044-6.
17. Pugazhenth S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes,

- and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017;1863(5):1037-1045. doi:10.1016/j.bbadis.2016.04.017.
18. Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G., Jarosz-Chobot P., Techmanska I., Bautembach-Minkowska J., Mysliwiec M., Zmyslowska A., Pietrzak I., Malecki M.T., Mlynarski W. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631–2635. doi: 10.1007/s00125-012-2621-2.
  19. Temneanu O.R., Trandafir L.M., Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life*. 2016;9(3):235-239.
  20. Santi E., Tascini G., Toni G., Berio M.G., Esposito S. Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(19):3677. doi: 10.3390/ijerph16193677.
  21. Rapini N., Schiaffini R., Fierabracci A. Immunotherapy Strategies for the Prevention and Treatment of Distinct Stages of Type 1 Diabetes: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2103. doi: 10.3390/ijms21062103.
  22. Батурич В.А., Быков Ю.В., Мамцева Г.И., Углова Т.А. Сравнительный анализ уровня антител к инсулиновым рецепторам у детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от стадии заболевания. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2016;11(1):80-82. doi:10.14300/mnnc.2016.11003
  23. Быков Ю.В., Батурич В.А., Углова Т.А. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания. *Медицина* 2020;8(2):73-80. doi:10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80
  24. Engin F. ER stress and development of type 1 diabetes. *J Investig Med*. 2016;64(1):2-6. doi: 10.1097/JIM.0000000000000229.
  25. Szymgel L., Kosiak W., Zorena K., Mysliwiec M. Optic Nerve and Cerebral Edema in the Course of Diabetic Ketoacidosis. *CurrNeuropharmacol*. 2016;14(8):784-791. doi: 10.2174/1570159x14666160225155151.
  26. Wolfsdorf J.I., Allgrove J., Craig M.E., Edge J., Glaser N., Jain V., Lee W.W., Mungai L.N., Rosenbloom A.L., Sperling M.A., Hanas R.A. Chapter 11: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014*. *Pediatr. Diabetes*. 2014;15(Suppl. 20):154–179. doi:10.1111/pedi.12165.
  27. Assefa B., Zeleke H., Murugan R., Wondwossen K. Incidence and predictors of diabetic ketoacidosis among children with diabetes in west and east Gojjam zone referral hospitals, northern Ethiopia, 2019. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):164. doi:10.1186/s13052-020-00930-4.
  28. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Arzaghi S.M., Larijani B. Association of diabetes mellitus and structural changes in the central nervous system in children and adolescents: a systematic review. *J Diabetes MetabDisord*. 2017;16:10. doi: 10.1186/s40200-017-0292-8.
  29. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open*. 2016;6(4):e007917. doi:10.1136/bmjopen-2015-007917.
  30. Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016;71(7):563-576. doi:10.1037/a0040455.
  31. Semenkovich K., Bischoff A., Doty T., Nelson S., Siller A.F., Hershey T., Arbeláez A.M. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:492–499. doi:10.1111/pedi.12314.
  32. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., Marzelli M.J., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer S.A., White N.H., Tsalikian E., Jo B., Reiss A. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care*. 2019;42(3):443–449. doi:10.2337/dc18-1405.
  33. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604. doi:10.1038/s41574-018-0048-7
  34. Qian J., Scheer FA. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends EndocrinolMetab*. 2016;27(5):282-293. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.005

## REFERENCE

1. Arroyave F., Montañó D., Lizcano F. Diabetes Mellitus Is a Chronic Disease that Can Benefit from Therapy with Induced Pluripotent Stem Cells. 2020;21(22):8685. doi: 10.3390/ijms21228685.
2. Avilés-Santa M.L., Monroig-Rivera A., Soto-Soto A., Lindberg N.M. Current State of Diabetes Mellitus Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Latin America: Challenges and Innovative Solutions to Improve Health Outcomes Across the Continent. *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):62. doi:10.1007/s11892-020-01341-9.
3. Zhao R., Lu Z., Yang J., Zhang L., Li Y., Zhang X. Drug Delivery System in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Front BioengBiotechnol*. 2020;8:880. doi: 10.3389/fbioe.2020.00880.
4. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw JE, Bright D.,

- Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
5. Infante-Garcia C., Garcia-Alloza M. Review of the Effect of Natural Compounds and Extracts on Neurodegeneration in Animal Models of Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2533. doi:10.3390/ijms20102533.
6. Forouhi N.G., Wareham N.J. Epidemiology of diabetes. *Medicine.* 2014;42:698–702. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007.
7. Pati S., van den Akker M., Schellevis F.G., Jena S., Burgers J.S. Impact of comorbidity on health-related quality of life among type 2 diabetic patients in primary care. *Prim Health Care Res Dev.* 2020;21:e9. doi:10.1017/S1463423620000055
8. Graves L.E., Donaghue K.C. Vascular Complication in Adolescents With Diabetes Mellitus. 2020;11:370. doi:10.3389/fendo.2020.00370.
9. Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation.* 2017;14:21. doi:10.1186/s12974-016-0774-5
10. Rozanska O., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):841. doi: 10.3390/ijms21030841.
11. Seaquist E.R. The Impact of Diabetes on Cerebral Structure and Function. *Psychosom Med.* 2015;77(6):616–21. doi:10.1097/PSY.0000000000000207.
12. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(1):3-11. doi:10.2337/db19-0321.
13. Peng H., Luo P., Li Y., Wang C., Liu X., Ye Z., Li C., Lou T. Simvastatin alleviates hyperpermeability of glomerular endothelial cells in early-stage diabetic nephropathy by inhibition of RhoA/ROCK1. *PLoS One.* 2013;8:e80009. doi: 10.1371/journal.pone.0080009.
14. Prasad S., Sajja R.K., Naik P., Cucullo L. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *J Pharmacovigil.* 2014;2:125. doi:10.4172/2329-6887.1000125.
15. Domingueti C.P., Dusse L.M., Carvalho M., de Sousa L.P., Gomes K.B., Fernandes A.P. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complicat.* 2016;30:738–745. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.
16. Rehni A.K., Dave K.R. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *MolNeurobiol.* 2018;55(12):9075-9088. doi:10.1007/s12035-018-1044-6.
17. Pugazhenti S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017;1863(5):1037-1045. doi:10.1016/j.bbadis.2016.04.017.
18. Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G., Jarosz-Chobot P., Techmanska I., Bautembach-Minkowska J., Mysliwiec M., Zmyslowska A., Pietrzak I., Malecki M.T., Mlynarski W. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia.* 2012;55(10):2631–2635. doi:10.1007/s00125-012-2621-2.
19. Temneanu O.R., Trandafir L.M., Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life.* 2016;9(3):235-239.
20. Santi E., Tascini G., Toni G., Berioli M.G., Esposito S. Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(19):3677. doi: 0.3390/ijerph16193677.
21. Rapini N., Schiaffini R., Fierabracci A. Immunotherapy Strategies for the Prevention and Treatment of Distinct Stages of Type 1 Diabetes: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2103. doi:10.3390/ijms21062103.
22. Baturin V.A., Bykov Yu.V., Mamtseva G.I., Uglova T. A. Comparative analysis of antibodies to insulin receptors for children with type B insulin-dependant diabetes subject to the illness stage. *Medical news of the north Caucasus.* 2016;11(1):80-82. doi:10.14300/mnnc.2016.11003. (In Russ)
23. Bykov Yu.V., Baturin V.A., Uglova T. A. Estimating the Levels of Autoantibodies to NMDA and Dopamine Receptors in Children with Diabetes Mellitus Type I, Subject to The Condition Severity. *Medicine.* 2020;8(2):73-80. doi:10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80. (In Russ)
24. Engin F. ER stress and development of type 1 diabetes. *J Investig Med.* 2016;64(1):2-6. doi: 10.1097/JIM.0000000000000229.
25. Szmygel L., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec M. Optic Nerve and Cerebral Edema in the Course of Diabetic Ketoacidosis. *CurrNeuropharmacol.* 2016;14(8):784-791. doi: 10.2174/1570159x14666160225155151.
26. Wolfsdorf J.I., Allgrove J., Craig M.E., Edge J., Glaser N., Jain V., Lee W.W., Mungai L.N., Rosenbloom A.L., Sperling M.A., Hanas R.A. Chapter 11: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatr. Diabetes.* 2014;15(Suppl. 20):154–179. doi:10.1111/pedi.12165.
27. Assefa B., Zeleke H., Murugan R., Wondwossen K. Incidence and predictors of diabetic ketoacidosis among children with diabetes in west and east Gojjam zone referral hospitals, northern Ethiopia,

---

2020, том 23, № 4

2019. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):164. doi:10.1186/s13052-020-00930-4.

28. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Arzaghi S.M., Larijani B. Association of diabetes mellitus and structural changes in the central nervous system in children and adolescents: a systematic review. *J Diabetes MetabDisord.* 2017;16:10. doi: 10.1186/s40200-017-0292-8.

29. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open.* 2016;6(4):e007917. doi:10.1136/bmjopen-2015-007917.

30. Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol.* 2016;71(7):563-576. doi:10.1037/a0040455.

31. Semenkovich K., Bischoff A., Doty T., Nelson S., Siller A.F., Hershey T., Arbeláez A.M. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:492–499. doi:10.1111/pedi.12314.

32. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., Marzelli M.J., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer S.A., White N.H., Tsalikian E., Jo B., Reiss A. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care.* 2019;42(3):443–449. doi:10.2337/dc18-1405.

33. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):591–604. doi:10.1038/s41574-018-0048-7

34. Qian J., Scheer FA. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends EndocrinolMetab.* 2016;27(5):282-293. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.005

## ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Лудан В. В., Польская Л. В.

*Кафедра кафедры пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.*

**Для корреспонденции:** Лудан Вера Васильевна, доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: docvera3@mail.ru

**For correspondence:** Ludan Vera Vacilyevna, Associate Professor of the Propaedeutics internal medicine Department of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: docvera3@mail.ru

### Information about author:

Ludan V. V., <http://orcid.org/0000-0003-4806-7610>

Polskaya L. V., <http://orcid.org/0000-0002-9594-2695>

### РЕЗЮМЕ

В работе изучали эффективность профилактических мер при остеопорозе у взрослых, так как большинство современных методов его профилактики не всегда дают положительный результат, чем предполагалось. С учетом длительного бессимптомного течения остеопороза, по сути, проводится вторичная профилактика возникновения повторных его осложнений. При этом основное внимание уделяется потреблению кальция, как основного минерала для укрепления плотности костной ткани, однако, по данным статистики это не ведет к снижению заболеваемости остеопорозом. Поэтому, для оценки результативности профилактических мер, был проведен литературный обзор, как отечественных, так и зарубежных научных источников, о состоянии костной ткани за весь период жизнедеятельности. Целью нашей работы является выявить периоды первичных нарушений синтеза кости и его причины и, следовательно, пути сохранения и восстановления костной ткани на протяжении всей жизни. Было установлено, анализируя данные источники о состоянии костной ткани в детском и зрелом возрасте, с учетом различных географических расположений, что качество строения костной ткани, на первом месте зависит от качества продуктов питания и, в первую очередь, от его минерального состава и витаминов. Но, в настоящее время с учётом факторов, ухудшающих, как внешнюю среду, так и продукты питания, минерализация костной ткани ухудшается, что требует постоянного восполнения минералов, препаратами кальция и натуральными витаминами. Особого внимания заслуживает то, что, как отмечено во всех источниках, нарушения формирования костной ткани начинаются с детского возраста, поэтому поддержание нормальной минерализации кости в этом периоде, способствует формированию её прочности на всю последующую жизнь, что и составляет основу профилактики остеопороза у взрослых. Немаловажную роль играет и умеренная физическая нагрузка.

**Ключевые слова:** остеопороз; костная ткань; кальций; витамины; микроэлементы; антиоксидантная система.

## PREVENTION OF OSTEOPOROSIS

Ludan V. V., Polskaya L. V.

*Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The work studied the effectiveness of preventive measures for osteoporosis in adults, since most modern methods of its prevention do not always give a positive result than expected. Taking into account the long asymptomatic course of osteoporosis, in fact, secondary prevention of recurrent complications is carried out. At the same time, the main attention is paid to the consumption of calcium, as the main mineral for strengthening bone density, however, according to statistics, this does not lead to a decrease in the incidence of osteoporosis. Therefore, to assess the effectiveness of preventive measures, a literary review was carried out, both fatherland and foreign scientific sources, on the state of bone tissue for the entire period of life. The aim of our work is to identify periods of primary disorders of bone synthesis and its causes and, consequently, ways of preserving and restoring bone tissue throughout life. It was found, analyzing these sources on the state of bone tissue in childhood and adulthood, taking into account different geographical locations, that the quality of the structure of bone tissue, in the first place, depends on the quality of food and, first of all, on its mineral composition and vitamins. But, at present, taking into account factors that worsen both the external environment and food, bone mineralization is deteriorating, which requires constant replenishment of minerals, calcium preparations and natural vitamins. Particularly noteworthy is the fact that, as noted in all sources, bone formation disorders begin from childhood, therefore, maintaining normal bone mineralization in this period contributes to the formation of its strength for the rest of life, which forms the basis for the prevention of osteoporosis in adults. Moderate physical activity also plays an important role.

**Key words:** osteoporosis; bone; calcium; vitamins; trace elements; antioxidant system.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) остеопороз занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности на-

селения [12]. Только в России 14 млн. человек, что составляет 10% населения больных остеопорозом, и по распространенности уступает место лишь за-

болеванием сердечно - сосудистой системы, онкологии и сахарному диабету [1; 2]. Согласно данным Российской ассоциации по остеопорозу, к 2030 г. количество переломов шейки бедра вырастет до 144 тысяч, то есть, увеличится на 23% по сравнению с последними подтвержденными данными на 2009 г., когда было зарегистрировано 112 тысяч переломов [1]. Наблюдается рост случаев детского остеопороза за последние десять лет, поскольку ортопеды научились лучше его распознавать. Возможно также, что за последнее время увеличилось количество детей с низкой плотностью костной ткани [4; 5]. Развитие остеопороза обусловлено диссонансом между количеством накопленной костной ткани и степени последующего снижения массы костного остова [1; 2]. Причины развития остеопороза определяются рядом таких факторов, как генетический, эндокринные нарушения, пожилой возраст, женский пол, поскольку снижение массы костной ткани у них происходит быстрее, чем у мужчин, а также фактор неблагоприятного влияния менопаузы. Злостное курение и неправильное питание приводят к снижению кальция в крови [3; 4; 5]. Человеческий организм теряет больше кальция на протяжении всей жизни, чем восполняет, только во время стрессовых ситуаций теряется огромное количество кальция [24]. Поэтому знание и учет факторов риска при профилактике и лечении остеопороза является приоритетным и особое значение приобретает грамотное проведение этих мероприятий на протяжении всей жизни, что является залогом здорового состояния скелета.

Целью данной работы является выявить особенности нарушения и восстановления костной ткани при остеопорозе с учетом определения, как факторов разрушения, так и факторов их устранения. Проведен литературный анализ, как отечественных, так и зарубежных научных источников о состоянии костной ткани, обусловленной нарушением её адекватного питания и регуляция с помощью микроэлементов и ферментных систем.

В жизни людей сложилось мнение, что кость – это просто коллекция кристаллов кальция и для её нормального состояния необходим только кальций. И, к сожалению, помнят об этом только в детстве, тогда как в зрелом возрасте вспоминают об этом лишь при возникновении спонтанных переломов, которые часто приводят к неблагоприятным исходам. Гиподинамия, как результат развития высоких технологий современной жизни, диета взрослого и детского населения с повышенным содержанием белого хлеба, сдобы, рафинированных сахаров и жиров, мяса и газированных напитков значительно уменьшают абсорбцию кальция и микроэлементов, необходимых всем тканям организма, в том числе и костной [4; 5; 6]. Скелет человека состоит на 20-25% из трабекулярной кости:

костные эпифизы и аксиальный скелет, ее основная функция состоит в обеспечении нормальной жизнедеятельности костного мозга и костной ткани, и на 75-80% из кортикальной. Диафизы трубчатых костей, выполняют функцию опоры для мышц, и служит для передачи мышечного сокращения. Ежегодно 10-25% скелета взрослого человека подвергается ремоделированию, причем в трабекулярной кости процессы метаболизма происходят быстрее [13; 14; 15]. Главным составляющим органического матрикса является синтезируемый остеобластами фибриллярный белок коллаген, который, в дальнейшем, подвергается минерализации различными солями кальция [1; 2]. Нормальные биохимические процессы организма поддерживают нормальную функцию остеобластов, формирующих костную ткань и, рассасывающих её, остеокластов, поэтому для поддержания сбалансированного процесса костеобразования необходимо, помимо кальция, множество разнообразных питательных веществ [2; 3]. Ключевым этапом развития скелета является формирование, так называемого пика костной массы, который представляет собой максимальное количество костной ткани в данном участке, по достижению 18-летнего возраста [13; 15]. Многие авторы отмечают важность накопления в детском и подростковом возрасте до 90% генетически детерминированной костной массы, обеспечивающая прочность кости к воздействию неблагоприятных факторов в будущей жизни [5; 6]. Существует временная зависимость усвоения кальция от периодов жизни. Максимальная скорость усвоения и накопления костной ткани происходит в детском и подростковом периодах и уменьшается с 20 и до 35 лет остаётся неизменной. В последующем она снижается с максимумом скорости снижения к 60 годам [11; 12]. Определение маркеров костеобразования остеокальцина и её резорбции пиридинолина подтверждает пик этих показателей, характерных только для подростков [4; 5]. За последние годы многими исследователями выявлено снижение минеральной массы кости в детстве на 5-12%, что способствует повышению частоты перелома шейки бедра на 25-30% в пожилом возрасте [12; 13; 14; 15]. К сожалению, точные механизмы развития остеопороза в детском возрасте на сегодняшний день мало изучены [13]. Изучение данной проблемы активизировалось благодаря внедрению метода рентгенологической денситометрии, позволяющей выявлять раннюю потерю минеральной плотности костной ткани (МПКТ), начиная с 2-3%, названную остеопенией [10; 11; 12]. Суть в том, что при остеопении сохраняется механическая прочность кости, которая в большинстве случаев выдерживает нагрузки, что способствует длительному бессимптомному течению её у подростков, определяя её название «безмолвная эпидемия» [1; 2; 3]. Данная

