

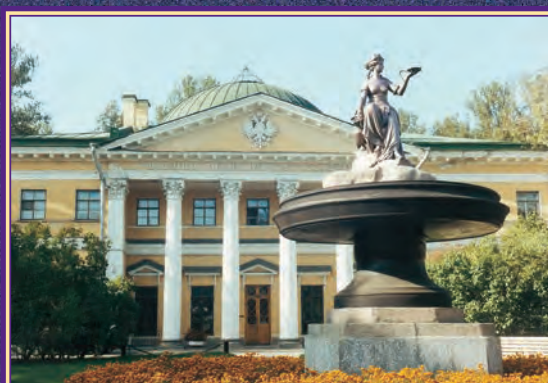
ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК

РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

BULLETIN

OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY



<https://journals.eco-vector.com/1682-7392>



Том
Volume 24

Выпуск
Issue 3

2022

УЧРЕДИТЕЛИ

- Военно-медицинская академия
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский пер., д. 3, лит. А, пом. 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

Журнал зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия, свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-77762 от 10.02.2020

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Рекомендован ВАК

РЕДАКЦИЯ

194044, Санкт-Петербург,

ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

Тел. (812) 329-7194

Факс (812) 542-4609

E-mail: vestnikrmm@mail.ru

E-mail: vmeda-nio@mail.ru

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через
интернет: www.journals.eco-vector.com
www.akc.ru

www.pressa-rf.ru

Объединенный каталог «Пресса России»

Подписной индекс — 70943; 80345

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

Проект реализован при финансовой
поддержке Комитета по науке
и высшей школе Правительства
Санкт-Петербурга

Оригинал-макет

изготовлен ООО «Эко-Вектор».

Научный редактор: *В.Я. Апчел*

Корректор: *И.В. Смирнова*

Вёрстка: *А.Г. Хуторовской*

Подписано в печать 30.09.2022

Выход в свет 13.10.2022.

Формат 60 × 90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 23.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,
д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.

Заказ 2-7086-LV.



© Военно-медицинская академия, 2022

© ООО «Эко-Вектор», 2022

ISSN 1682-7392 (Print)

ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Том 24 | Выпуск 3 | 2022

Сквозной номер 79

МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор
(Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8396-1936

Заместитель главного редактора

Ивченко Евгений Викторович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-5582-1111

Цыган Василий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1199-0911

Ответственный секретарь

Апчел Василий Яковлевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7658-4856

Редакционная коллегия

Алексанин Сергей Сергеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Беленький Игорь Григорьевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Бельских Андрей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Благинин Андрей Александрович, д-р мед. наук, д-р психол. наук, профессор
(Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-3820-5752

Бржеский Владимир Всеволодович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7361-0270

Будзинская Мария Викторовна, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Будко Анатолий Андреевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Волчков Владимир Анатольевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5664-7386

Гайворонский Алексей Иванович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-7232-6419

Гайворонский Иван Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гребнев Геннадий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гусев Денис Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Дворянчиков Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Жданов Константин Валерьевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Железняк Игорь Сергеевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Иванов Андрей Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Камалов Армаис Альбертович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Корнеев Игорь Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0001-7347-1901

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



Котив Богдан Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Кузин Александр Александрович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Куликов Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-6934-2223
Майстренко Николай Анатольевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-1405-7660
Макиев Руслан Гайзович, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
Мирошниченко Юрий Владимирович, д-р фарм. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Мосоян Михаил Семенович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Овчинников Дмитрий Валерьевич, канд. мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8408-5301
Одинак Мирослав Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-7314-7711
Протошак Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Родионов Анатолий Антонович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ромашенко Павел Николаевич, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8918-1730
Савелло Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Саканян Елена Ивановна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-1693-2422
Салухов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Самойлов Владимир Олегович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Самохвалов Игорь Маркеллович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1398-3467
Силин Алексей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-3533-5615
Софронов Александр Генрихович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6339-0198
Софронов Генрих Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8587-1328
Тыренко Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-0470-1109
Ушаков Игорь Борисович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Фисун Александр Яковлевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Халимов Юрий Шавкатович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хоминец Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-9391-3316
Хритинин Дмитрий Федорович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хубулава Геннадий Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Чепур Сергей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5324-512X
Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)
ORCID: 0000-0003-4329-147X
Черкашин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0009-1363-6860
Шамрей Владислав Казимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шевченко Юрий Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7473-7572
Щёголев Алексей Валерианович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-6431-439X
Шустов Сергей Борисович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-9075-8274
Щербук Юрий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ягудина Роза Измаиловна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-9080-332X
Янов Юрий Константинович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-9195-128X
Яременко Андрей Ильич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

FOUNDERS

- Russian Military Medical Academy
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok,
191186, Saint Petersburg Russian
Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

6Zh, Akademika Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia

Phone: +7(812)3297194

E-mail: vestnikrmma@mail.ru

E-mail: vmeda-nio@mail.ru

SUBSCRIPTION

For print version:

www.journals.eco-vector.com

www.akc.ru

www.pressa-rf.ru

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

ISSN 1682-7392 (Print)

ISSN 2687-1424 (Online)

BULLETIN OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

ISSN Key-title: Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii

Volume 24 | Issue 3 | 2022

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy V. Kryukov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD,
Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8396-1936

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy V. Ivchenko, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0001-5582-1111

Vasily N. Tsygan, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0003-1199-0911

EXECUTIVE SECRETARY

Vasily Y. Apchel, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7658-4856

EDITORIAL BOARD

Sergey S. Aleksanin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
(Saint Petersburg, Russia)

Igor' G. Belen'kiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Bel'skikh, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
(Saint Petersburg, Russia)

Andrey A. Blaginin, MD, D.Sc. (Psychology), Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0002-3820-5752

Vladimir V. Brzheshkiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7361-0270

Mariya V. Budzinskaya, MD (Saint Petersburg, Russia)

Anatoliy A. Budko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir A. Volchkov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5664-7386

Alexey I. Gayvoronskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Ivan V. Gayvoronskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7232-6419

Gennadiy A. Grebnev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Denis A. Gusev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir V. Dvoryanchikov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' S. Zheleznyak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Konstantin V. Zhdanov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor
(Saint Petersburg, Russia)

Andrey M. Ivanov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey N. Illarioshkin, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
(Saint Petersburg, Russia)

Armais A. Kamalov, MD, Professor (Moscow, Russia)

Igor' A. Korneev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

Bogdan N. Kotiv, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Aleksandr A. Kuzin, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Aleksey N. Kulikov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' V. Litvinenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yuriy V. Lobzin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-6934-2223

Nikolay A. Maystrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-1405-7660

Ruslan G. Makiev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yuriy V. Miroshnichenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Mikhail S. Mosoyan, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Dmitrii V. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0001-8408-5301

Miroslav M. Odinak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7314-7711

Vladimir V. Protoshchak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Anatoliy A. Rodionov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Pavel N. Romashchenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-8918-1730

Alexander V. Savello, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Elena I. Sakanyan, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-1693-2422

Vladimir V. Salukhov, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir O. Samoylov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' M. Samokhvalov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1398-3467

Aleksey V. Silin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-3533-5615

Aleksandr G. Sofronov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6339-0198

Genrikh A. Sofronov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8587-1328

Vadim V. Tyrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-0470-1109

Igor' B. Ushakov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)

Aleksandr Y. Fisun, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)

Yuriy S. Khalimov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir V. Khominets, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-9391-3316

Dmitriy F. Khritinin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Gennadiy G. Khubulava, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey V. Chepur, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5324-512X

Valeriy A. Chereshev, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0003-4329-147X

Dmitriy V. Cherkashin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0009-1363-6860

Vladislav K. Shamrey, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yuriy L. Shevchenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7473-7572

Sergey B. Shustov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-9075-8274

Aleksey V. Shchegolev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6431-439X

Yuriy A. Shcherbuk, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Roza I. Yagudina, MD, Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9080-332X

Yuriy K. Yanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-9195-128X

Andrey I. Yaremenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.П. Мисников, А.П. Савельев, А.В. Степанов, А.П. Бычков, А.А. Кузин, А.Е. Зобов

- Обоснование тактико-технических требований К ОБРАЗЦАМ средств массовой иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний в Вооруженных силах Российской Федерации467

А.А. Клименкова, А.А. Скрипка, Л.Н. Геллер, Р.А. Голубенко

- Процессный подход в управлении деятельностью аптечной организации475

А.А. Михайлов, Р.Т. Велибеков, Ф.М. Ивашиненко, Р.И. Литвиненко

- Курение как один из предикторов тяжести состояния пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией481

Н.В. Мячин, Ю.Г. Игнатов, В.С. Черкашин, А.С. Кореев, О.В. Гаспарян, Д.Н. Гудков, А.А. Агапитов, А.Я. Фисун

- Оптимизация межведомственного электронного взаимодействия военного комиссариата при организации и проведении медицинского освидетельствования граждан, подлежащих призыву на военную службу489

Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков, А.В. Семглазов, П.К. Крылов, В.А. Мануковский

- Клиническая оценка эффективности комплекса природных антимикробных пептидов FLIP-7 при лечении пограничных ожогов кожи497

С.Д. Леонов, Д.Н. Панченков, А.В. Родин

- Оценка биофизических параметров большого сальника после обширной резекции печени в эксперименте505

М.О. Магомедалиев, Д.И. Корабельников, С.Е. Хорошилов

- Острое повреждение почек при тяжелом течении пневмоний, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).511

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Е.В. Крюков, С.В. Гайдук, Ю.Б. Говердовский, В.Г. Кузьмич, А.Б. Богомолов, И.Д. Шаповалов, А.А. Михайлов,

Т.В. Лянгинен, С.С. Власов, А.А. Иванов

- Редкий случай тяжелой асфиксии вследствие утечки бытового газа.521

М.А. Харитонов, В.В. Иванов, С.Л. Гришаев, О.А. Мальцева, Е.С. Булка, К.А. Булка

- Особенности течения новой коронавирусной инфекции у коморбидного пациента529

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

М.А. Харитонов, Ю.С. Буркова, В.В. Салухов, А.С. Сапронова

- Некоторые особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов, страдающих бронхиальной астмой537

А.М. Бутусов, О.В. Круско, П.К. Потапов, Д.С. Деревянкин, В.Д. Заграничнов, С.С. Малышкин, Е.А. Журбин

- Полиморфизмы генов лейкоцитарного антигена человека и врожденного иммунитета, ассоциированные с разной степенью тяжести течения НОВОЙ коронавирусной инфекции.547

К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин, И.А. Соловьев, Р.Д. Кучев, А.В. Попова

- Периоперационный инфаркт и повреждение миокарда: факторы риска, механизмы развития и клинико-эпидемиологические особенности.557

Г.А. Софронов, Е.В. Мурзина, Д.Ю. Лазаренко, Л.В. Бурякова, Т.Г. Крылова

- Возможность применения перфторуглеродных соединений для лечения вирус-ассоциированных пневмоний567

А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, В.Я. Апчел, В.Н. Цыган

- Физиологические особенности развития и варианты технологии получения плюрипотентных стволовых клеток581

О.В. Круско, Е.А. Новикова, П.К. Потапов, А.Г. Петрова

Генетическая обусловленность тяжести течения COVID-19 и последующего реинфицирования.593

ИСТОРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.М. Логаткин, А.Б. Юдин, Л.П. Терентьев, Д.А. Альтов, А.А. Власов

Развитие учения о гигиенических свойствах одежды и обуви в работах академика Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик Федора Григорьевича Кроткова605

Е.А. Солдатов, С.А. Мамаева

Первая диссертация по медицинской географии в Медико-хирургической академии611

Б.Н. Котив, Н.Ф. Фомин, И.И. Дзидзава, О.В. Баринов, Ю.А. Бойцова

Два взгляда на проблему семейной преемственности поколений в связи с юбилеями профессоров Бисенковых — Николая Платоновича и Леонида Николаевича621

Ю.В. Мирошниченко, А.Б. Перфильев, Н.Л. Костенко

Особенности функционирования системы медицинского снабжения войск (сил) в ходе вооруженного конфликта на территории Афганистана (1979–1989)627

ПЕРСОНАЛИИ

А.А. Благинин, В.Н. Шабалин

Вклад Василия Ильича Копанева в фундаментальную и практическую подготовку авиационных врачей (к 95-летию со дня рождения)637

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

O.P. Misnikov, A.P. Savelyev, A.V. Stepanov, A.P. Bychkov, A.A. Kuzin, A.E. Zobov

- 6 Justification of tactical and technical sample requirements mass immunoprophylaxis dangerous infectious diseases in the Armed Forces of the Russian Federation467

A.A. Klimenkova, A.A. Skripko, L.N. Geller, R.A. Golubenko

- Process approach in pharmacy organization management475

A.A. Mikhailov, R.T. Velibekov, F.M. Ivashinenko, R.I. Litvinenko

- Smoking as one of the predictors of the severity of the condition of patients suffering from a new coronavirus infection481

N.V. Myachin, Yu.G. Ignatov, V.S. Cherkashin, A.S. Koraev, O.V. Gasparyan, D.N. Gudkov, A.A. Agapitov, A.Ya. Fisun

- Optimization of interdepartmental electronic interaction of the military commissariat in the organization and conduct of medical examination of citizens subject to conscription489