денситометрическая классификация принята Международным обществом клинической денситометрии для диагностики остеопении и остеопороза у взрослых и, особенно, в педиатрической практике [11; 12]. Многие авторы отмечают, что методом рентгеновской денситометрии в России и других странах был выявлен достаточно высокий уровень встречаемости дефицита массы костной ткани у детей школьного возраста, который составил 30% [3; 4; 5; 6]. Костную массу оценивают по содержанию минералов на единицу площади кости в процентном отношении к норме соответствующего пола и возраста. От уровня пика костной массы зависит риск развития остеопороза на фоне естественных потерь костной массы с возрастом детей, где эпидемиология переломов свидетельствует о том, что их максимум приходится на 13-14 лет, что, по-видимому, закономерно, а не случайно [5; 6; 7]. Данное несоответствие между темпами роста костей и поступлением кальция в организм на фоне интенсивных процессов роста у детей, которое рассматривается как временное физиологическое явление [6; 7]. В пубертатном периоде происходит интенсивное накопление костной массы в осевом скелете и шейке бедра, что требует особого внимания при профилактике остеопороза и перелома шейки бедра в будущем [3; 4]. В связи с этим, по рекомендациям ВОЗ, профилактика остеопороза должна начинаться с правильного формирования кости в детском и подростковом возрасте, при соблюдении сбалансированного питания, содержащего кальций и умеренных физических нагрузок [12; 13]. Возникновение идиопатического ювенильного остеопороза при отсутствии сопутствующей патологии или приёма препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани. Это определение, сделанное Dent С.Е. еще в 1965 г., сохраняется и в настоящее время. По данным многих авторов, риск развития остеопороза чрезвычайно низок в возрасте от 20 до 40 лет, так как уровень половых гормонов сохраняется на оптимальном уровне [1; 2; 3]. Однако, за последнее время, как отмечено авторами, актуальность проблемы увеличения идиопатического ювенильного остеопороза определяется не за счет «старения», но вследствие «омоложения» заболевания, частота которого диагностируется в возрасте 20-44 года и составляет 4,1:100 000 населения [4; 5; 6]. Согласно данным литературных источников, в России, у детей уже в возрасте с 5-10 лет и с 14-17 лет, наблюдается недостаточное потребление кальция -  $578,4 \pm 47,8$  мг/сутки, при норме 1200 мг/сутки, что ведет к уменьшению накопления костной массы [11; 12; 13]. Как отмечают авторы, в патогенезе идиопатической формы ювенильного остеопороза является снижение интенсивности костеобразования, в отличие от остеопороза взрослых, где преобладают процессы

резорбции кости [10; 11; 12]. Как установлено многими авторами, подростковый период является очень важным для формирования здоровой кости, поэтому снижение величины её пиковой массы является одним из основных факторов риска развития остеопороза в будущем. Ученые установили, что костная система ребенка каждый год обновляется на 30–100%. По данным статистики, около 60–80% современных детей страдают гипокальциемией, что во многом объясняется неправильным питанием [7; 8; 9]. Так как кальциемия является постоянной константой, то даже кратковременное недостаточное поступление кальция может привести к возникновению нарушений метаболизма кальция в костной ткани подростка, что в будущем приведет к остеопорозу [1; 2; 3]. На сегодняшний день доступны результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние кальция на показатели костной массы с использованием метода костной денситометрии, что у детей, которые принимали 800-1000 мг кальция в день до пубертатного периода, увеличивается плотность костей на 5-7% [10; 11; 12]. Это открытие чрезвычайно важно, потому что такое увеличение костной плотности останется на всю жизнь, предотвращая развитие остеопороза и его осложнений. Основная масса кальция и фосфора является постоянной величиной и находится в костях в виде неорганических солей [19; 20; 21]. В крови 80% кальция в основном находится в ионизированной форме, что способствует свободному проникновению его через стенку капилляра в интерстициальную жидкость, регулируя физиологические внутриклеточные процессы. Связанный с белками кальций, является резервом, для восполнения которого необходим витамин К [16; 17]. Доказано, что при потреблении подростками 1500 мг/сутки кальция «порогового» уровня для подростков, его экскреция с мочой резко возрастает, что свидетельствует о насыщенности им костной ткани [12; 13]. В этих условиях имеет значение количество кальция, потребляемого с рационом питания, поскольку при достижении его оптимального уровня за счет пищевых продуктов дополнительное его введение в организм не требуется. [8; 9; 10]. Ученые считают, что колебания потребления кальция с пищей могут объяснить от 5 до 10% различий показателей пика костной массы у молодых людей, что даёт возможность снизить уровень переломов бедренной кости более чем на 50% в пожилом и старческом возрасте [20; 21]. Достаточным суточным потреблением кальция с продуктами питания считается наличие в рационе различных молочных продуктов и достаточный питьевой режим [15; 16]. Необходимо знать, что «мягкая» питьевая вода является хорошим источником кальция, обеспечивая около 20% от его суточной потребности [9; 10]. Для

адекватного восполнения кальция необходим витамин D, который обычно производится в коже, под воздействием солнечных лучей. Однако, в основном витамин D поступает с пищей и молоком, но в этом случае он должен быть преобразован в свою биологически активную форму - витамин D<sub>3</sub>. При нарушениях пищеварения, снижается преобразование витамина D, что может быть гораздо большей проблемой, нежели его пищевая нехватка, в связи с этим восполнение витамина D должно быть адекватно, чтобы противостоять развитию остеопороза [8; 9]. Активируют витамин D, а также щелочную фосфатазу, которая является ферментом необходимым для формирования новых костных кристаллов, микроэлементы цинк и магний [11]. Цитрат кальция лучше абсорбируется, нежели карбонат кальция, однако, когда с пищей мы получаем достаточно витамина D, уровень абсорбции примерно одинаков [19; 20]. Кремний необходим для укрепления соединительнотканного матрикса, марганец, магний и бор - для синтеза соединительной ткани. Лидирующие продукты по содержанию кремния занимают злаки, овощи и орехи. Таблетки кремния можно приобрести в аптеке [17; 18; 19]. С учетом того, что большинство существующих исследований свидетельствуют о положительном влиянии дополнительного потребления кальция на состояние костной ткани детей и подростков, точную дозировку кальция и витамина D<sub>3</sub> детям рассчитывает педиатр, исходя из возраста пациента и степени нарушения минерализации [14; 15]. Многими авторами отмечено, что у людей, которые перенесли остеопороз в детстве, остается высоким риск столкнуться с этим заболеванием в постменопаузальном периоде [1; 2; 3; 4]. Также отмечено, что у взрослых с уменьшенной плотностью костей увеличен антиоксидантный стресс, что требует постоянного приема высококачественных антиоксидантов (витамины А, С, Е) [6; 7; 8]. Согласно литературным источникам, доказана прямая зависимость МПКТ женщин от потребления в детском возрасте кальция и прироста пика костной массы в зрелом возрасте на 5-10%. Такое повышение МПКТ позволяет снизить риск переломов бедра на 25-50%. [21; 22; 23]. По данным зарубежных авторов, этого достаточно для двукратного снижения риска переломов в пожилом возрасте [21; 22; 23]. По данным ВОЗ, постменопаузальный остеопороз взрослых с преобладанием процессов резорбции кости диагностируется у каждой третьей женщины, достигшей 50-летнего возраста, поэтому возраст 55 лет у женщин и 60 лет у мужчин является прямым показанием для проведения денситометрии [12-13]. Однако при наличии клинических факторов риска рекомендуется проводить её и раньше. Наиболее целесообразен в качестве скрининга метод прогнозирования

вероятности остеопоротических переломов на основе оценки клинических факторов риска – FRAX [9; 10]. Для скрининга могут использоваться аппараты ультразвукового исследования костной ткани. Мужчины и женщины должны принимать в качестве восполнения 800-1000 мг кальция ежедневно, в зависимости от количества кальция, содержащегося в их диете [21; 22]. На сегодняшний день представлены результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние кальция на показатели костной массы с использованием метода костной денситометрии [20; 21]. Практически все авторы отмечают тенденцию к повышению МПКТ, в среднем на 0,25% в год, в результате приема препаратов кальция [6]. Исследования по восполнению кальция и витамина D показали замедление развития остеопороза, но ни одно из них не показало, что подобное восполнение предотвращает его, однако число случаев перелома шейки бедра и позвоночника в зрелом возрасте значительно уменьшились [19; 20; 21]. Под руководством отечественного профессора В.И. Струкова были разработаны и внедрены в практику здравоохранения для возрастных пациентов отечественные препараты живых гормонов полезных насекомых (пчел). Совместное применение цитрата кальция и трутневого расплода способствует минерализации кости и закрытию полостей за счет поддержания уровня андрогенов, позволяет достичь наибольшей эффективности профилактики и терапии остеопороза [12; 13]. Способствует восполнению дефицита кальция и витамина D препарат «Кальцецин», обеспечивая поступление в организм микроэлементов, важных для укрепления плотности костной ткани [18; 19]. Профилактика остеопороза основана на адекватном потреблении кальция и микроэлементов с продуктами питания [12; 13]. Особенно важно вести разумный образ жизни и соблюдать сбалансированное питание в период набора пика костной ткани [13]., потому что, чем больше «пик костной массы», тем позже снижение костной массы достигнет того «порога», за которым стоит перелом [2-4]. Физические упражнения, которые выполняются на ногах, такие как умеренная ходьба и бег, благоприятны для лучшего набора пика костной массы и улучшения качества кости в любом возрасте [11; 12; 13]. Вместе с тем, упражнения, направленные на увеличение мышечной массы и улучшения равновесия, благоприятны для предупреждения падения и возникновения переломов [7; 8]. Однако, необходимо знать, что при наличии вредных привычек, гиподинамии и ожирении, наоборот, плотность костной массы уменьшается, что несомненно ведёт к остеопорозу, который является мультидисциплинарной проблемой здравоохранения XXI века [6].

## ЗАВКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать вывод, что для успешного проведения профилактики остеопороза, необходимо укреплять плотность костной ткани в детском и особенно в подростковом периоде, когда накапливается базовое количество генетически детерминированной костной массы, обеспечивающей прочность и устойчивость скелета к воздействию различных неблагоприятных факторов на протяжении последующей жизни. Этот вывод следует из того, что был выявлен методом рентгеновской денситометрии достаточно высокий уровень встречаемости дефицита массы костной ткани у детей школьного возраста и возникновения остеопороза в возрасте от 20 до 44 лет, что подтверждает прямую зависимость состояния костной ткани у взрослых от формирования кости в детском возрасте. Это может рассматриваться как перспективное направление в дальнейшем изучении профилактики, как остеопении у детей, так и остеопороза у взрослых. Результаты этого исследования можно понимать как необходимость постоянной поддержки процессов ремоделирования костной ткани, как любой живой ткани организма, на протяжении всей жизни сбалансированным питанием, обогащенным кальцием, витаминами, микроэлементами и умеренными физическими нагрузками.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я.: Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии 20-21 века. Проблемы Эндокринологии. Москва. 2011;57(4):35-45.
2. Новикова В. А., Аутлева Ф. Р., Хосева Е. Н. Современные возможности лечения и профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе. Гинекология. Москва. 2012;1(14):4-7.
3. Мазуров В. И., Сергеева А. А., Трофимов Е. А. Роль препаратов кальция в комплексном лечении постменопаузального остеопороза. Медицинский Совет. 2016;(5):114-119 doi:10.21518/2079-701X-2016-05-114-119.
4. Чернова Т. О., Дашчян К. А., Сазонова Н. И., Мылов Н. М. Рекомендации Международного общества клинической денситометрии и рекомендуемое применение в клинической и диагностической практике. Медицинская визуализация. ФГУ Эндокринологический научный центр РАМН. Москва. 2007;3:0-93.
5. Остеопороз. Клинические рекомендации [архив]. Доступно по: <https://endocrincentr.ru/>. Ссылка активна на 12.12.16.
6. Ершова О. Б., Белова К. Ю., Белов М. В., Ганерт О. А., Гладкова Е. Н., Ходырев В. Н. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. Форум остеопороза, 23-25 сентября. Материалы научно-практической конференции «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века». Санкт-Петербург. 2012;1:23-27.
7. Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная Фармакотерапия. Москва. 2013;2:14-29.
8. Плещева А. В., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. Москва. 2012;2:33-42.
9. Алексеева Л. И., Баранова И. А., Белова К. Ю., Ершова О. Б., Зазерская И. Е.: Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Санкт - Петербург; Литера. 2012;2:23-2.
10. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX® (ретроспективное десятилетнее исследование) Альманах клинической медицины. Москва. 2014;43:50-55.
11. Меркулов В. Н., Мининков Д. С., Морозов А. К.: Проблемы остеопороза, остеопении в детской травматологии. Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. Москва. 2008;2:24-28.
12. Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом. Остеопороз и остеопатии. Медицинский научно – практический журнал. Москва. 2016;4:2-7.
13. Колс Е. К. Правда об остеопорозе [архив]. Доступно по: <http://www.36-6c.com/>. Ссылка активна на 03.10.16.
14. Ray D. Strand. What our doctors do not know about nutritional medicine. New York: Thomas Nelson. 2008;79-82.
15. Григорьева Н. В. Кальций и формирование пика костной массы у детей и подростков. Дитячий лікар. Харків. 2018;2(9):54-63.
16. Свешков А. А., Хвостова С. А. Новые научные изыскания и способы лечения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Москва. 2016;7(1):54-68.
17. Вольфганг Хеглер, Клаус Капелари Проблемы остеопороза. Международный эндокринологический журнал. Харьков. 2014;7(63):43-58.

18. Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N, Clarke B. L., Harris S. T., Hurley D. L., Kleerekoper M, Lewiecki E. M., Miller P. D., Narula H. S., Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB: American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis 2016. *Endocrinological Practical*. 2016; Sep 2; 22(Suppl. 4):1-42.

19. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013; 24(1):23-57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y.

20. Silverman S., Chines A., Kendler D. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporosis International*. 2011; 23(1):351-363. doi:10.1007/s00198-011-1691-1.

21. Palacios S., Silverman S., de Villiers T. A. 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause*. 2015; 22(8):806-813. doi:10.1097/gme.0000000000000419.

22. Christiansen C., Chesnut C., Adachi J. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010; 11(1):30. doi:10.1186/1471-2474-11-130.

23. Villiers T., Chines A., Palacios S. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporosis International*. 2010; 22(2):567-576. doi:10.1007/s00198-010-1302-6.

24. Горшкова В. В., Ковалева А. А. Взаимосвязь магния и кальция в условиях стресса. ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ. Студенческий научный форум 2016. [архив]. Доступно по: <https://scienceforum.ru/2016/article/2016023551/>. Ссылка активна на 10.09.16.

## REFERENCES

1. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya. : Osteoporosis - from a rare symptom of endocrine diseases to a silent epidemic of the 20-21st century. *Problems of Endocrinology*. Moscow. 2011; 57(4):35-45. (In Russ.).

2. Novikova V. A., Autleva F. R., Hoseva E. N. Modern possibilities of treatment and prevention of osteoporosis in postmenopausal women *Gynecology*. Moscow. 2012; 1(14): 4-7.

3. Mazurov V.I., Sergeeva A.A., Trofimov E.A. The role of calcium supplements in the complex treatment of postmenopausal osteoporosis. *Medical advice*. 2016; (5):114-119. doi:10.21518/2079-701X-2016-05-114-119. (In Russ.).

4. Chernova O. T., Dashchyan K. A., Sazonova N. I., Mylov N. M. Official Positions of International Society of Clinical Densitometry (reviewed in 2007) and Recommendation for Application in Clinical and Diagnostic Practice. *Medical imaging*. FGU Endocrinological Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Rosslin Medical, 3 Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. Moscow. 2007; 3:0-93. (In Russ.).

5. Osteoporosis. Clinical guidelines [archive]. Available at: <https://endocrincentr.ru/>. Accessed 12.12.16. (In Russ.).

6. Ershova O. B., Belova K. Yu., Belov M. V., Ganert O. A., Gladkova E. N., Khodyrev V. N., Epidemiology of fractures of the proximal femur in the urban population of the Russian Federation: results of a multicenter study. *Osteoporosis Forum*, September 23-25, 2012; St. Petersburg. Materials of the scientific-practical conference «Osteoporosis - the most important multidisciplinary problem of public health in the XXI century». 2012; 1:23-27. (In Russ.).

7. Belaya Wh.E., Rozhinskaya L.Ya.. Vitamin D in the treatment of osteoporosis: its role in combination with drugs for the treatment of osteoporosis, extraskeletal effects. *Effective Pharmacotherapy*. Moscow. 2013; 2:14-29. (In Russ.).

8. Plescheva A. V., Pigarova E. A., Dzeranova L. K. Vitamin D and metabolism: facts, myths and preconceptions. *Obesity and metabolism*. Moscow. 2012; 2:33-42. (In Russ.).

9. Alekseeva L. I., Baranova I. A., Belova K. Yu., Ershova O. B., Zazerskaya I. E. : Clinical guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis. *St. Petersburg; Letter*. 2012; 2:23-27. (In Russ.).

10. Nikitinskaya O. A., Toroptsova N. V. Fracture Risk Assessment Using the FRAX® Model (Retrospective Decade Study) *Almanac of Clinical Medicine*. Moscow. 2014; 43:50-55. (In Russ.).

11. Merkulov V. N., Mininkov D. S., Morozov A. K. Problems of osteoporosis, osteopenia in pediatric traumatology. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. N.N. Priorova. Moscow. 2008; 2:24-28. (In Russ.).

12. Recommendations of the WHO working group on the examination and treatment of patients with osteoporosis. *Osteoporosis and Osteopathy*. Moscow. 1999; 4:2-7.

13. Coles E. K. The Truth About Osteoporosis [archive]. Available at: <http://www.36-6c.com/> Accessed 10.03.16. (In Russ.).