E.V. Zinoviev, D.V. Kostyakov, A.V. Semiglazov, P.K. Krylov V.A. Manukovskii

- Clinical evaluation of the effectiveness of the gel of rare-cut acrylic polymers with a complex of natural antimicrobial peptides FLIP-7 in the treatment of borderline skin burns.497

S.D. Leonov, D.N. Panchenkov, A.V. Rodin

- Biophysical parameters of the greater omentum after experimental extended liver resection505

M.O. Magomedaliev, D.I. Korabelnikov, S.E. Khoroshilov

- Acute kidney injury in severe pneumonia associated with COVID-19511

CLINICAL CASES

E.V. Kryukov, S.V. Gayduk, Y.B. Goverdovskiy, V.G. Kuzmich, A.B. Bogomolov, I.D. Shapovalov, A.A. Mihailov,

- 6 *T.V. Lyanginen, S.S. Vlasov, A.A. Ivanov*

- A rare clinical case of household gas leak leading to severe asphyxia.521

M.A. Kharitonov, V.V. Ivanov, S.L. Grishaev, O.A. Maltseva, E.S. Bulka, K.A. Bulka

- Course features of a new coronavirus infection in a comorbid patient529

SCIENTIFIC REVIEWS

M.A. Kharitonov, Y.S. Burkova, V.V. Salukhov, A.S. Sapronova

- 6 Some features of the coronavirus infection course in bronchial asthma patients536

A.M. Butusov, O.V. Krusko, P.K. Potapov, D.S. Derevyankin, V.D. Zagranichnov, S.S. Malyshkin, E.A. Zhurbin

- 6 Polymorphisms of leukocyte genes human and congenital antigen immunity associated with different the severity of the course of the new coronavirus infections547

K.S. Shulenin, D.V. Cherkashin, I.A. Solovyov, R.D. Kuchev, A.V. Popova

- 6 Perioperative infarction and myocardial injury: risk factors, mechanisms of development and clinical and epidemiological features557

G.A. Sofronov, E.V. Murzina, D.Yu. Lazarenko, L.V. Buryakova, T.G. Krylova

- The possibility of using perfluorocarbon compounds for virus-associated pneumonia treatment.567

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, V.Ya. Apchel, V.N. Cygan

- 6 Physiological features of development and options for technology for obtaining pluripotent stem cells581

O.V. Krusko, E.A. Novikova, P.K. Potapov, A.G. Petrova

- Genetic pattern of the COVID-19 course and reinfection593

HISTORICAL STUDIES

S.M. Logatkin, A.B. Yudin, L.P. Terentev, D.A. Altov, A.A. Vlasov

Development of hygienic properties doctrine for clothing and shoes citing previous academicians of the Union of Soviet Socialist Republics Academy of Medical Sciences, Fedor Grigorievich Krotkov 605

 *E.A. Soldatov, S.A. Mamaeva*

First dissertation in medical geography at the Medico-surgical academy 611

B.N. Kotiv, N.F. Fomin, I.I. Dzidzava, O.V. Barinov, J.A. Boytsova

 Two views on the family succession problem with regards to Nikolai Platonovich Bisenkov and Leonid Nikolaevich Bisenkov anniversaries 621

Yu.V. Miroshnichenko, A.B. Perfiliev, N.L. Kostenko

 Medical supply system peculiarities for the troops (force) during the Afghanistan territory armed conflict (1979–1989) 627

PERSONALITIES

 *A.A. Blaginin, V.N. Shabalin*

The Vasily Ilyich Kopanev contribution in the fundamental and practical training of aviation doctors (95th anniversary). 637

УДК 615.375

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106287>

ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКО-ТЕХНИЧЕСКИХ ТРЕБОВАНИЙ К ОБРАЗЦАМ СРЕДСТВ МАССОВОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ВООРУЖЕННЫХ СИЛАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

О.П. Мисников¹, А.П. Савельев¹, А.В. Степанов¹, А.П. Бычков¹, А.А. Кузин², А.Е. Зобов²¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлены результаты анализа современного состояния проблемы создания технических средств массовой иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний, в том числе технического уровня и тенденций развития разработок по данной проблеме в Российской Федерации и за рубежом. Отмечено, что в чрезвычайных ситуациях биологического характера прививочная кампания должна проводиться в сжатые сроки с максимальным охватом прививками личного состава, то есть носить массовый характер. Эти требования могут быть выполнены только при применении массовой вакцинации в виде безыгольного, ингаляционного (аэрозольного) и перорального способов введения вакцин. При этом широкое применение этих способов сдерживается скудным ассортиментом отечественных пероральных вакцин, а также отсутствием технических средств массовой иммунизации (генераторов аэрозолей, безыгольных инъекторов). Показано, что по техническому уровню и эксплуатационным характеристикам наиболее отвечающим требованиям массовой вакцинации является безыгольный инъектор «БИ-30» (Россия). Однако его нельзя признать полностью удовлетворяющим современным требованиям из-за ряда отрицательных моментов, таких как достаточно большие габаритные размеры укладки инъектора, большой объем применения устаревших конструктивных материалов и других. Таким образом, при оценке перспектив массовой иммунизации следует учитывать особенности имеющихся способов введения вакцин, а для разработки технических средств массовой иммунизации необходимо обоснование тактико-технических требований к образцам нового поколения. Поэтому разработка и внедрение в практику высокопроизводительных способов массовой иммунизации и технических средств для их реализации продолжает оставаться актуальной задачей.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика; безыгольный; ингаляционный; пероральный; способы вакцинации; патентный поиск; аэрозольный генератор; безыгольный инъектор; массовая иммунизация; тактико-технические требования.

Как цитировать:

Мисников О.П., Савельев А.П., Степанов А.В., Бычков А.П., Кузин А.А., Зобов А.Е. Обоснование тактико-технических требований к образцам средств массовой иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний в Вооруженных силах Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 467–474. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106287>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106287>

JUSTIFICATION OF TACTICAL AND TECHNICAL SAMPLE REQUIREMENTS MASS IMMUNOPROPHYLAXIS DANGEROUS INFECTIOUS DISEASES IN THE ARMED FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION

O.P. Misnikov¹, A.P. Savelyev¹, A.V. Stepanov¹, A.P. Bychkov¹, A.A. Kuzin², A.E. Zobov²

¹ State Research and Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The results of the analysis of the current state of creating a technical means of mass immunoprophylaxis for dangerous infectious diseases are presented, including the technical level and trends in the development of developments on this problem in the Russian Federation and abroad. It was noted that in emergency situations of a biological nature, a vaccination campaign should be carried out in a short time with maximum personnel vaccination coverage, which is a massive undertaking. These requirements can be only be met with the use of mass vaccination in the form of needle-free, inhalation (aerosol) and oral vaccine administration methods. The wide use of these methods is constrained by a meager range of domestic oral vaccines, as well as the lack of technical means of mass immunization (aerosol generators, needleless injectors). This article shows that the needleless injector NI-30 (Russia) is the most appropriate for mass vaccination, in terms of technical level and operational characteristics. However, it cannot be recognized as fully meeting modern requirements due to a number of negative aspects, such as the rather large overall injector dimensions creating a large amount of obsolete structural materials. Thus, it is necessary to take into account the features of the available methods of vaccine administration when assessing the prospects for mass immunization, and it is necessary to substantiate the tactical and technical requirements for new generation samples in order to develop the technical means of mass immunization. Therefore, the development and introduction into practice of high-performance methods of mass immunization and the technical means for their implementation continues to be an urgent task.