14. Ray D. Strand. What our doctors do not know about nutritional medicine. New York: Thomas Nelson; 2008;79-82.
15. Grigorieva N.V. Calcium and the formation of peak bone mass in children and adolescents. Children's doctor. Kharkov. 2018;2(9):54-63. (In Russ.).
16. Sveshkov A.A., Khvostova S.A. New scientific research and treatments. International Journal of Applied and Fundamental Research. Moscow. 2016;1:54-68. (In Russ.).
17. Wolfgang Hegler, Klaus Kapelari Osteoporosis problems. International Endocrinological Journal. Kharkiv. 2014;7(63):43-58.
18. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB: American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis 2016. Endocrinological Practical. 2016; Sep 2;22(Suppl. 4):1-42.
19. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International. 2013;24(1):23-57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y.
20. Silverman S., Chines A., Kendler D. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5- year, randomized, placebo-controlled study. Osteoporosis International. 2011;23(1):351-363. doi:10.1007/s00198-011-1691-1.
21. Palacios S., Silverman S., de Villiers T. et al. A 7-year randomized, placebocontrolled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. Menopause. 2015;22(8):806-813. doi:10.1097/gme.0000000000000419.
22. Christiansen C., Chesnut C., Adachi. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. BMC Musculoskeletal Disorders. 2010;11(1):130. doi:10.1186/1471-2474-11-130.
23. Villiers T., Chines A., Palacios S. et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Osteoporosis International. 2010;22(2):567-576. doi:10.1007/s00198-010-1302-6.
24. V. V. Gorshkova, A. A. Kovaleva The relationship of magnesium and calcium under stress. GBOU VPO Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Student Scientific Forum 2016. [archive]. Available at: <https://scienceforum.ru/2016/article/2016023551/>. Accessed 09.10.16. (In Russ.).

## ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА КАК ОДИН ИЗ СИНДРОМОВ COVID-19 ИНФЕКЦИИ

**Мурейко Е. А., Калиберденко В. Б.**

*Кафедра внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Калиберденко Виталий Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: kaliberdenkovb@cfuv.ru

**For correspondence:** Vitalii B. Kaliberdenko, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No.2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: kaliberdenkovb@cfuv.ru

### Information about authors:

**Mureyko E. A.**, <https://orcid.org/0000-0003-1626-082X>

**Kaliberdenko V. B.**, <https://orcid.org/0000-0003-1693-3190>

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время наиболее острой и серьезной проблемой во всем мире является пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией. Известно, что вирус повреждает альвеоциты легких, вызывая пневмонию и/или острый респираторный дистресс синдром. Однако, не только легкие являются мишенью поражения SARS-CoV-2. В статье представлен обзор случаев поражения сердца при COVID-19 инфекции. Нами были изучены зарубежные и отечественные научные публикации, касающиеся случаев поражения сердечно-сосудистой системы в целом, и сердца в частности. Изучение, анализ и обзор данных проводился в период с декабря 2019 года по июнь 2020 года. Научные работы по данной теме были найдены на таких платформах, как PubMed, Europe PubMed Central, Elsevier Science Direct, Elsevier Open Science, Springer Open, Bielefeld Academic Search Engine и Научная электронная библиотека eLibrary.ru.

**Ключевые слова:** COVID-19, поражение сердца, тропонин, миоглобин, NT-proBNP, COVID-19 инфекция, SARS-CoV-2.

### HEART DAMAGE AS ONE OF THE SYNDROM OF COVID-19 INFECTION

**Mureyko E. A., Kaliberdenko V. B.**

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

Currently, pandemic caused by coronavirus infection is the most acute and serious problem in the world. It's known that the virus damage's the alveocytes of the lungs, causing pneumonia and / or acute respiratory distress syndrome. However, it is not only the lungs are targeted by SARS-CoV-2. The article provides an overview of cases of heart damage in sick sufferers COVID-19 infection. We have studied foreign and domestic scientific publications concerning cases of damage to the cardiovascular system in general, and the heart in particular. The study, analysis and review of the data was carried out from December 2019 to June 2020. Scientific papers on this topic have been found on platforms such as PubMed, Europe PubMed Central, Elsevier Science Direct, Elsevier Open Science, Springer Open, Bielefeld Academic Search Engine, and Scientific electronic library eLibrary.ru.

**Key words:** COVID-19, heart damage, troponin, myoglobin, NT-proBNP, COVID-19 infection, SARS-CoV-2.

В настоящее время (17.07.20), пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией, насчитывает 13,8 млн подтвержденных случаев, 7,72 млн выздоровевших и 590 тыс. умерших во всем мире [1]. Причиной нынешней пандемии является новый вирус рода Betacoronavirus, названный 2019-n COV, впоследствии получивший название SARS-CoV-2 Международным комитетом по таксономии вирусов. Известно, что коронавирус вызывает диффузное повреждение альвеоцитов, что приводит к вирусной пневмонии или острому респираторному дистресс синдрому. Однако, это далеко не все формы проявления заболевания [2; 3; 36]. Этот обзор направлен на изучение случаев поражения сердца у пациентов с COVID-19. Нами было отмечено, что из всех поражений сердечно-сосудистой системы,

наибольшее количество публикаций, посвящены именно острому повреждению миокарда.

Данная патология может возникнуть в результате любого из следующих механизмов: прямого повреждения сердечной мышцы, системного воспаления, несоответствия потребности кислорода в миокарде, ишемии, гипоксии, а также в результате ятрогенных причин. Некоторые исследователи считают, что механизм острого повреждения миокарда, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, может быть связан с ангиотензином 2 (АГ2). Ангиотензин 2 широко экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе, и, следовательно, сигнальные пути, связанные с АГ2, также могут играть роль в повреждении сердца. Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда

включают шторм цитокинов, вызванный дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1 и 2 типа, а также респираторную дисфункцию и гипоксемию, вызванную COVID-19, что приводит к повреждению клеток миокарда [4].

Было обнаружено, что SARS-2-S имеет 76% идентичность аминокислот с SARS-S и оба задействуют ACE2 и используют клеточную сериновую протеазу TMPRSS2 для примирования белка S для входа в клетку-хозяина [5]. Интересно, что инъекция белка SARS-CoV мышам усугубляла острую легочную недостаточность *in vivo* и ослаблялась блокированием пути ренин-ангиотензин [6]. Также следует отметить, что TMPRSS2 высоко экспрессируется в легких и почках, но присутствует в сердце и кровеносных сосудах только от низкого до умеренного уровня, что указывает на другие механизмы повреждения последних систем органов [7]. Наконец, количество вирусной нагрузки при SARS-CoV-2-инфекции коррелирует с тяжестью заболевания, причем более высокие вирусные нагрузки при проявлении коррелируют с худшими исходами заболевания [8]. Это исследование подчеркивает потенциальную важность прямой вирусной токсичности в патогенезе инфекций COVID-19. В дополнение к прямому повреждению, вызываемому вирусом, также высказывались предположения об ишемическом эффекте, либо в форме востребованной ишемии вследствие патологии легких, либо прямой токсичности вируса на макро- или микрососудистом уровне. Было высказано предположение, что, поскольку ACE2 экспрессируется на эндотелии, он может индуцировать выделение эндотелия и дисфункцию, способствуя повреждению сосудов, местному воспалению и выработке прокоагулянтных факторов, предрасполагающих к тромбозу, аналогично увеличению инфарктов миокарда, наблюдаемых после инфекций гриппа [9; 10]. В дополнение к эндотелиальному воспалению и дисфункции, у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 было отмечено увеличение частоты аномальных параметров коагуляции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC) [11; 12], способствуя риску тромбоза и ишемических событий, которые могут повредить миокард.

В настоящее время имеется большой интерес к получению патологических образцов от пациентов с заметно повышенным тропонином и фульминантным миокардитом для оценки повреждения миокарда, вызванного лимфоцитами, при инфекции SARS-CoV-2. Хотя никаких доказательств прямой лимфоцитарной инфильтрации миокарда не существует, нарушение регуляции Т-клеток может, вероятно, способствовать цитокиновому шторму и повреждению многих органов в условиях коронарусной инфекции [17; 21].

Недавнее ретроспективное многоцентровое исследование 150 пациентов подтвердило, что маркеры воспаления, включая повышенный ферритин (в среднем 1297,6 нг / мл у умерших, против 614,0 нг / мл у выживших,  $p < 0,001$ ) и IL-6 ( $p < 0,0001$ ) были связаны с более тяжелой инфекцией COVID-19, предполагая, что системное воспаление может быть существенным фактором повреждения многих органов [20; 21]. Отдельная группа также сообщила, что сывороточные цитокины IL-2R, IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  повышены у пациентов с тяжелым течением инфекции [22]. Такое системное высвобождение цитокинов, характеризующееся повышенным уровнем IL-2, IL-6, IL-10, GCSE, IFN- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1- $\alpha$  и TNF- $\alpha$ , вероятно, способствует повреждению сердца в ситуации аналогичной кардиотоксичности при регулировании химерного рецептора антигена -Т-клеточной терапии [16; 23].

Поиск литературы проводился с использованием поисковых систем PubMed и Google для поиска оригинальных и обзорных статей, рекомендаций профессиональных сообществ и комментариев экспертов, опубликованных после начала нынешней пандемии COVID-19. Поисковые термины «COVID-19» и «коронавирус» «ковид 19», «поражение сердца», «troponin», «creatin kinase-MBfraction», «myoglobin», «NT-proBNP», «COVID-19 infection», «HCoV», «SARS-CoV-2», «COVID». использовались в сочетании с «сердечными», «сердечно-сосудистыми», «аритмией», «инфарктом миокарда», «тропонином» и «сердечной недостаточностью».

Отчеты из Китая и Италии [13] показали, что COVID-2019 может вызывать молниеносный миокардит даже без симптомов и признаков интерстициальной пневмонии [15]. Но все еще неясно, является ли острая травма сердца распространенной и связана ли она со смертью. Таким образом, мы предприняли системный поиск литературы для выявления повреждений сердца у людей, инфицированных COVID-2019.

В изученных нами исследованиях было включено 28 научных публикаций, отражающих 4189 подтвержденных пациентов, инфицированных COVID-19. Более тяжелая инфекция COVID-19 ассоциируется с более высоким средним тропонином (SMD 0,53, 95% ДИ от 0,30 до 0,75,  $p < 0,001$ ), с аналогичной тенденцией для креатинкиназы-MB, миоглобина и NT-proBNP. Острое повреждение сердца чаще встречалось у лиц с тяжелыми по сравнению с более легким заболеванием (отношение риска 5,99, 3,04 до 11,80;  $p < 0,001$ ) [14]. Также COVID-19-связанное повреждение сердца связано с более высокой смертностью (суммарный коэффициент риска 3,85; 2,13–6,96;  $p < 0,001$ ) [25].

В ряде отчетов сообщалось о связи острого повреждения сердца со смертью, а так же о динамич-

ческих изменениях биомаркеров сердца во время госпитализации [28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35].

Были получены данные, что повреждение миокарда, связанное с SARS-CoV-2, произошло у 5 из первых 41 пациентов с диагнозом COVID-19 в Ухани, что в основном проявлялось в повышении высокочувствительных уровней сердечного тропонина I (hs-cTnI) (> 28 пг / мл) [3]. В этом исследовании четверо из пяти пациентов с повреждением миокарда были помещены в отделение интенсивной терапии, что указывает на серьезный характер повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 [27]. Так же, отмечается, что уровни артериального давления были значительно выше у пациентов, получавших лечение в отделении интенсивной терапии, чем у пациентов, не получавших лечение в отделении интенсивной терапии (среднее систолическое артериальное давление 145 мм рт. ст. против 122 мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ) [4].

В другом сообщении о 138 пациентах с COVID-19 в Ухани 36 пациентов с тяжелыми симптомами проходили лечение в отделении интенсивной терапии [24]. Отметим, что острые травмы сердца, шок и аритмии присутствовали у 7,2%, 8,7% и 16,7% пациентов, соответственно, с более высокой распространенностью среди пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. Уровни биомаркеров повреждения миокарда были значительно выше у пациентов, получавших лечение в отделении интенсивной терапии, чем у пациентов, не получавших лечение в отделении интенсивной терапии (средний уровень креатинкиназы (СК) -MB 18 Ед / л против 14 Ед / л,  $P < 0,001$ ; уровень hs-cTnI 11,0 пг / мл против 5,1 пг / мл,  $p = 0,004$ ), что говорит о том, что у пациентов с тяжелым течением инфекции часто возникают осложнения, связанные с острым повреждением миокарда [24]. Кроме того, среди подтвержденных случаев заражения SARS-CoV-2, зарегистрированных Национальной комиссией здравоохранения Китая (НКС), некоторые пациенты впервые обратились к врачу из-за сердечно-сосудистых симптомов. Пациенты жаловались на учащенное сердцебиение, сжимающие боли за грудиной, а не на лихорадку и кашель и другие типичные для короновиральной инфекции симптомы. Позднее у них был диагностирован COVID-19 [37]. Среди умерших от COVID-19, о которых сообщило НКС, у 11,8% пациентов, не имевших в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, обнаружили значительные повреждения сердца с повышенным уровнем сTnI или остановкой сердца во время госпитализации [26].

Общая частота острых повреждений сердца была переменной, но примерно у 8–12% подтвержденных случаев коронавирусной инфекции, развивается значительное повышение уровня сTnI [41]. В вышеупомянутом метаанализе китайских ис-

следований [37] сообщалось о 8% случаев острого повреждения сердца, тогда как в другом исследовании, включающем только тех пациентов, которые имели определенный исход (смерть или выписка из больницы), сообщалось о 17% случаев повышения сTnI [38]. Независимо от фактической заболеваемости, острое повреждение сердца постоянно показывало сильный прогностический маркер у пациентов с COVID-19 [38; 39; 40].

Ни в одном исследовании не описана частота инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при COVID-19, но, по-видимому, он низкий. В исследовании, проведенном Shi et al., была оценена одноцентровая когорта 416 пациентов госпитализированных в связи с COVID-19, исследователями было установлено, что hs-cTnI > 99-м перцентилем при поступлении присутствовало в 19,7% со средним значением 0,19 (0,08-1,12) мкг / л в данной группе [42].

По сравнению с теми, у кого не было поражений сердца, пациентам с поражениями сердца требовалась больше неинвазивная вентиляция (46,3% против 3,9%;  $P < 001$ ) и инвазивная механическая вентиляция (22,0% против 4,2%;  $P < 0,001$ ), а также была отмечена более высокая смертность (51,2% против 4,5%;  $P < 0,001$ ) [24].

В другом небольшом отчете Хуан и др. продемонстрировали, что SARS CoV- 2 ассоциированы повреждения миокарда произошли у 5 из 41 пациента, и это выражалось в повышении уровня hs-cTnI (> 28 пг/мл) [4]. Среди этих пяти пациентов четверо находились в отделении интенсивной терапии, что указывает на тяжелый характер повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 [4].

В исследовании, проведенном Guo и др. у 187 пациентов с SARS-CoV-2 стратифицированы по уровню тропонина, который был повышен в 27,8%. Во время госпитализации у пациентов с повышенным уровнем тропонина Т (TnT) чаще развивались такие осложнения, как острый респираторный дистресс синдром (57,7% против 11,9%), злокачественные опухоли (11,5% против 5,2%), острая коагулопатия (65,8% против 20,0%) и острое почечное повреждение (36,8% против 4,7%) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем TnT. Но самое впечатляющее наблюдение заключается в том, что смертность была заметно выше у пациентов с повышенным уровнем TnT в плазме, чем у пациентов с нормальным уровнем TnT (59,6% против 8,9%) [35].

В отличие от вышеупомянутых исследований Zhou et al., сравнивающих выживших и умерших в когорте из 191 пациента из двух больницы в Ухане обнаружили, что, несмотря на более частые повышения уровня тропонина в группе не выжившие (46% против 1%;  $P < 001$ ), hs-cTnI > 28 пг / мл не были связаны со смертностью в многомерном ана-

лизе [4; 5; 6]. Кроме того, высокая распространенность ранее существовавшего кардио-метаболического заболевания была отмечена среди пациентов с более тяжелым течением коронавирусной инфекции [34; 43], а у пациентов с имевшимися ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями риск смерти от COVID-19 увеличивался [21]. В частности, сообщенные показатели летальности от COVID-19 составляют 10,5% у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 7,3% у пациентов с диабетом и 6,0% у пациентов с артериальной гипертензией, что выше, чем коэффициент смертности от 3–4%, наблюдаемый в мире для пациентов без этих сопутствующих заболеваний [44; 45].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение миокарда, проявляющееся в повышении уровня тропонина в сыворотке, было описано у многих пациентов, инфицированных COVID-19, и смертность была связана с увеличением уровней тропонина > 99-го перцентиля от верхнего предела нормы, а также с электрокардиографическими и эхокардиографическими отклонениями. В изученных нами исследованиях такое повышение встречалось в среднем 8–12%. Кроме того, сообщалось о более редких проявлениях молниеносного миокардита с заметно повышенным уровнем тропонина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Информационные ресурсы Министерства здравоохранения РФ для мониторинга эпидемиологической обстановки по COVID-19. Доступно по: <https://covid19.rosminzdrav.ru/> Ссылка активна на 05.10.2020.
2. Временные методические рекомендации диагностика, профилактика коронавирусной новой лечение и 19-covid инфекции [архив] Доступно по: [https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_MR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf)
3. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. Всемирная организация здравоохранения. Дата обращения 27 июня 2020 [архив]. Доступно по: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Huang, C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang

R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

5. Fang L., Wenhui L., Michael F., Stephen C.H. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 95;10(10):1361–2. doi:10.1126/SCIENCE.1116480.

6. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A. S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J. M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875–9. doi: 10.1038/nm1267.

7. Vaarala M. H., Porvari K. S., Kellokumpu S., Kyllönen A. P., Vihko P. T. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *Journal of Pathology*. 2001;193(1):134–40. doi:10.1002/1096-9896(2000)9999:9999::AID-PATH743>3.0.CO;2-T.