Keywords: vaccination; needleless; inhalation; oral methods of vaccination; patent search; aerosol generator; needleless injector; mass immunization; tactical and technical requirements.

To cite this article:

Misnikov OP, Savelyev AP, Stepanov AV, Bychkov AP, Kuzin AA, Zobov AE. Justification of tactical and technical sample requirements mass immunoprophylaxis dangerous infectious diseases in the Armed Forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):467–474. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106287>

Received: 15.04.2022

Accepted: 11.08.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность прививочной кампании в значительной степени определяется тем, насколько быстро при осложненных эпидемических ситуациях проводится иммунизация больших контингентов людей по конъюнктуре эпидемиологического прогноза или внезапно сложившейся обстановке. В современных условиях глобальной транспортной сети угроза возникновения эпидемий и пандемий значительно возрастает [1, 2]. Поэтому разработка и внедрение в практику высокопроизводительных способов массовой иммунизации и технических средств для их реализации продолжает оставаться актуальной задачей.

Медицинская служба Вооруженных сил (ВС) и гражданского здравоохранения Российской Федерации (РФ) должна располагать высокопроизводительными способами введения в организм иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП). Технические средства для их реализации должны быть просты в применении и обслуживании, что позволило бы не привлекать к проведению прививок в чрезвычайных эпидемических условиях врачей-специалистов высокой квалификации. Способы массовой вакцинации должны допускать возможность проводить прививки в местах временного размещения личного состава и гражданского населения с использованием приспособленных помещений и в полевых условиях [3, 4].

Немаловажна также экономическая сторона вопроса. Предпочтительными, несомненно, следует признать способы введения вакцинных препаратов, которые позволяют провести прививочную кампанию с наименьшими затратами, складывающимися из стоимости расходных материалов, используемой аппаратуры и препаратов, а также времени, затрачиваемого привлекаемым персоналом, его численности и уровня квалификации. Значимым является и время, на которое отвлекаются от основной деятельности прививаемые контингенты [4, 5]. Эти требования могут быть выполнены только при применении групповых (массовых) способов иммунизации. Требования, предъявляемые к массовым экспрессным способам вакцинации, впервые сформулированы А.А. Воробьевым и В.А. Лебединским [6].

К категории массовых способов иммунизации могут быть отнесены пероральный, безыгольный (струйный) и аэрозольный (ингаляционный) пути введения вакцинных препаратов. Использование данных способов в связи с их высокой производительностью позволяет осуществлять прививки значительно быстрее, чем при применении традиционных способов вакцинации с помощью одноразовых шприцев и скарификаторов и успешно решать задачу формирования коллективного иммунитета в максимально сжатые сроки.

Следует подчеркнуть, что ни пероральный, ни ингаляционный, ни струйный способы не являются

универсальными, т. е. пригодными для проведения вакцинации против всех инфекций. Поэтому, отказавшись от разработки и внедрения одного из них в пользу другого, можно потерять возможность осуществления экспрессной массовой вакцинации против инфекций, актуальных для противоэпидемической практики. Кроме того, каждый из рассмотренных способов имеет свои преимущества и недостатки, которые должны учитываться при определении организационно-тактических принципов проведения планируемой прививочной кампании. Так, в случаях необходимости обеспечить защиту от инфекционных заболеваний, возбудители которых распространяются воздушным путем, выбор может пасть на ингаляционный способ вакцинации, поскольку он способен стимулировать местные механизмы резистентности органов дыхания и тем самым обеспечить большую устойчивость к аэрогенному заражению. Наоборот, если эти механизмы не играют существенной роли в защите от заражения возбудителем того инфекционного заболевания, против которого проводятся противоэпидемические мероприятия, то для осуществления прививок будут избраны пероральный или струйный способы, как более простые в исполнении. Сказанное позволяет заключить, что для дальнейшего развития массовой вакцинации необходимы разработка и внедрение в противоэпидемическую практику всех трех названных способов вакцинации.

При обсуждении перспектив массовой иммунизации необходимо учитывать следующие особенности рассматриваемых способов введения вакцин. Пероральная иммунизация является наиболее физиологичным путем введения вакцин в организм не нарушающим целостность кожных покровов и обладает рядом преимуществ по сравнению с другими способами вакцинации. Этот способ лучше воспринимается вакцинируемыми, безболезнен, характеризуется хорошей переносимостью и не требует специальных условий и технических средств для его реализации. Пероральная иммунизация может быть осуществлена практически в любой обстановке (на дому, в транспорте, в полевых условиях и т. п.) с минимальным привлечением квалифицированного медицинского персонала. Отличительной особенностью перорального способа является возможность его использования для вакцинации как организованных коллективов, так и отдельных небольших групп населения, объединить которые невозможно или нецелесообразно. На медицинский персонал возлагаются общая организация прививочной кампании, разъяснительная работа и наблюдение за проведением прививок. Наиболее удобными для массового применения являются таблетированные оральные вакцины для сосания и разжевывания, которые не требуют использования технических средств и последующего приема жидкости. При использовании вакцин в форме таблеток (драже, капсул) производительность прививок при надлежащей

организации достигает 1000–1200 человек в час и более [7].

К сожалению, широкое применение указанного способа вакцинации не требующего технических средств для его реализации сдерживается из-за малого ассортимента ИЛП, предназначенных для перорального применения. По состоянию на январь 2022 г. зарегистрированы и получили разрешение для применения в РФ всего 4 препарата: вакцина оспенная эмбриональная живая таблетированная (ТЭОвак), вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов, вакцина холерная бивалентная химическая таблетированная и вакцина чумная живая сухая для орального применения [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены патентные исследования, целью которых стали выявление доступной патентной и другой научно-технической документации, анализ современного состояния проблемы создания технических средств массовой иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний, в том числе технического уровня и тенденций развития разработок по рассматриваемой проблеме в РФ и за рубежом. Объектом патентных исследований являлись оптимальные решения для создания технических средств массовой иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний. Поиск и анализ патентной и другой научно-технической документации проводили по следующим основным направлениям: многодозовые безыгольные инъекторы; генераторы аэрозолей групповые; тенденции развития средств для групповой и массовой иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний в РФ и за рубежом.