8. Liu Y., Yan L., Wan L., Xiang T., Le A., Liu J., Peiris J. S., Poon L. M., Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019; 2020(20):2019–20. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2

9. Kwong J. C., Schwartz K. L., Campitelli M.A., Chung H., Crowcroft N. S., Karnauchow T., Katz K., Ko D. T., McGeer A. J., McNally D., Richardson D. C., Rosella L. C., Simor A., Smieja M., Zahariadis G., Gubbay J. B. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2538–41. doi:10.1056/NEJMoa1702090.

10. Smeeth L., Thomas S. L., Hall A. J., Hubbard R., Farrington P., Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(25):2611–8. doi:10.1056/NEJMoa041747.

11. Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Nigoghossian C. D., Zidar D. A., Haythe J., Brodie D., Beckman J. A., Kirtane A. J., Stone G. W., Krumholz H. M., Parikh S. A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2352–2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.

12. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020; 1–4. doi:10.1111/jth.14768.

13. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin Hongde. *European Heart Journal*. 2020;1307800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190.
14. Chen C., Zhou Y., Wen Wang D. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;10–2. doi:10.1007/s00059-020-04909-z.
15. Zeng J.H., Liu Y., Yuan J., Wang F., Wu W., Li J., Wang L., Gao H., Wang Y., Dong C., Li Y., Xie X., Feng C., Liu L. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection*. 2020;10:1-5. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.
16. Luo W., Yu H., Gou J., Li X., Sun Y., Li J. Clinical pathology of critical patient with coronavirus pneumonia (COVID-19). *Pre- Prints*. 2020;1–14.
17. Xu X., Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cellular & Molecular Immunology*. 2004;1(2):119–22.
18. Wang Y.D., Sin Wan-Yee Fion, Xu Guo-Bing, Yang Huang-Hua, Yong X. T-cell epitopes in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike protein elicit a specific T-cell immune response in patients who recover from SARS. *Journal of Virology*. 2004;78(14):7861. doi:10.1128/JVI.78.11.5612–5618.
19. Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Annals of Saudi Medicine*. 2016;36(1):78–80. doi:10.5144/0256-4947.2016.78.
20. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
21. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;6736(20):19–20. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
22. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020; 1;130 (5):2620-2629. doi:10.1172/JCI137244.
23. Alvi R.M., Frigault M. J., Fradley M. G., Jain M. D., Mahmood S. S., Awadalla M., Lee D. H., Zlotoff D. A., Zhang L., Drobni Z. D., Malek Z. O., Bassily E., Isaac R., Ismail-Khan R., Mulligan C. P., Banerji D., Lazaryan A., Shah B. D., Rokicki A., Raje N., Chavez J. C., Abramson J., Locke F. L. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(25):3099–108. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.038.
24. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;7;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
25. Jing-Wei Li, Han Tian-Wen, Woodward M., Anderson C. S., Zhou H., Chen Yun-Dai, Neal B. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020; 16;S0033-0620 (20)30080-3. doi:10.1016 / j. pcard.2020.04.008.
26. Ying-Ying Zheng, Ma Yi-Tong, Jin-Ying Zhang, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
27. Adriano N.C., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31 (5):1003-1008. doi: 10.1111/jce.14479.
28. Yang X., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
29. He X.W., Lai J. S., Cheng J., Wang M. W., Liu Y. J., Xiao Z. C., Xu C., Li S. S., Zeng H. S. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020;48,E011. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
30. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
31. Fu L., Fei J., Xiang Hui-Xian, Xiang Y., Tan Zhu-Xia , Li Meng-Die, Liu Fang-Fang, Liu Hong-Yan, Zheng L., Li Y. Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.13.20035329
32. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
33. Zhang F., Zhang F., Yang D., Li J., Gao P., Chen T., Cheng Z., Cheng K., Fang Q., Pan W., Fan H., Wu Y.,

- Li L., Fang Y., Liu J., Tian G., He L. Myocardial injury is associated with in-hospital mortality of confirmed or suspected COVID-19 in Wuhan, China: a single center retrospective cohort study. *MedRxiv*; 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20040121
34. Liu Y., Li J., Liu D., Song H., Chen C. Clinical features and outcomes of 2019 novel coronavirus-infected patients with cardiac injury. *MedRxiv*; 2020. doi:10.1101/2020.03.11.20030957
35. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
36. Liu J., Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R. Clinical characteristics and treatment of patients infected with COVID-19 in Shishou, China. *SSRN Pre-Print*. doi:10.2139/ssrn.3541147
37. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D. S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C. M., Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):1-6. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
38. Stroup D.F., Berlin J. A., Morton S. C., Olkin I., Williamson G. D., Rennie D., Moher D., Becker B. J., Sipe T., Thacker A. S. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008.
39. Rothman K.J., Greenland S, Lash T.L. *Modern epidemiology*. 2nd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2008.
40. Cai Q., Huang D., Ou P. 2019-nCoV pneumonia in a normal work infectious diseases hospital besides Hubei Province, China. doi:10.2139/ssrn.3542163
41. Lu H., Lu H., Ai J., Shen Y., Li Y., Li T., Zhou X., Zhang H. Zhang Q. Ling Y., Wang S., Qu H., Gao Y., Li Y., Zhu D., Zhu H., Tian R., Zeng M. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned for metropolis epidemics prevention. *MedRxiv Pre-Print*; 2020. doi:10.1101/2020.02.19.20025031.
42. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;25(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
43. Zheng Y-Y., Ma Yi-Tong, Zhang Jin-Ying, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. 17 (5): 1-2 doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
44. Kulanthaivel S., Kaliberdenko V.B., Balasundaram K., Shterenshis M.V., Scarpellini E., Abenavoli L. Tocilizumab in SARS-COV-2 Patients with the Syndrome of Cytokine Storm; a Narrative review. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2020 Sep 17. Epub ahead of print. doi:10.2174/1574887115666200917110954. PMID.
45. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;2019:3- 6.

## REFERENCES

1. Information resources of the Ministry of Health of the Russian Federation for monitoring the epidemiological situation for COVID-19. Available at: <https://covid19.rosminzdrav.ru/>
2. Interim guidelines for diagnosis, prevention of novel coronavirus treatment and 19-covid infection [archive] Available at: [https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_MR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf)
3. The name of the disease caused by the coronavirus (COVID-19) and the viral pathogen. World Health Organization. [archive] Available at: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-i](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-i)
4. Huang, C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Fang L., Wenhui L., Michael F., Stephen C.H. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 95;10(10):1361-2. DOI:10.1126/SCIENCE.1116480
6. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A. S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J. M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875-9. doi:10.1038/nm1267.
7. Vaarala M. H., Porvari K. S., Kellokumpu S., Kyllönen A. P., Vihko P. T. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *Journal of Pathology*. 2001;193(1):134-40.

doi: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH743>3.0.CO;2-T.

8. Liu Y., Yan L., Wan L., Xiang T., Le A., Liu J., Peiris J. S., Poon L. M., Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019; 2020(20):2019–20. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2

9. Kwong J. C., Schwartz K. L., Campitelli M.A., Chung H., Crowcroft N. S., Karnauchow T., Katz K., Ko D. T., McGeer A. J., McNally D., Richardson D. C., Rosella L. C., Simor A., Smieja M., Zahariadis G., Gubbay J. B. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2538–41. doi:10.1056/NEJMoa1702090.

10. Smeeth L., Thomas S. L., Hall A. J., Hubbard R., Farrington P., Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(25):2611–8. doi: 10.1056/NEJMoa041747.

11. Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Nigoghossian C. D., Zidar D. A., Haythe J., Brodie D., Beckman J. A., Kirtane A. J., Stone G. W., Krumholz H. M., Parikh S. A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2352-2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.

12. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020; 1–4. doi:10.1111/jth.14768.

13. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin Hongde. *European Heart Journal*. 2020;1307800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190.

14. Chen C., Zhou Y., Wen Wang D. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;10–2. doi:10.1007/s00059-020-04909-z.

15. Zeng J.H., Liu Y., Yuan J., Wang F., Wu W., Li J., Wang L., Gao H., Wang Y., Dong C., Li Y., Xie X., Feng C., Liu L. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection*. 2020;10:1-5. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.

16. Luo W., Yu H., Gou J., Li X., Sun Y., Li J. Clinical pathology of critical patient with coronavirus pneumonia (COVID-19). *Pre- Prints*. 2020;1–14.

17. Xu X., Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cellular & Molecular Immunology*. 2004;1(2):119–22.

18. Wang Y.D., Sin Wan-Yee Fion, Xu Guo-Bing, Yang Huang-Hua, Yong X. T-cell epitopes in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike

protein elicit a specific T-cell immune response in patients who recover from SARS. *Journal of Virology*. 2004;78(14):7861. doi:10.1128/JVI.78.11.5612–5618.

19. Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Annals of Saudi Medicine*. 2016;36(1):78–80. doi: 10.5144/0256-4947.2016.78.

20. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.

21. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;6736(20):19–20. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

22. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020; 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244.

23. Alvi R.M., Frigault M. J., Fradley M. G., Jain M. D., Mahmood S. S., Awadalla M., Lee D. H., Zlotoff D. A., Zhang L., Drobni Z. D., Malek Z. O., Bassily E., Isaac R., Ismail-Khan R., Mulligan C. P., Banerji D., Lazaryan A., Shah B. D., Rokicki A., Raje N., Chavez J. C., Abramson J., Locke F. L. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(25):3099–108. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.038.

24. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;7;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.

25. Jing-Wei Li, Han Tian-Wen, Woodward M., Anderson C. S., Zhou H., Chen Yun-Dai, Neal B. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020; 16;S0033-0620 (20)30080-3. doi:10.1016 / j. pcard.2020.04.008.

26. Ying-Ying Zheng, Ma Yi-Tong, Jin-Ying Zhang, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17 (5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5

27. Adriano N.C., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31 (5):1003-1008. doi:10.1111/jce.14479.

28. Yang X., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
29. He X.W., Lai J. S., Cheng J., Wang M. W., Liu Y. J., Xiao Z. C., Xu C., Li S. S., Zeng H. S. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020;48,E011. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
30. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
31. Fu L., Fei J., Xiang Hui-Xian, Xiang Y., Tan Zhu-Xia, Li Meng-Die, Liu Fang-Fang, Liu Hong-Yan, Zheng L., Li Y. Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study. *MedRxiv*.2020. doi: 10.1101/2020.03.13.20035329
32. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091.
33. Zhang F., Zhang F., Yang D., Li J., Gao P., Chen T., Cheng Z., Cheng K., Fang Q., Pan W., Fan H., Wu Y., Li L., Fang Y., Liu J., Tian G., He L. Myocardial injury is associated with in-hospital mortality of confirmed or suspected COVID-19 in Wuhan, China: a single center retrospective cohort study. *MedRxiv*; 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20040121
34. Liu Y., Li J., Liu D., Song H., Chen C. Clinical features and outcomes of 2019 novel coronavirusinfected patients with cardiac injury. *MedRxiv*; 2020. doi:10.1101/2020.03.11.20030957
35. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020.5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
36. Liu J., Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R. Clinical characteristics and treatment of patients infected with COVID-19 in Shishou, China. *SSRN Pre-Print*. doi:10.2139/ssrn.3541147
37. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D. S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C. M., Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):1-6. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
38. Stroup D.F., Berlin J. A., Morton S. C., Olkin I., Williamson G. D., Rennie D., Moher D., Becker B. J., Sipe T., Thacker A. S. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008.
39. Rothman K.J., Greenland S, Lash T.L. *Modern epidemiology*. 2nd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2008.
40. Cai Q., Huang D., Ou P. 2019-nCoV pneumonia in a normal work infectious diseases hospital besides Hubei Province, China. doi:10.2139/ssrn.3542163
41. Lu H., Lu H., Ai J., Shen Y., Li Y., Li T., Zhou X., Zhang H. Zhang Q. Ling Y., Wang S., Qu H., Gao Y., Li Y., Zhu D., Zhu H., Tian R., Zeng M. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned formetropolis epidemics prevention. *MedRxiv Pre-Print*; doi^10.1101/2020.02.19.20025031.
42. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.25;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
43. Zheng Y-Y, Ma Yi-Tong, Zhang Jin-Ying, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):1-2. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
44. Kulanthaivel S., Kaliberdenko V.B., Balasundaram K., Shterenhis M.V., Scarpellini E., Abenavoli L. Tocilizumab in SARS-COV-2 Patients with the Syndrome of Cytokine Storm; a Narrative review. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2020 Sep 17. Epub ahead of print. doi:10.2174/1574887115666200917110954.
45. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;2019:3- 6

## ПАТОГЕНЕЗ COVID-19

**Хайтович А. Б., Ермачкова П. А.**

*Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Медицинская академия имени*

*С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Хайтович Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: khaytovych@rambler.ru

**For correspondence:** Aleksandr B. Khaitovich, MD, Professor of the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: khaytovych@rambler.ru

### Information about authors:

**Khaitovich A. B.**, <http://orcid.org/0000-0001-9126-1182>

**Yermachkova P. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-8782-4007>

### РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен изучению патогенеза коронавирусной инфекции в организме человека и определению ключевых изменений, происходящих после проникновения вируса в клетку. Изучена роль генома в возникновении патогенетических изменений, а также механизм инфицирования соматических клетки вирусом SARS-CoV-2. Входными воротами для вируса являются слизистые ротовой, носовой полостей, а клетками-мишенями являются эпителиоциты верхних дыхательных путей, в легких — ACE2-рецепторы, а также клетки желудочно-кишечного тракта, почек, сердца и сосудов. У большинства пациентов COVID-19 с тяжелой и средней степенью тяжести поражается дыхательная система, в частности — легкие. Нарушение микроциркуляции в капиллярах приводит к развитию отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома и/или диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Одной из характерных особенностей патогенеза коронавирусной инфекции заключается в формировании «цитокинового шторма», которое характеризуется увеличением концентрации провоспалительных цитокинов в крови.

**Ключевые слова:** коронавирус; COVID-19; SARS-CoV-2; патогенез; клинические проявления коронавирусной инфекции; цитокиновый шторм.

## PATHOGENESIS OF COVID-19

**Khaitovich A. B., Yermachkova P. A.**

*Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The review is devoted to studying the pathogenesis of coronavirus infection in the human body and to determining the key changes that occur after the virus enters the cell. The role of the genome in the occurrence of pathogenetic changes, as well as the mechanism of infection of somatic cells with the SARS-CoV-2 virus, was studied. The entrance gates for the virus are the mucous membranes of the oral and nasal cavities, and the target cells are epithelial cells of the upper respiratory tract, in the lungs-ACE2 receptors, as well as cells of the gastrointestinal tract, kidneys, heart and blood vessels. In the majority of COVID-19 patients with severe to moderate severity disease the most affected system is the respiratory system, in particular, the lungs. Microcirculation disorder in the capillaries leads to the development of pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome and/or disseminated intravascular coagulation. One of the main features of the pathogenesis of coronavirus infection is the phenomenon of a «cytokine storm», which is characterized by an increasing amount of pro-inflammatory cytokines in the blood.

**Key words:** coronavirus; pathogenesis; COVID-19; SARS-CoV-2; clinical manifestations of coronavirus infection; cytokine storm.

Коронавирусные инфекции – это группа инфекционных заболеваний животных и у людей (зоонозы и антропозоонозы); вызываются вирусами, относящиеся к определенной таксономической группе; способны вызывать патологические процессы разнообразного клинического течения и разной степени тяжести, от бессимптомных и легких форм до крайне тяжелых форм; некоторые инфекционные заболевания вызывают эпидемические и пандемические процессы.

Коронавирусы — семейство вирусов, из которых в настоящее время 7 видов имеют медицин-

ское значение, среди которых следует выделить 2 группы коронавирусов: группу «банальных» коронавирусов человека (HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1, HCoV OC43) и группу особо опасных коронавирусов человека (SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2).

COVID-19 (от англ. Coronavirus disease 2019) (Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) от 12.02.2020) — опасное, эпидемическое инфекционное заболевание, вызванное инфицированием клеток организма одноцепочечным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 (severe acute

respiratory syndrome coronavirus 2) [1; 2], обладающее высокой степенью контагиозности, вероятностью развития нарушений функции систем органов - острой дыхательной недостаточности, системного васкулита, острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганных поражений и других тяжелых осложнений.

В январе 2020 г. ВОЗ объявила вспышку коронавирусной инфекции, проявившуюся в Китае чрезвычайной ситуацией, имеющую международное значение — пандемией [3]. По статистике ВОЗ на 12 января 2021 г. в мире зарегистрировано 90,7 миллионов подтвержденных случаев заболевания, в том числе количество смертей составило - 1,9 миллионов. Число зарегистрированных случаев заболевания в Российской Федерации составляет 3,4 миллионов, из которых на летальные исходы приходится 62 тысяч [4]. Согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации в Крыму с начала пандемии по 14.01.2021 зарегистрировано 28545 случаев заражения, в том числе 622 смертей, а в г. Севастополе выявлено 8034 человек инфицированных и 302 умерло от COVID-19.

Возбудитель SARS-CoV-2, выделенный в январе 2020 г., и COVID-19 - заболевание, которое он вызывает стали известны и описаны в том же году, т.е. прошло еще мало времени. Поэтому в настоящее время патогенетические механизмы развития COVID-19 изучены недостаточно и описываются часто как патологические процессы в различных органах, тканях с разнообразными клиническими проявлениями.

Основным путем передачи заболевания считается воздушно-капельный путь [5] и воздушно-пылевой путь передачи [6]. Некоторые авторы предполагают, что существуют также контактный и фекально-оральный механизм передачи возбудителя [5; 7].

Предметом дискуссии специалистов разных клинических специальностей являются механизмы проникновения SARS-CoV-2 в клетку человека, которые вызывают соответствующие клинические симптомы, а также предрасположенность определенных групп пациентов к развитию коронавирусного заболевания средней и тяжелой степени тяжести.

Цель работы — провести анализ, обобщить и систематизировать имеющиеся в настоящее время литературные и клинические данные по патогенетическим процессам, морфологическим изменениям в организме человека, связанные с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2.