В задачи патентных исследований входили:

- поиск доступной патентной документации в реферативной базе данных (БД) российских заявок и патентов на изобретения (RUABRU), полнотекстовой БД российских патентов на изобретения (RUPAT), БД Европейской патентной организации (EPO-Espacenet) по индексам международной патентной классификации (МПК) и сочетаниям ключевых слов;
- поиск доступной научно-технической документации в БД научной литературы PubMed, БД Американской национальной медицинской библиотеки MEDLINE по сочетаниям ключевых слов;
- анализ и систематизация выявленной в процессе поиска патентной и другой научно-технической документации, определение тенденций развития объектов исследования на основе анализа выявленной в процессе поиска патентной документации, составление и оформление отчета о поиске и оформление таблицы в соответствии с требованиями ГОСТ Р 15.011-96 «Система разработки и постановки продукции на производство. Патентные исследования. Содержание и порядок проведения» [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что основная масса вакцинных препаратов предназначена для парентерального введения в организм, а одна прививочная бригада сможет привить шприцевым методом не более 60 человек в час. Использование препаратов в расфасовке «доза — в шприце» в значительной степени снизило трудоемкость при проведении прививок, однако не решает проблемы повышения производительности при проведении прививочной кампании.

В начале 1970-х гг. на снабжение медицинской службы ВС Союза Советских Социалистических Республик (СССР) поступил безыгольный инъектор «БИ-3», который успешно применялся на практике. Однако в 1989 г. в связи с появившимися в научной литературе предположениями о возможности передачи так называемых «шприцевых» инфекций при использовании безыгольных инъекторов их применение было запрещено Минздравом СССР.

В связи с этим с 1990-х гг. количество публикаций и патентов в научно-технической литературе, посвященных разработке технических средств массовой вакцинации, значительно сократилось. В основном велись разработки технических средств для безыгольного и аэрозольного введения препаратов, которые используются в ветеринарии и косметологии.

Анализ научно-технической литературы и документации показал, что наиболее востребованными на сегодняшний день являются безыгольные инъекторы «БИ-30» общества с ограниченной ответственностью «Спецмедтехника» (Россия), «Инжекс 30» фирмы INJEX (Германия), «MED-JET» фирмы Medical International Technologies (Канада). Безыгольное введение лекарственных средств нашло широкое применение в косметологии, вакцинологии при осложненной эпидемической обстановке, когда необходимо привить значительные контингенты в короткое время, и для инъекций инсулина.

Инъектор «Инжекс 30» обеспечивает подкожно впрыск малых доз из инъекс-ампулы — от 5 до 30 инсулиновых единиц с шагом в 1 единицу и от 0,05 до 0,3 мл с шагом 0,01 мл.

Инъектор MED-JET имеет пневматический привод плунжера и обеспечивает внутривоковое, подкожное и внутримышечное введение лекарственных препаратов в дозах от 0,14 до 0,3 мл или от 0,14 до 1 мл (разные модификации). Нашел широкое применение в эстетической медицине и косметологии. Эпидемическая безопасность обеспечивается за счет применения сменных одноразовых насадок.

По техническому уровню и эксплуатационным характеристикам наиболее отвечающим требованиям массовой вакцинации является безыгольный инъектор «БИ-30». Положительные результаты государственных испытаний послужили основанием для принятия инъектора «БИ-30» на снабжение медицинской службы ВС РФ,

но серийное производство инъекторов «БИ-30» так и не было налажено. В 2009 г. был произведен выпуск первой и единственной установочной партии (300 штук), после чего технологическая линия по их производству была демонтирована.

«БИ-30» обеспечивает внутрикожное, подкожное и внутримышечное введение лекарственных препаратов в дозах от 0,1 до 1 мл. Имеет гидравлический привод взведения плунжера в рабочее положение и впрыск препарата за счет разжатия силовой пружины. Безыгольный инъектор содержит рабочую головку с соплом, прижимной гайкой и противоифекционным протектором, силовой блок с корпусом, силовой пружиной, гидравлическим поршнем со штоком, шариковым замком, снабжен механизмом сброса противоифекционного протектора. Технический результат заключается в повышении надежности защиты пациента от перекрестного инфицирования и увеличении пропускной способности (количество инъекций — 600 в час) при проведении массовых инъекций в клинических и полевых условиях. Конструктивные решения инъектора «БИ-30» вполне соответствуют современному уровню развития техники, однако наряду с положительными аспектами его нельзя признать полностью удовлетворяющим современным требованиям. К числу отрицательных моментов следует отнести:

- достаточно большие габаритные размеры укладки инъектора и ее конечную массу (не менее 15 кг);
- большой объем применения устаревших конструктивных материалов и технологий их обработки, что влечет за собой увеличение веса исполнительного механизма и изделия в целом и значительное увеличение стоимости;
- определенный универсализм, позволяющий проводить в массовом порядке внутрикожные, подкожные или внутримышечные инъекции. Однако при анализе современных средств иммунопрофилактики установлено, что в основном режим их введения — подкожный, остальные два режима практически не используются;
- определенный универсализм в плане вводимых объемов иммунобиологических препаратов от 0,1 до 1 мл с плавной регулировкой. Однако при анализе научно-технической документации на существующие в стране иммунобиологические препараты, а также зарегистрированные зарубежные средства следует признать, что наиболее используемыми «рабочими» дозами для вакцинных препаратов являются дозы, равные 0,5 и 1,0 мл. Фиксация дозы (без плавной регулировки — 0,5 или 1,0 мл) также может позволить существенно упростить конструкцию инъектора и в конечном итоге существенно снизить масс-габаритные характеристики исполнительного механизма и комплекта-укладки в целом.

В результате систематизации найденного по фонду зарегистрированных и опубликованных патентных документов по состоянию на январь 2022 г. определен ряд

тенденций развития разработок в области создания технических средств массовой иммунопрофилактики. В частности, в области создания безыгольных инъекторов выявлены следующие основные тенденции.

1. Совершенствование средств обеспечения эпидемической безопасности в безыгольных инъекторах. Так, одним из негативных аспектов применения многодозовых средств для инъекции являлось то, что не исключалась возможность переноса инфекции от одного человека к другому при массовых инъекциях из-за попадания биологических жидкостей (крови, лимфы, препарата), выделяющихся из места инъекции предшествующего пациента и загрязняющих сопло инъектора. Соответственно, разработки в направлении повышения уровня эпидемической безопасности явились целью ряда изобретений. Так, в патенте на изобретение RU2152227C1 используется пленка, перекрывающая центральное отверстие перегородки сопла. В патенте на изобретение RU2025136C1 внутри пневматического сопла концентрично размещается гидравлическое сопло, с внешней стороны пневматического сопла — опоры для фиксации безыгольного инъектора на теле больного. При проведении таких инъекций исключен непосредственный контакт между соплами и телом больного за счет отжима поверхности тела от сопел кинетической энергии струи сжатого воздуха до, во время и после проведения инъекции. В патенте на изобретение RU2152228C1 используется противоифекционный протектор, а сам инъектор снабжен механизмом сброса противоифекционного протектора. Способ по патенту на изобретение RU2474437C1 обеспечивает предотвращение перекрестного инфицирования пациентов в процессе массовых безыгольных инъекций за счет сдувания потоком газа в сторону от сопла микрокапель тканевой жидкости: в процессе инъекции, а также в течение некоторого времени после нее, между соплом инъектора и телом пациента скоростной поток газа подает в направлении, перпендикулярном к оси струи препарата. В безыгольном инъекторе по патенту на изобретение KR102311646B1 возможно применение съемных насадок. Поскольку предусмотрен уплотнительный элемент между корпусом и насадкой, насадку можно заменить не загрязняя корпус.

2. Увеличение пропускной способности при проведении массовых инъекций. Важной характеристикой инъектора во время проведения массовой вакцинации является пропускная способность, то есть количество инъекций, которые возможно сделать за единицу времени. Повышение такой характеристики является одним из направлений исследований, и компании достигают повышения пропускной способности инъекторов различными способами. Например, предприятие «Конструкторское бюро химавтоматики» (патент RU2152228C1) снабжает безыгольный инъектор механизмом сброса противоифекционного протектора, что позволяет избавиться от ручного снятия и сократить время между инъекциями.

3. Совершенствование приводов рабочего поршня в безыгольном инъекторе. Естественно, что разработки в сфере безыгольных инъекторов касаются и главных действующих элементов, таких как привод рабочего поршня, который и позволяет совершать безыгольные инъекции. Так, например, многие разработки имеют привод рабочего поршня с использованием силы упругости пружины (KR20210094457A, KR20210037781A, US2021146051A1, US2019381246A1, US2019275256A1, US2011288521A1), некоторые используют электромагнитный привод рабочего поршня, в конструкции которых используется магнитный элемент, способный перемещаться под действием переменного тока (KR20210112986A, KR20210070882A). Также в ряде разработок применяется привод рабочего поршня с использованием силы сжатого воздуха (KR20200123535A), поршневой элемент перемещается под воздействием силы сжатого газа, подаваемого через клапан в корпусе инъектора. В пьезоэлектрическом приводе рабочего поршня (KR20200139511A) используется технология, по которой пьезоэлектрический привод, установленный в корпусе, контактирует с верхней частью плунжера, перемещающегося в вертикальном направлении, частично вставленного в пространство для размещения лекарственного средства узда насадки.

Другим высокопроизводительным и эффективным способом массовой иммунизации является аэрозольный (ингаляционный). Эффективная защита организма от особо опасных инфекций и поражений современными патогенами, основная масса которых в эпидемиологическом плане развивается вследствие аэрогенного проникновения в организм того или иного возбудителя, возможна только в случае, когда лекарственное средство вводится таким же способом, каким попадает в организм патоген, а именно аэрогенно в виде аэрозоля. При этом выраженность формируемой защиты определяется как природой используемого лекарственного средства, так и глубиной его проникновения по дыхательному тракту, поскольку, учитывая анатомию-физиологические особенности данной системы человека, именно в бронхах III–IV порядка и альвеолах находятся иммунокомпетентные структуры и в них вырабатываются биологически активные субстанции, как раз и обеспечивающие формирование состояния повышенной антиинфекционной защиты под влиянием соответствующих лекарственных средств. При этом происходит формирование двойного каскада защитных реакций, преимущественно сопряженных с иммунными механизмами и включающих активацию резидентных иммунокомпетентных клеток, системы сурфактанта, факторов местного гуморального иммунитета и системы неспецифической иммунологической резистентности (лизоцим, секреторные иммуноглобулины, система комплемента, система цитокинов и др.).

В области создания генераторов аэрозолей выявлены следующие основные тенденции.

1. Совершенствование способов получения аэрозоля необходимой дисперсности. Одной из важных задач является получение аэрозоля необходимой дисперсности. В разработках существуют различные способы решения этой задачи. Так, например, довольно часто используется методика «принудительной» фильтрации за счет применения различных «отбойников» и сепараторов (US2021059301A1, US2017043106A1, US5800598A, US5533497A, GB726916A, FR2730166A1, DE19934582A1). Возможным также представляется изменение диаметров воздушного и жидкостного сопла и их взаимного расположения (WO2018127591A1, WO2018007245A1), изменение объема распыляемой жидкости (EP1632210A2) или использование методики «разбавления» потока аэрозоля потоком воздуха (US2003136404A1). Еще одним решением могут являться различные способы распыления жидкости: распыление с помощью ультразвука или акустических колебаний (US2006249144A1), распыление жидкости с использованием испарения и конденсации (WO03049792A1).

2. Обеспечение возможности поддержания заданного уровня концентрации аэрозоля. Неполучение пользователем полной дозы препарата может привести к отсутствию желаемого эффекта. В связи с этим можно выявить некоторые тенденции развития в заданном направлении, например, использование специальных дозирующих устройств (US2016015912A1, US2015182707A1, UA94768C2, US2013239956A1) или обеспечение заданного уровня концентрации аэрозоля в камере за счет периодического «подпыления» определенной дозы препарата (SU139039A1).

3. Использование различных способов диспергирования. Для реализации данной тенденции разработки используют различные способы распыления жидкости: распыление за счет нагрева электрическим сопротивлением (US2021030912A1, KR20190138461A), распыление с помощью ультразвука или акустических колебаний (US2020197631A1, US2019335580A1, US2004089295A1), распыление жидкости в электростатическом поле (KR20200019497A, WO2008005030A1), распыление жидкости сжатым воздухом и под давлением (US2011290249A1, US2011290244A1, CN201551694U, US4067499A, US5735465A, US2003136404A1), распыление жидкости с использованием испарения и конденсации (US2006047368A1).

Отсутствие промышленных образцов генераторов для групповой ингаляции, несмотря на достаточно большое количество на рынке медицинских индивидуальных ингаляторов различной конструкции и комплектации, не позволяет проводить групповую аэрозольную иммунизацию, предназначенную для противоэпидемической защиты.