На основании анализа отечественных и зарубежных литературных источников в работе изучались и систематизировались имеющиеся публикации по патогенезу коронавирусной инфекции COVID-19.

Патогенез COVID-19 условно можно разделить на несколько этапов: воздушно-капельное (преимущественное или единственное) попадание вируса в верхние дыхательные пути; взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами клетки (с последующим проникновением вируса); репликация вириона и нарушение работы клеточных структур; реакция иммунной системы и продукция цитокинов, ведущая к патологическим процессам в различных системах организма (дисфункция микроциркуляторного русла с развитием системного васкулита, поражение легочной ткани, гиперкоагуляция, а также дерматологические, офтальмологические проявления, нарушение работы центральной и периферической нервных систем, нарушение работы выделительной системы и осложнения со стороны репродуктивной системы организма), когда нарушения работы организма приводят к полиорганной недостаточности (рис. 1).

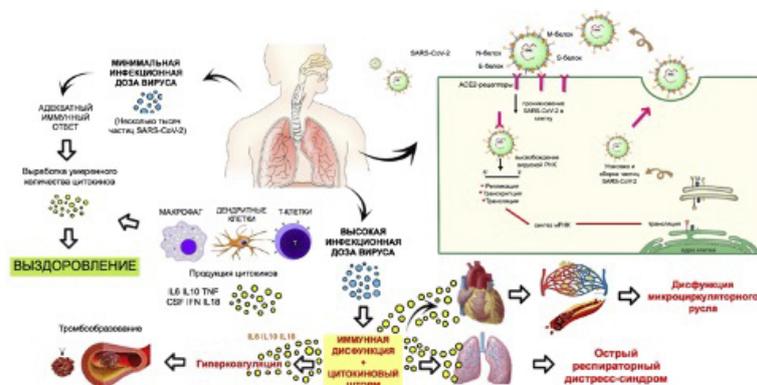


Рисунок 1. Схема патогенеза COVID-19. Автор: Ермачкова П. А.

**Взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами.**

Пусковым механизмом развития патогенеза при коронавирусной инфекции является специфическое взаимодействие вируса с соматической клеткой. На поверхности вируса расположен структурный S-белок (спайковый), содержащий субъединицу S1 и субъединицу S2 в каждом спайк-мономере на оболочке, для связывания с клеточными рецепторами. Белок S находится на поверхности HCoV и функционально его субъединицы предназначены: S1 - для связывания с рецептором, он состоит из рецептор-связывающего домена (receptor binding domain - RBD) и S2 - для слияния мембран, и включает мембрано-связывающий домен (membrane binding domain - MBD) [8 - 11]. В субъединице S1 находится область непосредственного контакта - рецептор-связывающий мотив (receptor binding motif - RBM), и включает два независимых домена: N-терминальный домен (N-terminal domain — NTD) и C-терминальный домен (C-domain - CD) [12]. Домен CD RBD S-белка HCoV распознает в качестве конкретного для каждого вида HCoV специфический рецептор клетки-хозяина, который является основной мишенью для вируснейтрализующих антител [8; 9; 12]. Субъединица S2 состоит из набора белков: пептид слияния (fusion peptide - FP); гептадный повтор 1 (heptad repeat 1 - HR1); гептадный повтор 2 (heptad repeat 2 - HR2); трансмембранный домен (transmembrane domain - TM); центральная спираль (central helix - CH); коннекторный домен (connector domain - CD); цитоплазматический хвост (cytoplasmic tail - CT) [8; 9; 12].

Структурный S-белок и его субъединица S1 через - рецептор-связывающий мотив, расположенный на рецепторно-связывающем домене, взаимодействует с внеклеточным доменом ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2 или ACE2) с высокой степени аффинности [13]. Следовательно, субъединица S1 отвечает за первичный контакт с рецептором клетки-хозяина и определяет клеточный тропизм вируса. Субъединица S2, состоящая из мембрано-связывающего домена, опосредует слияние оболочки вируса с клеточной мембраной и проникновение в клетку, а затем способствует высвобождению нуклеокапсида в цитоплазму [10; 11; 12; 14]. Перед взаимодействием SARS-CoV-2 с ACE2 происходит расщепление S-белка под действием фермента фурина и протеазы TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) [15]. Одним из механизмов регуляции их экспрессии является активность молекул микроРНК — коротких некодирующих РНК, одной из функций которых является пост-транскрипционная негативная регуляция экспрессии генов [13]. Происходящее взаимодействие S1 с ACE2 приводит к тому, что S2 конфор-

мируется и переходит от метастабильной формы в более стабильную. Следовательно, связывание спайкового S-белка с рецептором ACE2 соматической клетки является начальным этапом для адгезии и проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени [12]. В исследованиях показано, что аффинность связывания ACE2 SARS-CoV-2 в 10–20 раз выше, чем SARS-CoV [16; 17].

Различные факторы клетки-хозяина могут как способствовать, так и препятствовать присоединению и проникновению вируса в клетку. В настоящее время изучена роль нескольких рецепторов и белков клеток, способствующих проникновению SARS-CoV-2 в клетку, однако некоторые авторы дискутируют о роли определенных рецепторов/белков. Например, до сих пор неполностью описан механизм попадания SARS-CoV-2 с помощью холестеринных рецепторов SRB1 (Scavenger receptor class B type 1). Исследователи определили, что в S-белке присутствуют аминокислоты, по структуре схожие на те, которые отвечают за соединение рецептора SRB1 с молекулами холестерина и липопротеинов. Была изучена возможность частиц коронавируса взаимодействовать с этими веществами и с самим рецептором SRB1. Однако взаимодействие S-белка вируса с рецепторами SRB1 само по себе не приводит к появлению инфекции, это происходит только при наличии молекулы ACE2 [18].

Секвенирование генома нового коронавируса показало, что основным рецептором является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2). Кроме того, определенную роль в проникновении вируса в клетку играют трансмембранный гликопротеин CD147, играющий важную роль в межклеточном распознавании [19] и белок нейропилин-1, продукт гена NRP1 [16].

Вместе с тем выявлены вещества, которые препятствуют проникновению вируса в клетку - это интерферон-индуцируемые трансмембранные белки (IFITM), проявляющие антивирусную активность широкого спектра по отношению к РНК-вирусам [8, 10, 20].

Рецептор ACE2 — экспрессируется на различных клетках организма: альвеолярный эпителий легких, клетках органов ЖКТ, печени, почек, сердце. Выявлено, что ACE2 экспрессируется на эндотелии артериальных и венозных сосудов практически всех тканей и органов, а также гладкомышечных клеток артерий (в том числе головного мозга), в то время как на эндотелии синусоидных капилляров печени ACE2 отсутствует [21]. Установлено, что ACE2-рецептор в больших количествах выражены в полости рта, слюнных железах, миндалинах и языке [22; 23]. Показано, что ACE2-рецептор экспрессируется и на клетках конъюнктивы, лимбы, роговицы и клетках собственного

вещества [24; 25]. С помощью секвенирования и картирования РНК в отдельных клетках дыхательных путей человека *in situ* определено, что экспрессия ACE2 и TMPRSS2 более высокая в реснитчатом эпителии слизистой оболочки носа, по сравнению с реснитчатым эпителием бронхов и альвеолоцитов II типа [7].

ACE2 — белок-ингибитор, физиологически угнетающий активацию РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система), и осуществляющий распад ангиотензина II до ангиотензина 1–7, ослабляет его воздействие на вазоконстрикцию, задержку натрия и процессы синтеза соединительной ткани (рубцевания). Также субстратом для ACE2 является и ангиотензин I, превращающий его в ангиотензин 1–9 [26]. Фермент отщепляет аминокислоту от ангиотензина II, и образовавшееся вещество оказывает вазоконстрикторное действие при ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром) [27]. На данный момент активно обсуждается вопрос об применении ингибиторов РААС и влияние этой блокады на уровень и активность ACE2. Выдвигается альтернативная гипотеза о том, что изменения ACE2 могут быть полезны, а не вредны для пациентов с поражениями легких [26].

Экспрессия ACE2 в легких способствует выработке сурфактанта, что играет роль в защите легочной ткани от повреждения, однако при проникновении SARS-CoV-2 данный механизм нарушается вследствие связывания со спайковым белком вируса [28]. Помимо степени экспрессии, значимость роли ACE2 может различаться в зависимости от конкретной ткани или клинического состояния [26].

Проведенные исследования позволили предположить, что существенную роль в патогенезе COVID-19 играет дисбаланс ACE1/ACE2. Это происходит в результате связывания SARS-CoV-2 с ACE2, что приводит к снижению ACE2-опосредованного преобразования ангиотензина II (ANGII) в ангиотензиновые пептиды, которые блокируют патофизиологические эффекты ANGIИ (осуществляются через ACE1). Соответственно происходит угнетение активности ACE2 и снижение экспрессии ACE2 на зараженных клетках [27]; уменьшение активности ACE приводит к дисбалансу в сигнальных путях, которые активируются продуктами ACE1 и ACE2; дисбаланс приводит к ухудшению течения сопутствующих заболеваний [28]. Дисрегуляция ACE2 при COVID-19 может привести к снижению его кардиопротективного эффекта миокарда и аномальной легочной гемодинамики.

Существует прямая зависимость между вирусной нагрузкой и повышением концентрации ANGIИ: чем выше нагрузка — тем выше концентрация в крови ангиотензина II [29], что указывает

на возможность применения других подходов при лечении COVID-19 путем восстановления баланса ACE1/ACE2, а это может снизить количество осложнений и летальных исходов при COVID-19 [30]. Предполагается, что мутация в гене, кодирующей синтез и экспрессию ACE2 может как увеличивать, так и уменьшать вероятность инфицирования SARS-CoV-2 и влиять на тяжесть течения заболевания [31].

Предполагают ещё один путь проникновения вируса в клетку с помощью CD147. CD147 — басагин, металлопротеиназа, мембранный белок, продукт гена BSG, экспрессия которого обнаружена во многих тканях и клетках человека. Одной из важнейших функций является активация работы металлопротеиназ, необходимых для перераспределения внеклеточного вещества в тканях. Также CD147 участвует в процессе ангиогенеза, воспаления, прогрессирования опухолей. Дисрегуляция активности CD147 может привести к ухудшению тяжести заболевания [32]. Предполагается, что взаимодействие SARS-CoV-2 с басагином связано с белком - SP (signal peptide) [27]. При COVID-19 изучено, что SARS-CoV-2 взаимодействует также с CD147 - рецептором эритроцитов. После проникновения внутрь клетки происходит деструкция молекулы гемоглобина и высвобождение железа. В результате железо участвует в формировании активных форм кислорода и является индуктором окислительного стресса [33].

Еще одним фактором прикрепления S-белка SARS-CoV-2 на соматической клетки, кроме рецепторов ACE2 и CD147, является нейропилин-1. Нейропилин-1 — мембранный белок, являющийся ко-фактором рецептора факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). Принимает участие в VEGF-индуцированном ангиогенезе, формировании пути роста аксона, миграции и пролиферации клеток. Связывание S-белка SARS-CoV-2 с нейропилинами клеточной поверхности происходит через CendR (C-end rule peptide) субъединицы S1 (иницируемый расщеплением фурином). Нейропилин-1 не влияет на прикрепление к клеточной поверхности, однако при взаимодействии вируса с рецепторами, он способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетки и ускоряет его. Показана повышенная регуляция экспрессии NRP1 и NRP2 (нейропилин-2) в легочной ткани пациентов с COVID-19 [34]. Связывание NRP1 с пептидом CendR в S1 может играть роль в повышении инфекционности SARS-CoV-2. Разработка препаратов, направленных на предупреждение адгезии – взаимодействие рецепторов вируса, рецепторов клетки и факторов, способствующих этому взаимодействию, могут способствовать лечению COVID-19 лекарственными препаратами [35].

### Репликация вириона SARS-CoV-2.

Репликацию коронавируса условно можно разделить на 6 этапов: адгезия и проникновение вируса в соматическую клетку; трансляция вирусной репликазы, транскрипция и репликация генома вируса; трансляция структурных белков вируса; сборка вириона; высвобождение вириона [9; 10].

Депротенизация вирусной РНК происходит после проникновения в цитоплазму. Первоначально транслируются два полипептида, структурные протеины, после чего происходит репликация самого генома SARS-CoV-2. Синтезированные гликопротеины оболочки вируса встраиваются в мембрану ЭПС (эндоплазматического ретикулума) или комплекса Гольджи. Далее частицы транспортируются в промежуточный компартмент ЭПС, после чего везикулы, содержащие компоненты вируса, сливаются с плазматической мембраной клетки и выходят из инфицированной клетки [36]. Одной из возможных точек воздействия лекарственных веществ для снижения инфицирования других клеток служит процесс ингибирования и блокирования синтеза вирусной РНК SARS-CoV-2 [5].

Например, доказана высокая чувствительность SARS-CoV-2 к интерферону, при введении которого до (в качестве профилактики) и/или в начале болезни (1-3 день клинических проявлений) показано эффективное снижение уровня репликации вирусных частиц в эпителиальных клетках дыхательных путей [37 - 40].

### Роль иммунной системы.

После начала репликации SARS-CoV-2 в клетках организма и дальнейшего попадания в кровоток, иммунные клетки обнаруживают патоген и индуцируют иммунный ответ организма. Поэтому, следующая стадия патогенеза заключается в нескольких процессах. Происходит гиперактивация иммунной системы (избыточная продукция провоспалительных медиаторов и цитокиновый шторм) и иммунная дисфункция, а также гибель клеток путём активации системы апоптоза.

В настоящее время врожденный иммунный ответ (естественная резистентность) организма на инфицирование новым коронавирусом изучен недостаточно. Начальной реакцией иммунного ответа на SARS-CoV-2 является распознавание вирусных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns — PAMP) с помощью образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRR), которые представлены: Toll-подобными (toll-like receptor), RIG-I-подобными (RIG-I-like receptor) и другими рецепторами [41]. Внедрение вируса в клетку и его взаимодействие с Toll-подобными рецепторами стимулирует чрезмерную, неконтролируемую реакцию врожденного иммунитета с выбросом избыточного количества провоспалительных цитокинов, что вы-

зывает обширное повреждение тканей, эндотелия сосудов, нарушение реологических свойств крови, микроциркуляцию, активацию тромбоцитов [42]. Тяжесть и продолжительность течения заболевания имеет прямую зависимость с объемом и степенью поражения микроциркуляторного русла [31; 43]. Поэтому одной из характерных особенностей патогенеза коронавирусной инфекции является «цитокиновый шторм» — неконтролируемая выработка цитокинов (IL-2, IL-6, IL-17, INF-g), которые усугубляют системную воспалительную реакцию, что мо-

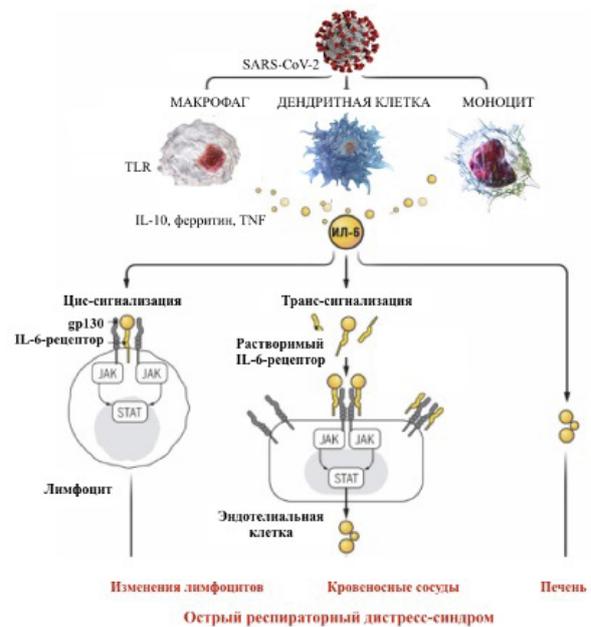


Рисунок 2. Механизм формирования цитокинового шторма [44].

жет привести к острому респираторному дистресс-синдрому (рис. 2).

При этом иммунокомпетентные клетки (CD8 и CD4 Т-лимфоциты) и иммунные клетки (макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, и т.д.) рекрутируются из крови, а также синтезируется и секретируется большое количество молекул провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF). Кроме того, имеются данные о повышенном уровне и других провоспалительных цитокинов в плазме: MCP1, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IP10, PDGFB и VEGFA [45]. Установлено, что риск летального исхода заболевания ассоциирован с высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови [5].

Цитокины и хемокины способны активировать эффекторные иммунocyты, обеспечивая условия для развития местного воспалительного процесса. Предполагают, что вирус начинает вторую атаку, вызывая ухудшение состояния пациента, приблизительно через 7–14 дней после начала заболевания [46]. Было показано, что угнетение активности

IL-1 $\beta$  и IL-6 способствует выздоровлению больных с COVID-19, а применение IL-37 и IL-38, подавляющие IL-1 $\beta$ -ассоциированную воспалительную реакцию, могут быть эффективны при лечении больных с тяжелым течением COVID-19 [42; 46].

В настоящее время представлена патогенетическая гипотеза нарушения иммунного ответа, при которой заболевание COVID-19 сопровождается иммунной дисфункцией. В основе гипотезы находится проявление синдрома активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS). Данная патология проявляется в основном у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и ассоциируется с гипериммунным ответом [43]. Увеличение активации комплемента (антителозависимое усиление вирусной инфекции) может стать причиной постоянных вирусных нагрузок и вызвать прямое или косвенное влияние на активность ACE2 в легких [42].

В некоторых исследованиях указывается роль интерферопатий при коронавирусной инфекции, приводящие к аутовоспалительным синдромам, напрямую связанные с протеасомами. Предполагается, что они вызваны наследованными и/или приобретенными мутациями, а также утратой функции в генах, кодирующих протеасомные субъединицы. Нарушение строения любой из субъединиц приводит к изменению гомеостаза внутриклеточного белка, накоплению продуктов распада белков и индукции синтеза интерферона I типа. Данные процессы могут привести к значительному повреждению легочной ткани, а также усилению

воспалительной реакции [47]. Стоит отметить, что выживание организма-хозяина в условиях вирусной атаки зависит от функциональной активности системы интерферона. Неконтролируемый INF-ответ приводит к патологическим последствиям (аутоиммунные нарушения), что создает возможность коронавирусу уклоняться от иммунного ответа (рис. 3) [24; 38].

Реакция адаптивного (гуморального иммунитета) проявляется путём активации вирус-специфических В-клеток, и их последующее превращение в плазматические клетки, продуцирующие вначале IgM, а затем IgG, максимальное значение которых в крови наблюдается на 8-9-е сутки заболевания. Установлено, что спустя 12 недель от момента начала заболевания IgM исчезают, однако IgG сохраняются в течение длительного периода, что и определяет защиту от реинфицирования [48; 49]. Эти результаты исследований позволяют применение плазмы доноров, переболевших COVID-19 с достоверным положительным клиническим эффектом у больных с острой и тяжелой формой [50].

При инфицировании клеток организма SARS-CoV-2 активируется один из предполагаемых механизмов гибели клеток, который носит название «пироптоз» — вид программируемой некротической гибели клеток, возникающая при активации каспазы I. Это приводит к нарушению целостности строения плазматической мембраны, а также формированию пор, в результате чего содержимое клетки выходит в окружающую среду [43].

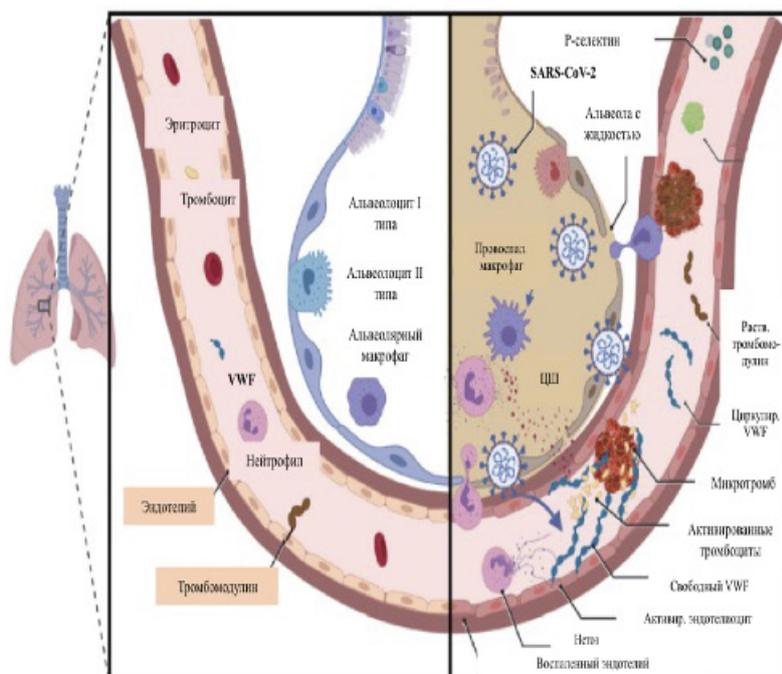


Рисунок 3. Повреждение микроциркуляторного русла и тромбообразование [68 - 70]. Условные обозначения: VWF - Von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда. ЦШ - цитокиновый шторм.

**Влияние на эритроциты.**

Существует мнение, что неструктурные белки SARS-CoV-2 способны видоизменять структуру гемоглобина в эритроците, что ведет к нарушению транспорта кислорода, вызывает диссоциацию железа, образование порфирина, повышение концентрации ферритина. В совокупности такие взаимодействия приводят к усилению воспалительных процессов, гипоксии, гипоксемии, развитию ОРДС, оксидативному стрессу и снижению функциональной активности систем органов [28]. От появления первых симптомов COVID-19 до развития ОРДС в среднем проходит 8 суток [41]. Данные исследований показали, что SARS-CoV-2 способен проникать в красный костный мозг, воздействовать на него и повреждать эритроциты, а также препятствовать эритропоэзу, что приводит к повреждению нейронов и эндотелиоцитов вследствие гипоксии. Предполагается, что SARS-CoV-2 может негативно воздействовать и на селезенку, в которой происходит пролиферация и созревание клеток иммунной системы (Т- / В-лимфоцитов) [51].

**Роль брадикинина в патогенезе.**

В настоящее время предполагают, что при COVID-19 большую роль также играет калликреин-кининовая система. После каскадной активации и образования промежуточных метаболитов высвобождается брадикинин, который после связывания с B2-рецептором на эндотелиальных клетках, приводит к повышению проницаемости сосудов и, следовательно, ангионевротическому отеку [52; 53].

Обсуждая роль рецепторов SARS-CoV-2, репликации SARS-CoV-2, естественной резистентности и адаптивного иммунитета, взаимодействия с эритроцитами, образования брадикинина в развитии патологических процессов в организме человека при COVID-19 следует указать, что в патогенезе COVID-19 можно выделить несколько путей развития заболевания, из которых основным является: поражение легочной ткани с развитием вирусной пневмонии, ангиогенного отека легких, ОРДС; затем патологический процесс может сопровождаться одним из вариантов - дисфункция микроциркуляторного русла и развитие генерализованного вирусного васкулита и/или повышением внутрисосудистого свертывания крови (гиперкоагуляция), развитие ДВС-синдрома (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) и последующее тромбообразование.

**Поражение легочной ткани.**

Следует отметить, что поражение ткани легких является ведущим и неотъемлемым признаком COVID-19 и отмечается у пациентов с средней и тяжелой степенью заболевания, что связано с первичной адгезией вируса. В результате проникновения SARS-CoV-2 в клетку происходит взаимодей-

ствие и разрушение ACE2 на поверхности клетки, способствуя хронической потере легочной функции и усилению фиброза тканей [13; 54]. После поражения ACE2-рецепторов происходит повышение концентрации AT2 (ангиотензин 2). Дальнейшая гиперактивация рецепторов AT1a (ангиотензиновые рецепторы подтипа 1a) приводит к увеличению проницаемости, нарушению микроциркуляции в капиллярах (из-за эндотелиальной дисфункции) и развитию отека легких. Активируется процесс апоптоза, возникает обширная воспалительная реакция [55]. Активность вируса в клетке повышает проницаемость мембран, увеличивает транспорт жидкости с высоким содержанием альбумина в интерстиций легких, в просвет альвеол. Происходит негативное воздействие на сурфактант, разрушение которого и приводит к коллапсу альвеол. Этот процесс является ключевым в нарушении газообмена и в развитии ОРДС [43]. Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта. Секретируемые макрофагами провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) повышают активность гиалуронансинтазы 2 в альвеолярном эпителии, эндотелиальных клетках и фибробластах, что приводит к избытку продукции гиалуроновои кислоты и заполнению альвеол жидкостью. Медикаментозное воздействие на данные процессы может способствовать улучшению состояния больного, увеличению площади поверхности газообмена. Морфологически COVID-19 можно охарактеризовать ранней (экссудативной) и поздней (пролиферативной) стадиями ОРДС [43, 56, 57]. Известно, что определенные провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , активные формы кислорода) и хемокины (CCL-2, CCL-5, INF $\gamma$ -индуцированный протеин 10 (IP-10), CCL3) вносят негативный вклад в возникновении ОРДС [58].

Определенную роль играет и наличие микронутриентов: витамина С и витамина D. Функция витамина С при ОРДС, вызванный сепсисом, заключается в защитном действии высоких доз при внутривенном введении. Это связано с тем, что витамин С способствует поддержанию эпителиального барьера альвеол и транскрипционно активирует белковые каналы (аквапорин-5 и Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФаза), регулируя альвеолярный клиренс. Витамин D уменьшает силу иммунного ответа и способствует регенерации эндотелиальной выстилки сосудов. Это может быть необходимым для минимизации повреждения альвеол при ОРДС [59].

Следовательно, после проникновения вируса в клетку и развития иммуноопосредованной атаки цитотоксическими лимфоцитами происходят значительные изменения структуры и свойств альве-

олярной стенки (десквамируются и погибают эпителиальные клетки легочной ткани, повреждаются эндотелиоциты). Совокупность указанных факторов создает предпосылки к просачиванию богатой альбуминами жидкости из кровеносных сосудов в просвет альвеол. В процессе дыхания происходит преципитация белков на стенке альвеол, которые в последствии формируют гиалиновые мембраны. Описанная фаза экссудации длится от 10 до 14 дней [16; 60]. Повреждение легочной ткани приводит к развитию системной гипоксии. При тяжелом течении COVID-19 происходит диффузное поражение альвеол; формируются гиалиновые мембраны; воспалительные инфильтраты; развивается интерстициальный фиброз с обширными микротромбами фибрина; очагами выраженной дескваминацией и гиперплазией альвеолоцитов II типа, что наблюдается при гистологическом исследовании аутопсийного материала [61; 62].

Существует мнение, что при определении поражения легких вследствие COVID-19, термин «пневмония» не отражает все морфологические и патологические признаки и изменения. Поэтому предлагается использовать термин «вирусное поражение легких» или «микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром легких» [50].

#### **Дисфункция микроциркуляторного русла.**

Главная причина нарушения микроциркуляции заключается в наличии ACE2-рецепторов на поверхности эндотелиоцитов и гладкомышечных клетках, а также и на мембране перицитов, что способствует развитию сосудистых нарушений [21; 63]. SARS-CoV-2 вызывает различные эффекты в клетках эндотелия, особенно в легочном микрососудистом русле. Главными факторами, активирующие эндотелиальные клетки сосудов, являются: синтез цитокинов и их циркуляция в крови и миграция клеток иммунной системы (преимущественно мононуклеаров) [64].

У многих пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, описывается наличие вирусных включений в эндотелиоцитах различных органов, включая почки, легкие, сердце, органов пищеварения и печень, вызывая, к примеру, лимфоцитарный эндотелиит сосудов подслизистой оболочки толстой кишки [65]. Также наблюдались воспалительный процесс, рекрутирование нейтрофилов и мононуклеаров в области инфицированной клетки. В легочных артериях определено наличие цитоплазматической вакуолизации вирусных частиц с последующим отслоением инфицированных клеток [66].

В исследовании было показано, что эндотелиоциты легочной артерии экспрессируют IL-2-рецепторы на своей поверхности, и при их связывании с молекулой IL-2 возможно развитие отека легких [67]. Провоспалительные цитокины, в частности IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , концентрации которых

повышены у пациентов с COVID-19, вызывают нарушение антитромботических и противовоспалительных свойств эндотелия [64].

Полученные результаты указывают на инфицирование эндотелия кровеносных сосудов и взаимодействие с ACE2-рецепторами приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции, а также периваскулярным воспалением, которое усиливает повреждение эндотелия, что может привести к тромбообразованию [68 - 70].

#### **Коагулопатия (гиперкоагуляция) и тромбообразование.**

Одной из характерных патологий у больных COVID-19 является нарушение реологических свойств крови, а именно гиперкоагуляция. Существующие исследования показали, что при тяжелом течении коронавирусной инфекции происходит активация системы коагуляции, приводящая к генерализованной васкулопатии [71; 72].

Это обусловлено чрезмерной воспалительной реакцией, а также прогрессирующим оксидативным стрессом, повреждающие митохондрии клеток. Нарушение работы клеток приводит к их гибели, а в зоне воспаления накапливаются фрагменты разрушенных клеток, которые, действуя как молекулярные паттерны повреждения, пролонгируют острое воспаление вплоть до хронического процесса и ДВС-синдрома. Синдром сопровождается повреждением эндотелиальных клеток сосудов, потерей межклеточных контактов, апоптозом и нарушением системы свертывания крови. При этом у больных отмечается наличие распространенных микротромбов, преобладающих в сосудистой системе легких [73]. Прогрессирование этих нарушений приводит к расстройствам центральной нервной системы, почечной и печеночной недостаточности и, наконец, к полиорганной недостаточности [74].

При проведении клинических исследований больных с тяжелой степенью тяжести заболевания установлено, что у пациентов происходит повышение концентрации фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, VWF), который синтезируется в эндотелии, после чего выбрасывается в плазму или может накапливаться в тромбоцитах или в органеллах клетки — Вайбелла-Палада (рис.3). Секреция VWF происходит после активации эндотелиоцитов [75].

Важнейшая функция VWF заключается в связывании с другими белками (в частности, фактор свертывания крови VIII) для прикрепления тромбоцитов и лейкоцитов в месте повреждения сосуда. Соединение фактора VIII и VWF разрушается под действием тромбина. Соответственно, недостаток или дисфункция VWF повышает вероятность кровотечений или наоборот, способствует гиперкоа-

гуляции. Концентрация фактора фон Виллебранда пропорциональна тяжести течения COVID-19 [75; 76]. Патологический процесс обусловлен формированием полимеров фактора фон Виллебранда, при накоплении которых происходит развитие тромботической микроагнотии, микрососудистой окклюзии и нарушение ангиогенеза [75].

Плазменные концентрации Р-селектина (необходим для миграции лейкоцитов в участок повреждения) значительно повышены у тяжелобольных пациентов. Следует отметить о влиянии тромбомодулина на образование патологических тромбов. Тромбомодулин — рецептор, который экспрессируется на поверхности клеток эндотелия, обеспечивает антикоагуляционную и антифибринолитическую активность. Его механизм влияния на эндотелий заключается в переключении тромбина в сторону активации протеина С, предотвращающий фибринолиз. При коронавирусной инфекции экспрессия тромбомодулина снижается из-за повреждения эндотелия. Выброс тромбомодулина может увеличиваться под действием провоспалительных цитокинов, что объясняет наличие патологии при COVID-19 [77].

Инфицирование эндотелия кровеносных сосудов и взаимодействие с ACE2-рецепторами приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции, а также периваскулярным воспалением, которое усиливает повреждение эндотелия и может привести к тромбообразованию.

#### **Системный вирусный васкулит.**

Патологические изменения в сосудах микроциркуляции можно рассматривать в рамках системного васкулита или васкулопатии [78]. COVID-19 является генерализованным вирусным васкулитом с патогенетически значимым поражением артериол, а повышение концентрации VWF — один из факторов патогенеза COVID-19-ассоциированной васкулопатии [76]. Наряду с тяжелым прогрессирующим поражением легких у пациентов с COVID-19 может присутствовать полиорганная недостаточность, вызванная системным васкулитом [78].

Для патогенеза COVID-19 характерно развитие васкулита мелких веточек легочной артерии. В основе механизма лежит повреждение эндотелия капилляров вследствие цитопатического действия вируса и повреждения цитокинами. Генерализованность васкулита проявляется в различных органах и тканях, например, формирование деструктивно-продуктивного васкулита мелких веточек коронарных артерий при коронавирусном миокардите [53].

Со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне развития генерализованной васкулопатии в сочетании с коагулопатией возможно также развитие инфаркта, инсульта, острого коронарного

синдрома, аритмии, сердечной недостаточности, а нарушение активности ACE2-рецепторов — к артериальной гипертензии (особенно у больных с сахарным диабетом) из-за избыточной продукции и накопления ангиотензина II [78] и главным образом — из-за сочетания значительного системного воспалительного ответа и локализованного воспаления сосудистой стенки [79]. У больных COVID-19 повышенный риск развития венозной и артериальной тромбоэмболий. Венозная тромбоэмболия включает в себя тромбоз глубоких вен, а также тромбоэмболию легочной артерии. Артериальная тромбоэмболия проявляется как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз и эмболию периферических артерий [80]. При обследовании больных COVID-19 уровни маркеров повреждения миокарда повышались и продолжали нарастать при ухудшении течения заболевания и перед смертью [26].

В основе воспалительного процесса при миокардите лежит вирус-индуцированная иммунная реакция организма. Установлено, что коронавирус обладает тропностью к миокарду, и после его инвазии оказывает прямое цитопатогенное действие и включение неспецифических механизмов противовирусной защиты [80]. Активация макрофагов и других клеток иммунной системы и продукция цитокинов являются главными звеньями в повреждении и дисфункции миокарда во время острой фазы COVID-19. Запускается механизм апоптоза кардиомиоцитов с дальнейшей систолической дисфункцией миокарда [81; 82]. Синтез и циркуляция цитокинов на фоне инфекции может вызывать снижение коронарного кровотока, транспорта кислорода, дестабилизацию атеросклеротических бляшек и микротромбообразование [83].

Следует отметить, что указанные патологии не являются единственными при COVID-19.

Предполагается, что механизмы, приводящие к острой почечной недостаточности при COVID-19 могут включать как прямое цитопатическое действие вируса на эпителиальные клетки канальцев почек и эндотелиальные клетки, так и опосредованное повреждение вследствие цитокинового шторма, локальным нарушением РААС [53].

По мере выявления инфицированных коронавирусом наблюдаются нарушение работы центральной и периферической нервных систем. Большинство неврологических проявлений наблюдалось на ранних стадиях заболевания (1-2 день). Неврологические проявления разделяются на 3 этапа: первый - ограничен клетками эпителия носа и рта, и основные симптомы включают временную потерю вкуса и запаха; второй - сопровождается потоком воспалений (цитокиновый шторм), который начинается в легких и проходит по кровеносным сосудам через все органы тела и

приводит к образованию кровяных тромбов, вызывающие малые или обширные инсульты головного мозга; третий – вызывает взрывной уровень цитокинового шторма где повреждается гематоэнцефалический барьер — защитный изолирующий слой в кровеносных сосудах головного мозга и содержимое крови, маркеры воспаления и вирусные частицы проникают в мозг, и у пациентов появляются приступы, спутанность сознания, кома или энцефалопатия [84]. В основном пациенты с более тяжелым течением заболевания страдали острыми цереброваскулярными болезнями (ишемический инсульт), отмечалось нарушение сознания, повреждение скелетных мышц, судороги [84]. Кроме того, в единичных случаях описаны COVID-19 ассоциированные болезнь Паркинсона, демиелинизация ЦНС [85 - 87]. Около 50% больных указывают на потерю обоняния. Ассоциация между COVID-19 инфекцией и anosmией (потерей обоняния) может отражать экспрессию ACE2 и TMPRSS2 в субэпителиальных клетках, которые поддерживают целостность обонятельных сенсорных нейронов. Обонятельные эпителиальные клетки также экспрессируют NRP1 (нейропиплин 1) и могут обеспечить прямой путь попадания в ЦНС [7].