К настоящему времени групповая аэрозольная иммунизация, особенно в массовом масштабе, не нашла

достаточно широкого применения в вакцинопрофилактике, хотя другие лекарственные средства с успехом применяются с помощью индивидуальных ингаляторов. Во многом это обусловлено ограниченным перечнем разрешенных к применению аэрозольным способом ИЛП, а также, что более важно, отсутствием в стране промышленного производства адекватных генераторов аэрозоля для применения в качестве технического средства массовой иммунопрофилактики аэрогенных инфекций.

Выявленные тенденции по рассматриваемой проблеме в разработках российских и зарубежных специалистов позволят обосновать направления дальнейшего совершенствования технических средств массовой иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний с возможностью использования в полевых условиях, в условиях чрезвычайных ситуаций для введения медицинских средств защиты, а также для плановой вакцинации военнослужащих и лиц гражданского персонала. Существующие на рынке коммерческие образцы технических средств введения лекарственных препаратов, несмотря на свое многообразие, не в полной мере применимы для массовой иммунопрофилактики ввиду того, что они изначально были спроектированы для использования по другим показаниям. Эти обстоятельства актуализируют разработку соответствующих технических средств с учетом выявленных тенденций, наиболее значимыми из которых для задач введения медицинских средств защиты в полевых условиях и в условиях чрезвычайных ситуаций являются обеспечение эпидемической безопасности и обеспечение удобства эксплуатации.

Анализ технических решений, реализующих выявленные тенденции, позволил обосновать и сформулировать тактико-технические требования к безыгольному инъектору нового поколения. Он должен полностью исключить возможность передачи возбудителей инфекционных болезней при проведении массовой вакцинации и обеспечить:

- вводимую дозу — 0,5 и 1 мл с плавной или ступенчатой регулировкой;
- характер инъекций — подкожно и внутримышечно;
- допустимую погрешность величины дозы — не более 5%;
- производительность — не менее 600 чел/ч;
- массу исполнительного блока инъектора — не более 1 кг и изделия (в футляре-укладке) — не более 4 кг;
- время разворачивания — не более 5 мин.

Наличие такого изделия позволит проводить профилактические прививки большим контингентам людей в кратчайшие сроки.

Выявленные основные тенденции в области создания генераторов аэрозолей свидетельствуют, что уровень отечественных научных разработок позволяет в настоящее время создать генератор аэрозолей,

который будет использоваться для проведения групповой (массовой) иммунизации больших по численности контингентов людей в помещениях стационарного и временного типов, работать в переносном режиме, иметь автономные источники питания, тем самым обеспечивая прививочную кампанию в любых условиях жизнедеятельности.

Основные характеристики таких средств должны быть не ниже приведенных:

- содержание частиц аэрозоля с диаметром до 10 мкм (по массе) — не менее 85%;
- медиана распределения диаметров частиц — от 1,5 до 4 мкм;
- массовая концентрация аэрозоля — от 50 до 700 мг/м³;
- точность поддержания заданного уровня массовой концентрации вакцинного аэрозоля в течение сеанса иммунизации — не более $\pm 10\%$.

Возможно, с созданием подобного аэрозольного генератора можно будет расширить и перечень ИЛП, применяемых аэрозольно, а также шире использовать на практике этот эффективный и высокопроизводительный способ иммунопрофилактики.

Разработка и промышленное производство генератора аэрозолей группового переносного для ингаляционного введения ИЛП позволит проводить вакцинацию личного состава в кратчайшие сроки и обеспечить эффективную защиту от аэрогенного заражения возбудителями особо опасных инфекций, в том числе чумы, туляремии, сибирской язвы, а также гриппа и других инфекций. Зарубежные аналоги технических средств для проведения групповой аэрозольной иммунизации отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость разработки, испытания и организации промышленного производства технических средств, обеспечивающих проведение иммунизации больших контингентов в кратчайшие сроки, в настоящее время является актуальной научно-практической задачей. Дополнительно подтверждает это положение резолюция совещания «Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемического благополучия личного состава ВС РФ и пути их решения», в которой руководством Главного военно-медицинского управления Минобороны России подчеркивается острая необходимость в «...разработке принципиально новых и модернизации устоявшихся в практике медицинской службы технических средств, препаратов и методов профилактики опасных инфекционных заболеваний».

Результаты, полученные в ходе работы над данной публикацией, используются при разработке тактико-технических заданий на опытные конструкторские разработки по проектированию технических средств массовой вакцинации, удовлетворяющих требованиям медицинской службы ВС России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М., и др. Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 6. С. 661–668.
2. Зобов А.Е., Карпушенко В.Г., Кобылкин Д.В., и др. Сравнительный анализ современных пандемий // Известия Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S2. С. 99–101.
3. Ивченко Е.В., Степанов А.В., Комиссаров Н.В., и др. Система комплексной иммунопрофилактики в Вооруженных силах: состояние и перспективы совершенствования // Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 340, № 9. С. 34–41.
4. Министерство РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. Методические рекомендации по планированию действий по предупреждению и ликвидации чрезвычайных ситуаций,

- а также мероприятий гражданской обороны для территорий и объектов / под ред. В.А. Пучкова. Москва, 2003. 144 с.
5. Савельев А.П., Мисников О.П., Чепур С.В. Ассоциированная и комплексная иммунизация: состояние и перспективы. Башкирская энциклопедия. Уфа, 2014. 424 с.
6. Воробьев А.А., Лебединский В.А. Массовые способы иммунизации. Москва: Медицина, 1977. 256 с.
7. Агафонов В.И., Булатова Т.И., Гамлешко Г.П., и др. Комплексная и ассоциированная иммунизация массовыми методами. Алма-Ата: Наука, 1983. 164 с.
8. Жарков Д.А., Свистунов С.А., Кузин А.А., и др. Организация и проведение иммунопрофилактики в воинских коллективах. Санкт-Петербург: ВМА, 2016. 118 с.
9. Мисников О.П., Василенко А.Ж., Магазов Р.Ш., и др. Микробные аэрозоли и ингаляционные технологии в медицине. Уфа: Гилем, 2011. 496 с.