Неврологические поражения могут сочетаться с психиатрическими последствиями, т.к. предполагается, что SARS-CoV-2 может индуцировать психопатологические осложнения путем прямой вирусной инфекции ЦНС или косвенно через иммунный ответ. Например, среди COVID-19 пациентов наблюдалась патология психики, при этом предполагается, что пациенты с COVID-19 могут испытывать делирий, депрессию, тревогу, хроническую усталость, синдром запертого человека и бессонницу; при этом наблюдалось усугубление течения депрессии, посттравматического стрессового (ПТСР) и обсессивно-компульсивного расстройств [88]. Полученные наблюдения позволяют предположить, что пациенты, переболевшие COVID-19, склонны к более высокой степени заболеваемости ПТСР, депрессии и тревожностью.

Отмечены случаи внезапной потери слуха SARS-CoV-2-положительных пациентов. Несколько исследований предполагают связь между сенсоневральной тугоухостью и инфицированием коронавирусом [89, 90]. Возможное объяснение заключается в том, что при исследовании органов слуха мышей обнаружили рецептор ACE2 на эпителиальных клетках среднего уха, а также сосудистой полоски и спирального ганглия у мышей [91].

Выяснение механизма передачи SARS-CoV-2 через слизистую оболочку поверхности глаза играет важную роль не только для развития офтальмологических поражений, но и для понимания путей проникновения вируса в организм человека. Пути проникновения SARS-CoV-2 в слезную жидкость

недостаточно изучены, при этом предполагается воздушно-капельный путь и вероятная возможность заражения из слезной железы. До пандемии в 2020 г. случаи коронавирусного конъюнктивита были зарегистрированы ещё в 2004 г. у ребенка, инфицированного HCoV-NL63 [92]. В настоящее время описаны местные проявления инфекции — конъюнктивит, глаукома, хемоз и двустороннее покраснение глаз с ощущением инородного тела и слезотечением. При этом проверка биоматериалов с поверхности конъюнктивы на SARS-CoV-2 часто могут давать отрицательный результат [24; 25; 92].

Несмотря на то, что кожная патология до настоящего времени не включена в клинические проявления коронавирусной инфекции проведенные исследования отмечают кожные проявления болезни [93]. Большинство дерматологических проявлений возникают в позднем периоде болезни, чаще после выписки из стационара. Поражение кожи чаще всего располагаются на туловище и сопровождаются небольшим зудом, который исчезает в течение нескольких дней. Отмечается появление экзантемы, эритематозной сыпи, распространенной крапивницы и везикул, сходных с проявлениями ветряной оспы. Для COVID-19 характерны «ковидные пальцы», клинически напоминающие обморожение, наблюдается чаще у детей, молодых, а в течение нескольких дней пропадают. Иногда среди клинических проявлений наблюдаются папуло-везикулезные высыпания, похожие на потницу: часто отмечают кореподобные высыпания, токсидермии и как предвестника начала COVID-19 указывают на крапивницу. Учитывая процесс микротромбирования сосудов возникают ангииты [93; 94].

В настоящее время показано, что SARS-CoV-2 также может поражать структуры и органы половой системы — в частности, семенники. Это обусловлено обширной экспрессией ACE2-рецепторов и TMPRSS2 на их клетках. Так как андрогены посредством андроген-рецепторов являются промоторами транскрипции гена TMPRSS2, то предполагается, что высокая концентрация гормонов может способствовать проникновению вируса в ткань яичек [95; 96]. Преодолевая гистогематический барьер, SARS-CoV-2 вызывает вирусный орхит, приводящий к бесплодию и опухолевым процессам [96].

Многие исследования и наблюдения показали, что клинически COVID-19 протекает разнообразно с полиорганный патологией и с разной степенью тяжести у некоторых групп людей.

Проведенные исследования показали, что снижение показателя pH интерстициальной жидкости у пациентов с такими заболеваниями как ожирение, ХОБЛ, сахарный диабет, а также пожилого возраста позволяет отнести их к группе риска инфицирования. Низкий показатель pH интерстици-

альной жидкости отрицательно влияет на течение коронавирусной инфекции, так как, во-первых, повышенная кислотность увеличивает вероятность проникновения вируса в клетку путем формирования эндосомы, что приведет к размножению вируса; во-вторых, низкий pH стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, усугубляя течение COVID-19 у таких пациентов [97].

Коронавирусная инфекция представляет особую опасность для людей пожилого возраста, особенно имеющих хронические заболевания. К числу основных сопутствующих заболеваний относятся артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), иммунодефицит [46, 97, 98], что связано с повышением плотности экспрессии ACE2 на поверхности клеток (также как у курящих пациентов). Статистически доказано, что медианный возраст пациентов с COVID-19 составлял 47 лет [97, 99]. В группе лиц моложе 14 лет COVID-19 клинические проявления легкие или инфицирование протекает бессимптомно, т.к. у пациентов этой возрастной группы уровень экспрессии ACE2 слабый [98]. Однако это предположение является спорным, т.к. существуют разногласия между разными группами исследователей.

Кроме того, была выдвинута гипотеза различных проявлений COVID-19 у лиц разного расового происхождения. Выявлено, что у пациентов-доноров из Азии более высокая плотность ACE2, чем у лиц европеоидной расы и афроамериканцев, что может объяснять более высокую чувствительность жителей Азии к вирусу SARS-CoV-2 [97].

Наблюдается зависимость, при которой уровень смертности лиц мужского пола выше, чем у женского (соотношение числа умерших мужчин к числу женщин составляет 1,7:1). Кроме того, уровень смертности возрастает при наличии сопутствующих, хронических заболеваний [3].

Немаловажная особенность понимания патогенеза COVID-19 заключается и в изучении влияния SARS-CoV-2 на организм ребенка. Проведенные исследования показывают, что дети заражаются коронавирусом значительно реже взрослых. А при проникновении вируса в организм тяжелое течение заболевания наблюдается редко. Заражение новорожденных происходит либо непосредственно после контакта с инфицированным человеком, либо путем вертикальной передачи от матери к плоду. При этом передавать коронавирус окружающим дети могут в той же степени, что и остальные заразившиеся. У некоторых заболевших детей развивается посткоронавирусный воспалительный синдром — гиперактивация иммунной системы, клинически напоминающее синдром Кавасаки. У новорожденных коронави-

рус проявляется лихорадкой, плохим аппетитом, рвотой и ринитом [99; 100].

Таким образом, в развитии патологического процесса участвует несколько групп взаимосвязанных факторов, участвующих в развитии патологического порочного круга: первый фактор - цитопатическое действие вируса на тропные клетки (альтерация); второй фактор - формирование цитокинового шторма, повреждающий сосуды, ткани, а также вызывающий воспалительный процесс и последующую за ним коагулопатию (в очаг повреждения эмигрируют лейкоциты, макрофаги и другие лимфоидные клетки); третий фактор, является следствием второго, — образование множественных микротромбов, нарушение коагуляции крови из-за патологического изменения сосудистых свойств крови в месте очага; четвертый фактор, который непосредственно связан с предыдущими, — генерализованное повреждение сосудов вследствие развития системного васкулита органов и тканей.

В совокупности факторы, способствующие развитию повреждений органов, систем организма и течению патогенеза приводят к полиорганной недостаточности, сепсису, шоку и в некоторых случаях к смерти.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 и вызывающий развитие заболевания COVID-19 с разными клиническими проявлениями, во многом определяется ролью вируса: структурой, геномом, репликацией, мутациями в геноме, генотипами, формированием иммунного ответа и т.д., во взаимодействии с различными тканями, органами и системами, в развитии патологических процессов в организме человека при COVID-19. При этом следует указать, что в этом процессе можно выделить несколько путей развития заболевания, из которых основным является: поражение легочной ткани с развитием вирусной пневмонии, ангиогенного отека легких, ОРДС; затем патологический процесс может сопровождаться одним из вариантов - дисфункция микроциркуляторного русла и развитие генерализованного вирусного васкулита и/или повышением внутрисосудистого свертывания крови (гиперкоагуляция); и/или развитие ДВС-синдрома (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) и последующее тромбообразование. В развитии патологического процесса участвует несколько групп взаимосвязанных факторов, участвующих в развитии патологического порочного круга: цитопатическое действие вируса на тропные клетки (альтерация); формирование цитокинового шторма, повреждающий сосуды, ткани, а также вызывающий воспалительный процесс и последующую

за ним коагулопатию (в очаг повреждения эмигрируют лейкоциты, макрофаги и другие лимфоидные клетки); образование множественных микротромбов, нарушение коагуляции крови из-за патологического изменения сосудов реологических свойств крови в месте очага; генерализованное повреждение сосудов вследствие развития системного васкулита органов и тканей. В совокупности факторы, способствующие развитию повреждений органов, систем организма и течению патогенеза приводят к полиорганной недостаточности, сепсису, шоку и в некоторых случаях к смерти.

Изучение патогенеза COVID-19, молекулярного механизма взаимодействия SARS-CoV-2 с иммунными и соматическими клетками, позволяет не только понять развитие патологических процессов в организме человека, но и способствует созданию и совершенствованию лекарственных и профилактических средств, направленные на предотвращение осложнений от новой коронавирусной инфекции и летальных исходов. В результате понимания реакции врожденной и адаптивной иммунной системы организма на инфицирование SARS-CoV-2, возможна разработка новых терапевтических стратегий, направленных на снижение вероятности развития тяжелых осложнений COVID-19, а именно острого респираторного дистресс-синдрома, диссеминированного внутрисосудистого синдрома, инфарктов, инсультов и других патологических процессов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic (2020). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. World Health Organization. COVID-19. Situation Report (12 February 2020). URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_4).
3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report (21 January 2020). URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-cov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-cov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4).
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update (12 January 2021). URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---12-january-2021>.
5. Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Кривуша Е. Л., Никулина А. А. Патогенез COVID-19. Здоровье Ребенка. 2020;15(2):133-144. doi:10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598.
6. Баклашев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 2020;11(1):7-20. doi:10.17816/clinpract26339.
7. Matheson N. J., Lehner P. J. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19?. Science. 2020;369(6503):510-511. doi:10.1126/science.abc6156.
8. Graham R.L., Baric R.S. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. J Virol. 2010;84(7):3134-3146. doi:10.1128/JVI.01394-09.
9. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B-J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV - a target for vaccine and therapeutic. Nat Rev Microbiol. March 2009;7(3):226-236. doi:10.1038/nrmicro2090.
10. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature. 2020;581(7807):215-220. doi:10.1038/s41586-020-2180-5.
11. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. Science. 2005;309(5742):1864-1868. doi: 10.1126/science.1116480.
12. Хайтович А. Б. Коронавирусы (таксономия, структура вируса). Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020;10(3):69-75. doi:10.37279/2224-6444-2020-10-3-69-81.
13. Нерсисян С. А., Шкурников М. Ю., Оси-пьянц А. И., Вечорко В. И. Роль регуляции генов АПФ2/TMPRSS2 изоформами микроРНК кишечника в патогенезе COVID-19. Вестник РГМУ. Вирусология. 2020;2:17-19. doi: 10.24075/vrgmu.2020.024.
14. de Haan, C. A., Te Lintelo E., Li Z., Raaben M., Wurdinger T., Bosch B. J., Rottier P.J. Cooperative involvement of the S1 and S2 subunits of the murine coronavirus spike protein in receptor binding and extended host range. J. Virol. 2006;80:10909-10918. doi: 10.1128/JVI.00950-06.
15. Daly J. L., Simonetti B., Klein K. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science. 2020;370(6518):861-865. doi:10.1126/science.abd3072.
16. Шулькин А. В., Филимонова А. А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. Терапия. 2020;5:187-194. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>.
17. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.

Science. 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.

18. Wei C., Wan L., Yan Q. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nat Metab.* 2020;2(12):1391-1400. doi:10.1038/s42255-020-00324-0.

19. Wang K., Chen W., Zhang Z. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):283. Published 2020 Dec 4. doi:10.1038/s41392-020-00426-x.

20. Bailey C. C., Zhong G., Huang I. C., Farzan M. IFITM-Family Proteins: The Cell's First Line of Antiviral Defense. *Annu Rev Virol.* 2014;1:261-283. doi:10.1146/annurev-virology-031413-085537.

21. Петрищев Н. Н., Халепо О. В., Вавиленкова Ю. А., Власов Т. Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020;19(3):90–98. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.

22. Huang N., Perez P., Kato T., Mikami Y., Okuda K. Integrated Single-Cell Atlases Reveal an Oral SARS-CoV-2 Infection and Transmission Axis. *MedRxiv.* 2020;1:12-14. doi: 10.1101/2020.10.26.20219089.

23. Hou Y. J., Okuda K., Edwards C. E. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell.* 2020;182(2):429-446.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.05.042.

24. Lu C. W., Liu X. F., Jia Z. F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395. doi:10.1016/S0140-6736(20)30313-5.

25. Li J. O., Lam D. C., Chen Y., Ting D. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(3):297–278. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315994.

26. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMs2005760.

27. Сизова Е. Н., Шмакова Л. Н., Викидякина Е. В. Медицинская экология SARS-CoV-2 (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник.* 2020;3(67):98-101. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10115.

28. De Haan A., Kuo L., Masters P.S., Vennema H., Rottier P. J. M. Coronavirus particle assembly primary structure requirements of the membrane protein. *J. Virol.* 1998;72(8):6838–6850. doi:10.1128/JVI.72.8.6838-6850.

29. Kuba K., Imai Y., Rao S. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875-879. doi:10.1038/nm1267.

30. Sriram K., Insel P. A. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4825-4844. doi:10.1111/bph.15082.

31. Liu Y., Yang Y., Zhang C. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-374. doi:10.1007/s-11427-020-1643-8.

32. Успенская Ю. А., Моргун А. В., Осипова Е. Д., Семьякина-Глушковская О. В., Малиновская Н. А. CD147 как новая молекула-мишень для фармакотерапии в онкологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2019;82(3):36-44. doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-3-36-44.

33. Воронина Т. А. Антиоксиданты/антигипоксантаы – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020;2:97–102. doi:10.20953/1729-9225-2020-2-97-102.

34. Han X., Zhou Z., Fei L., Sun H., Wang R., Chen Y. et al. Construction of a human cell landscape at single-cell level. *Nature.* 2020;581(7808):303-309. doi: 10.1038/s41586-020-2157-4. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32214235.

35. Lau S. Y., Wang P., Mok B. W. Attenuated SARS-CoV-2 variants with deletions at the S1/S2 junction. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):837-842. doi:10.1080/22221751.2020.1756700.

36. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.

37. Fahmi M., Kubota Y., Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV. *Infec. Genet. and Evol.* 2020;81:104272-104277. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104272.

38. Viswanathan T., Arya S., Chan S.H. et al. Structural basis of RNA cap modification by SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020;11(1):3718. Published 2020 Jul 24. doi:10.1038/s41467-020-17496-8.

39. Bosch B. J., Bartelink W., Rottier P. J. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol.* 2008;82(17):8887-8890. doi:10.1128/JVI.00415-08.

40. Huang I. C., Bailey C. C., Weyer J. L. Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus. *PLoS Pathog.* 2011;7(1):100-258. Published 2011 Jan 6. doi:10.1371/journal.ppat.1001258.

41. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.

42. Heldin P., Lin C.Y., Koliopoulos C., Chen Y.H., Skandalis S.S. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019;78-79:100–117. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.017.
43. Забозлаев Ф. Г., Кравченко Э. В., Галлямова А. Р., Летуновский Н. Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика.* 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849.
44. Singh V. K., Mishra A., Singh S. Emerging Prevention and Treatment Strategies to Control COVID-19. *Pathogens.* 2020;9(6):501. doi:10.3390/pathogens9060501.
45. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
46. Милехина С. А. COVID-19. Обзор литературы. Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей *StudNet.* 2020;7:509-519. doi: 10.24411/2658-4964-2020-10086.
47. Ebstein F., Poli Harlowe M. C., Studencka-Turski M., Krüger E. Contribution of the Unfolded Protein Response (UPR) to the Pathogenesis of Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes (PRAAS). *Front Immunol.* 2019;10:2756. doi:10.3389/fimmu.2019.02756.
48. Li Z., Yi Y., Luo X. et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1518-1524. doi:10.1002/jmv.25727
49. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479– 490. doi:10.1002/jmv.25707.
50. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):16. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520.
51. Reva I., Yamamoto T., Rasskazova M., Lemeshko T., Usov V. Erythrocytes as a target of SARS CoV-2 in pathogenesis of COVID-19. *Archiv Euromedic.* 2020;10(3):5-10. doi:10.35630/2199-885X/2020/10/3.1.
52. Sodhi C. P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(1):L17-L31. doi:10.1152/ajplung.00498.2016.
53. Коган Е. А., Березовский Ю. С., Проценко Д. Д., Багдасарян Т. Р., Грецов Е. М., Демура С. А., Демяшкин Г.А., Калинин Д. В., Куклева А. Д., Курилина Э. В., Некрасова Т. П., Парамонова Н. Б. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина.* 2020;6(2):8–30. doi:10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.
54. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
55. Kuster G. M., Pfister O., Burkard T. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801-1803. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
56. Bell T. J., Brand O. J., Morgan D. J. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019;80:14–28. doi:10.1016/j.matbio.2018.06.006.
57. Цинзерлинг В. А., Вашукова М. А., Васильева М. В., Исаков А. Н., Луговская Н. А., Наркевич Т. А., Суханова Ю. В., Семенова Н. Ю., Гусев Д. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии.* 2020;12(2):5-11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
58. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037.
59. Kakodkar P., Kaka N., Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12(4):e7560. doi: 10.7759/cureus.7560.
60. Деев Р. В. Клеточная трансплантация в программе лечения COVID-19: пересадка стволовых стромальных (мезенхимальных) клеток. *Гены и Клетки.* 2020;2:9–17. doi: 10.23868/202004012.
61. Barth R. F., Xu X., Buja L. M. A Call to Action: The Need for Autopsies to Determine the Full Extent of Organ Involvement Associated With COVID-19. *Chest.* 2020;158(1):43-44. doi:10.1016/j.chest.2020.03.060
62. Hanley B., Lucas S.B., Youd E. et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J. Clin. Pathol.* 2020;73(5):239-42. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
63. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078.
64. Pons S., Arnaud M., Loïsele M., Arrii E., Azoulay E., Zafrani L. Immune Consequences of Endothelial Cells' Activation and Dysfunction During Sepsis. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):401-413. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.001.
65. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in

- COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
66. Copin M. C., Parmentier E., Duburcq T., Poissy J., Mathieu D. COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1124-1126. doi:10.1007/s00134-020-06057-8.
67. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. 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
68. Arachchillage D. R. J., Laffan M. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia J. *Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1233-4. doi: 10.1111/jth.14768.
69. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;S1684-1182(20)30082-7. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.
70. Huertas A., Montani D., Savale L. et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001634. doi:10.1183/13993003.01634-2020.
71. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5): 844-47. doi: 10.1111/jth.14820.
72. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C., et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *British Journal of Haematology*. 2020;189(6):1044-1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
73. McGonagle D., O'Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:437-459. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
74. Ёюкота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):13-25. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
75. O'Sullivan J. M., Gonagle D. M., Ward S. E., Preston R., O'Donnell J. S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e553-e555. doi:10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
76. Peter J. Lenting, Olivier D., Christophe V., Denis C. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. Enherited bleeding disorders. 2015;125:(13). 2019-2028. doi: 10.1182/blood-2014-06-528406.
77. Loghmani H., Conway E. M. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood*. 2018;132(2):148-158. doi:10.1182/blood-2017-12-768994.
78. Бекетова Т.В., Насонов Е.В. Васкулопатия у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):325-333. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-5-325-333.
79. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-840. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
80. Ларина В. Н., Головки М. Г., Ларин В. Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. *Вестник РГМУ*. 2020;2:5-13. doi:10.24075/vrgmu.2020.020.
81. Windyga J. COVID-19 a zaburzenia hemostazy. *Med. Prakt*. 2020;7-8:59-68.
82. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
83. Guo T., Fan Y., Chen M. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):751-753. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
84. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
85. Cohen M. K., Eichel R., Steiner-Birmanns D. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Neurology*. 2020;19(10):804-805 doi:10.1016/S1474-4422(20)30305-7.
86. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
87. Paterson R. W., Brown R. L., Benjamin L. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104-3120. doi:10.1093/brain/awaa240.
88. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.037.
89. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102473. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102473.
90. Degen C., Lenarz T., Willenborg K. Acute profound sensorineural hearing loss after COVID-19

pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:1801–1803. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.034.

91. Uranaka T., Kashio A., Ueha R. et al. Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue. *bioRxiv.* 2020. doi:10.1002/lary.29324.

92. Онуфрийчук О. Н., Газизова И. Р., Малюгин Б. Э., Куроедов А. В. Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы. Обзор литературы. *Офтальмохирургия.* 2020;3:70–79. doi:10.25276/0235-4160-2020-3-70-79.

93. Хрянин А. А., Стуров В. Г., Надеев А. П., Бочарова В. К. Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Обзор литературы и клинические наблюдения. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020; 96(3):50–58. doi:10.25208/vdv1141.

94. Дворников А. С., Силин А. А., Гайдина Т.А. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Архивъ внутренней медицины. 2020;10(6):422–429. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429.

95. Achua J. K., Chu K. Y., Ibrahim E. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. *World J Mens Health.* 2021;39(1):65–74. doi:10.5534/wjmh.200170.

96. Gale C., Quigley M.A., Placzek A. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;S2352–462. doi:10.1016/S2352-4642(20)30342-4.

97. Shevel E. Conditions favoring increased COVID-19 morbidity and mortality: their common denominator and treatment. *IMAJ.* 2020;22:680.

98. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.

99. Muus C, Luecken M. D., Eraslan G., Waghray A., Heimberg G., Sikkema L. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv.* 2020;04(19):049254. doi: 10.1101/2020.04.19.049254.

100. Kim D., Lee J.-Y., Yang J.-S., Kim J. W., Kim V. N., Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell.* May 2020;181(4):914–921.e10. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011.

#### REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic (2020). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

2. World Health Organization. COVID-19. Situation Report (12 February 2020). URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/>

[situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_4).

3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report (21 January 2020). URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-cov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-cov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4).

4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update (12 January 2021). URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---12-january-2021>.

5. Abaturov A. E., Agafonova E. A., Krivusha E. L., Nikulina A. A. Pathogenesis of COVID-19. *Child's health.* 2020;15(2):133–144. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598. (In Russ).

6. Baklajshev V. P., Kylemsin S. B., Gorchakov A. A., Lesnyak V. N., Usubalieva G. M., Sotnikova A. G. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clinical practice.* 2020;11(1):7–20. doi: 10.17816/clinpract26339. (In Russ).

7. Matheson N. J., Lehner P. J. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19?. *Science.* 2020;369(6503):510–511. doi:10.1126/science.abc6156.

8. Graham R. L., Baric R. S. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol.* 2010;84(7):3134–3146. doi:10.1128/JVI.01394-09.

9. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.-J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV - a target for vaccine and therapeutic. *Nat Rev Microbiol.* March 2009;7(3):226–236. doi:10.1038/nrmicro2090.

10. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581(7807):215–220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.

11. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 2005;309(5742):1864–1868. doi: 10.1126/science.1116480.

12. Khaitovich A. B. Coronaviruses (taxonomy, virus structure). *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2020;10(3):69–75. doi:10.37279/2224-6444-2020-10-3-69-81. (In Russ).

13. Nersisyan S.A., Shkurnikov M.Y., Osipyants A.I., Vechorko V.I. The role of regulation of ACE 2/ TMPRSS2 genes by intestinal microRNA isoforms in the pathogenesis of COVID-19. *Bulletin of RSMU. Virology.* 2020;2:17–19. doi: 10.24075/vrgmu.2020.024. (In Russ).

14. de Haan, C.A., Te Lintelo E., Li Z., Raaben M., Wurdinger T., Bosch B.J., Rottier P.J. Cooperative involvement of the S1 and S2 subunits of the murine coronavirus spike protein in receptor binding and

- extended host range. *J. Virol.* 2006;80:10909–10918. doi: 10.1128/JVI.00950-06.
15. Daly J. L., Simonetti B., Klein K. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861–865. doi:10.1126/science.abd3072.
16. Shchulkin A. V., Filimonova A. A. The role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in the pathogenesis of COVID-19. *Therapy.* 2020;5:187–194. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
17. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., Goldsmith J. A., Hsieh C. L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
18. Wei C., Wan L., Yan Q. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nat Metab.* 2020;2(12):1391–1400. doi:10.1038/s42255-020-00324-0.
19. Wang K., Chen W., Zhang Z. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):283. Published 2020 Dec 4. doi:10.1038/s41392-020-00426-x.
20. Bailey C. C., Zhong G., Huang I. C., Farzan M. IFITM-Family Proteins: The Cell's First Line of Antiviral Defense. *Annu Rev Virol.* 2014;1:261–283. doi:10.1146/annurev-virology-031413-085537.
21. Petrishchev N. N., Halepo O. V., Vavilenkova Y. A., Vlasov T.D. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(3):90–98. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
22. Huang N., Perez P., Kato T., Mikami Y., Okuda K. Integrated Single-Cell Atlases Reveal an Oral SARS-CoV-2 Infection and Transmission Axis. *Medrxiv.* 2020;1:12–14. doi: 10.1101/2020.10.26.20219089.
23. Hou Y. J., Okuda K., Edwards C.E. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell.* 2020;182(2):429–446.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.05.042.
24. Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395. doi:10.1016/S0140-6736(20)30313-5.
25. Li J.O., Lam D.C., Chen Y., Ting D. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(3):297–278. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315994.
26. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J. V., Pfeffer M. A., Solomon S.D. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659. doi:10.1056/NEJMs2005760.
27. Sizova E. N., Shmakova L. N., Vickydyakina E. V. Medical ecology of SARS-CoV-2 (literature review). *Vyatsky Medical Bulletin.* 2020;3(67):98–101. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10115. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
28. De Haan A., Kuo L., Masters P. S., Vennema H., Rottier P. J. M. Coronavirus particle assembly primary structure requirements of the membrane protein. *J. Virol.* 1998;72(8):6838–6850. doi: 10.1128/JVI.72.8.6838-6850.
29. Kuba K., Imai Y., Rao S. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. doi:10.1038/nm1267.
30. Sriram K., Insel P. A. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4825–4844. doi:10.1111/bph.15082.
31. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374. doi:10.1007/s-11427-020-1643-8.
32. Uspenskaya Y. A., Morgun A. V., Osipova E. D., Semyachkina-Glushkovskaya O. V., Malinovskaya N. A. CD147 as a new target molecule for pharmacotherapy in oncology. *Experimental and clinical pharmacology.* 2019;82(3):36–44. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-3-36-44. (In Russ).
33. Voronina T.A. Antioxidants / antihypoxants – the missing puzzle of effective pathogenetic therapy of patients with COVID-19. *Infectious diseases.* 2020;2:97–102. doi:10.20953/1729-9225-2020-2-97-102. (In Russ).
34. Han X., Zhou Z., Fei L., Sun H., Wang R., Chen Y. et al. Construction of a human cell landscape at single-cell level. *Nature.* 2020;581(7808):303–309. doi: 10.1038/s41586-020-2157-4. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32214235.
35. Lau S. Y., Wang P., Mok B. W. Attenuated SARS-CoV-2 variants with deletions at the S1/S2 junction. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):837–842. doi:10.1080/22221751.2020.1756700.
36. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102–108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.

37. Fahmi M., Kubota Y., Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV. *Infect. Genet. and Evol.* 2020;81:104272-104277. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104272.
38. Viswanathan T., Arya S., Chan S. H. Structural basis of RNA cap modification by SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020;11(1):3718. Published 2020 Jul 24. doi:10.1038/s41467-020-17496-8.
39. Bosch B. J., Bartelink W., Rottier P. J. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol.* 2008;82(17):8887-8890. doi:10.1128/JVI.00415-08.
40. Huang I. C., Bailey C. C., Weyer J. L. Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus. *PLoS Pathog.* 2011;7(1):100-258. Published 2011 Jan 6. doi:10.1371/journal.ppat.1001258.
41. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
42. Heldin P., Lin C. Y., Kolliopoulos C., Chen Y. H., Skandalis S. S. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019;78-79:100-117. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.017.
43. Zabozaev F. G., Kravchenko E. V., Gallyamova A. R., Letunovsky N.N. Pathological anatomy of the lungs in new coronavirus infection (COVID-19). Preliminary analysis of autopsy studies. *Clinical practice.* 2020;11(2):21-37. doi: 10.17816/clinpract34849. (In Russ).
44. Singh V. K., Mishra A., Singh S. Emerging Prevention and Treatment Strategies to Control COVID-19. *Pathogens.* 2020;9(6):501. doi:10.3390/pathogens9060501. (In Russ).
45. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
46. Milekhina S. A. COVID-19. A review of the literature. *Scientific and educational journal for students and teachers StudNet.* 2020;7:509-519. doi: 10.24411/2658-4964-2020-10086. (In Russ).
47. Ebstein F., Poli Harlowe M.C., Studencka-Turski M., Krüger E. Contribution of the Unfolded Protein Response (UPR) to the Pathogenesis of Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes (PRAAS). *Front Immunol.* 2019;10:2756. doi:10.3389/fimmu.2019.02756.
48. Li Z., Yi Y., Luo X. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1518-1524. doi:10.1002/jmv.25727
49. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479- 490. doi:10.1002/jmv.25707.
50. Zaitsev A. A., Chernov S. A., Stets V. V. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital. *Methodological recommendations. Consilium Medicum.* 2020;22(11):16. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520. (In Russ).
51. Reva I., Yamamoto T., Rasskazova M., Lemeshko T., Usov V. Erythrocytes as a target of SARS CoV-2 in pathogenesis of COVID-19. *Archiv Euromedic.* 2020;10(3):5-10. doi:10.35630/2199-885X/2020/10/3.1.
52. Sodhi C. P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(1):L17-L31. doi:10.1152/ajplung.00498.2016.
53. Kogan E. A., Berezovsky Y. S., Protsenko D. D., Bagdasaryan T. R., Gretsov E. M., Demura S. A., Demyashkin G. A., Kalinin D. V., Kukleva A. D., Kurilina E.V., Nekrasova T.P., Paramonova N.B. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Forensic medicine.* 2020;6(2):8-30. doi: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30. (In Russ).
54. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
55. Kuster G. M., Pfister O., Burkard T. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801-1803. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
56. Bell T. J., Brand O. J., Morgan D. J. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019;80:14-28. doi:10.1016/j.matbio.2018.06.006.
57. Tsinzerling V. A., Vashukova M. A., Vasilyeva M. V., Isakov A. N., Lugovskaya N. A., Narkevich T. A., Sukhanova Y. V., Semenova N. Y., Gusev D. A. Questions of pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19). *Journal of Infectology.* 2020;12(2):5-11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11. (In Russ).
58. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037.
59. Kakodkar P., Kaka N., Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12(4):e7560. doi: 10.7759/cureus.7560.

60. Deev R. V. Cell transplantation in the COVID-19 treatment program: stem stromal (mesenchymal) cell transplantation. *Genes and Cells*. 2020;2:9–17. doi: 10.23868/202004012. (In Russ).
61. Barth R. F., Xu X., Buja L. M. A Call to Action: The Need for Autopsies to Determine the Full Extent of Organ Involvement Associated With COVID-19. *Chest*. 2020;158(1):43–44. doi:10.1016/j.chest.2020.03.060
62. Hanley B., Lucas S. B., Youd E. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J. Clin. Pathol.* 2020;73(5):239–42. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
63. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097–1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078.
64. Pons S., Arnaud M., Loïselles M., Arrii E., Azoulay E., Zafrani L. Immune Consequences of Endothelial Cells' Activation and Dysfunction During Sepsis. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):401–413. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.001.
65. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
66. Copin M. C., Parmentier E., Duburcq T., Poissy J., Mathieu D. COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1124–1126. doi:10.1007/s00134-020-06057-8.
67. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. 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
68. Arachchilage D. R. J., Laffan M. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1233–4. doi: 10.1111/jth.14768.
69. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;S1684-1182(20)30082-7. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.
70. Huertas A., Montani D., Savale L. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001634. doi:10.1183/13993003.01634-2020.
71. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5): 844–47. doi: 10.1111/jth.14820.
72. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *British Journal of Haematology*. 2020;189(6):1044–1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
73. McGonagle D., O'Donnell JS., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:437–459. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
74. Yokota S., Kuroiwa E., Nishioka K. New coronavirus disease (COVID-19) and the «cytokine storm». Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020;9(4):13–25. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
75. O'Sullivan J. M., Gonagle D. M., Ward S. E., Preston R., O'Donnell J. S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e553–e555. doi:10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
76. Peter J. Lenting, Olivier D., Christophe V., Denis C. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood. Enherited bleeding disorders*. 2015;125:(13). 2019–2028. doi: 10.1182/blood-2014-06-528406.
77. Loghmani H., Conway E. M. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood*. 2018;132(2):148–158. doi:10.1182/blood-2017-12-768994.
78. Beketova T. V., Nasonov E. V. Vasculopathy in patients with severe COVID-19. *Clinical medicine*. 2020;98(5):325–333. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-5-325-333. (In Russ).
79. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831–840. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
80. Larina V. N., Golovko M. G., Larin V.G. Influence of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system. *Bulletin of RSMU*. 2020;2:5–13. doi:10.24075/vrgmu.2020.020. (In Russ).
81. Windyga J. COVID19 a zaburzenia hemostazy. *Med. Prakt*. 2020;7-8:59–68.
82. Inciardi R. M., Lupi L., Zacccone G. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
83. Guo T., Fan Y., Chen M. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):751–753. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
84. Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.

85. Cohen M. K., Eichel R., Steiner-Birmanns D. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Neurology*. 2020;19(10):804-805 doi:10.1016/S1474-4422(20)30305-7.
86. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
87. Paterson R. W., Brown R. L., Benjamin L. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104-3120. doi:10.1093/brain/awaa240.
88. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.037.
89. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102473. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102473.
90. Degen C., Lenarz T., Willenborg K. Acute profound sensorineural hearing loss after COVID-19 pneumonia. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1801-1803. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.034.
91. Uranaka T., Kashio A., Ueha R. Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1002/lary.29324.
92. Onufriychuk O. N., Gazizova I. R., Malyugin B. E., Kuroedov A. V. Coronavirus infection (CAVID-19): ophthalmological problems. A review of the literature. *Ophthalmic Surgery*. 2020;3:70-79. doi:10.25276/0235-4160-2020-3-70-79. (In Russ).
93. Khryanin A. A., Sturov V. G., Nadeev A. P., Bocharova V. K. Skin manifestations in the new coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2. A review of the literature and clinical observations. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2020; 96(3):50-58. doi:10.25208/vdv1141. (In Russ).
94. Dvornikov A. S., Silin A. A., Gaidina T. A. Skin manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Archive of Internal Medicine*. 2020;10(6):422-429. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429. (In Russ).
95. Achua J. K., Chu K. Y., Ibrahim E. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. *World J Mens Health*. 2021;39(1):65-74. doi:10.5534/wjmh.200170.
96. Gale C., Quigley M.A., Placzek A. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;S2352-462. doi:10.1016/S2352-4642(20)30342-4.
97. Shevel E. Conditions favoring increased COVID-19 morbidity and mortality: their common denominator and treatment. *IMAJ*. 2020;22:680.
98. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
99. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Waghay A, Heimberg G, Sikkema L, et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv*. 2020;04(19):049254. doi: 10.1101/2020.04.19.049254.
100. Kim D., Lee J-Y., Yang J-S., Kim J.W., Kim V.N., Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell*. May 2020;181(4):14:914-921.e10. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011.