REFERENCES

1. Kryukov EV, Trishkin DV, Ivanov AM, et al. Comparative cohort epidemiological study of collective immunity against new coronavirus infection among different groups of military personnel. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):661–668. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1583
2. Zbov AE, Karpushchenko VG, Kobylkin DV, et al. Comparative analysis of modern pandemic. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S2):99–101. (In Russ.).
3. Ivchenko EV, Stepanov AV, Komissarov NV, et al. System of comprehensive immunization in the armed forces: state and prospects for improvement. *Military medical journal*. 2019;340(9):34–41. (In Russ.).
4. Ministerstvo RF po delam grazhdanskoi oborony, chrezvychaynym situatsiyam i likvidatsii posledstviy stikhiinykh bedstviy. *Metodicheskie rekomendatsii po planirovaniyu deistviy po preduprezhdeniyu i likvidatsii chrezvychaynykh situatsii, a takzhe meropriyatiy*

- grazhdanskoi oborony dlya territorii i ob'ektov*. Puchkov VA, editor. Moscow, 2003. 144 p. (In Russ.).
5. Savelyev AP, Misnikov OP, Chepur SV. Assotsirovannaya i kompleksnaya immunizatsiya: sostoyanie i perspektivy. *Bashkirskaya ehntsiklopediya*. Ufa, 2014. 424 p. (In Russ.).
6. Vorob'ev AA, Lebedinskii VA. *Massovye sposoby immunizatsii*. Moscow: Meditsina, 1977. 256 p. (In Russ.).
7. Agafonov VI, Bulatova TI, Gamleshko GP, et al. *Kompleksnaya i assotsirovannaya immunizatsiya massovymi metodami*. Alma-Ata: Nauka, 1983. 164 p. (In Russ.).
8. Zharkov DA, Svistunov SA, Kuzin AA, et al. *Organizatsiya i provedenie immunoprofilaktiki v voinskikh kollektivakh*. Saint Petersburg: VMA, 2016. 118 p. (In Russ.).
9. Misnikov OP, Vasilenko AZh, Magazov RSh, et al. *Mikrobye aehrozoli i ingalyatsionnye tekhnologii v meditsine*. Ufa: Gilem, 2011. 496 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Олег Павлович Мисников**, доктор биологических наук, профессор; e-mail: opmisnikov@mail.ru; eLibrary SPIN: 6382-9462

Александр Павлович Савельев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: bychkoff84@rambler.ru; eLibrary SPIN: 2651-7480

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук; e-mail: bychkoff84@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; eLibrary SPIN: 7279-7055

Андрей Павлович Бычков; e-mail: bychkoff84@rambler.ru; eLibrary SPIN: 5429-8754

Александр Александрович Кузин, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: paster-spb@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218

Андрей Евгеньевич Зобов, кандидат медицинских наук; e-mail: dr.andrey98@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7791-8993; eLibrary SPIN: 4281-2680

AUTHORS INFO

***Oleg P. Misnikov**, doctor of biological sciences, professor; e-mail: opmisnikov@mail.ru; eLibrary SPIN: 6382-9462

Alexander P. Savelyev, doctor of medical sciences, professor; e-mail: bychkoff84@rambler.ru; eLibrary SPIN: 2651-7480

Alexander V. Stepanov, doctor of medical sciences; e-mail: bychkoff84@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; eLibrary SPIN: 7279-7055

Andrey P. Bychkov; e-mail: bychkoff84@rambler.ru; eLibrary SPIN: 5429-8754

Aleksandr A. Kuzin, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: paster-spb@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218

Andrey E. Zbov, candidate of medical sciences; e-mail: dr.andrey98@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7791-8993; eLibrary SPIN: 4281-2680

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.2:615.12

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108172>

ПРОЦЕССНЫЙ ПОДХОД В УПРАВЛЕНИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

А.А. Клименкова¹, А.А. Скрипко¹, Л.Н. Геллер¹, Р.А. Голубенко²¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обоснована классификация областей деятельности аптечной организации, сформирована типология деятельности аптеки, охарактеризованы основные группы производственных процессов, участвующих в процессе создания фармацевтических услуг и доведения фармацевтических товаров до конечного потребителя. Установлено, что важным принципом управления качеством является процессный подход. Применение процессного подхода позволяет визуализировать всю работу организации и представить ее внутреннюю среду как совокупность взаимосвязанных между собой процессов. Определены два направления деятельности аптечной организации: текущая деятельность, в ходе которой создается готовый фармацевтический продукт, и деятельность по развитию, направленная на улучшение деятельности аптечной организации. Применяв процессный подход, выделили 4 группы процессов, тем или иным образом участвующих в создании фармацевтических услуг (основные, вспомогательные, процессы развития, управленческие процессы). Данные группы процессов охарактеризованы и сгруппированы. Кроме того, для каждой из групп процессов определены основные цели, выполняемые роли в деятельности аптеки, результат, а также конечные и промежуточные потребители этих процессов. На основании процессного подхода была разработана процессно-ориентированная модель системы управления аптечной организацией. Модель включает построение сети процессов, представление каждого выделенного процесса в наглядной и более простой для восприятия форме, формирование и утверждение документа, регламентирующего алгоритм выполнения конкретного процесса. Для функционирования такой модели необходимо определить цели деятельности организации, выделить совокупность процессов, обеспечивающих деятельность фармацевтической организации, описать данные процессы путем разработки соответствующих регламентов и процедур, распределить зоны ответственности между исполнителями, разработать систему показателей и оценки эффективности деятельности. В целом процессный подход является эффективным механизмом воздействия на систему управления аптечной организацией. Представленная модель способствует повышению качества оказываемой населению фармацевтической помощи.

Ключевые слова: процессный подход; стандартная операционная процедура; субъект розничной торговли фармацевтическими товарами; аптечная организация; фармацевтическая помощь; фармацевтические услуги; система менеджмента качества.

Как цитировать:

Клименкова А.А., Скрипко А.А., Геллер Л.Н., Голубенко Р.А. Процессный подход в управлении деятельностью аптечной организации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 475–480. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108172>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108172>

PROCESS APPROACH IN PHARMACY ORGANIZATION MANAGEMENT

A.A. Klimenkova¹, A.A. Skripko¹, L.N. Geller¹, R.A. Golubenko²

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The classification of the pharmacy organization's fields of activity is substantiated, the typology of pharmacy activity is formed, and the main groups of production processes involved in the process of creating pharmaceutical services and bringing pharmaceutical products to the end consumer are characterized. It was established that process approach is an important quality management principle. Process approach allows you to visualize the entire organization's work and present its internal environment as a set of interrelated processes. Two directions of pharmacy organization activities are defined as: current activities, during which a finished pharmaceutical product is created, and development activities, aimed at improving the pharmacy organization's activities. The four groups of processes involved in the creation of pharmaceutical services in one way or another were identified after applying the process approach (main, auxiliary, development processes, management processes). These process groups are characterized and grouped. The main goals — the roles performed in the pharmacy's activities, the result, as well as the final and intermediate consumers of these processes are defined for each of the groups of processes. A process-oriented model of the pharmacy organization management system was developed based on the process approach application. Building a network of processes, presenting each selected process in a visual and easier to understand form, as well as forming and approving a document regulating the algorithm for executing a specific process are included in the model. It is necessary to define the goals of the organization's activities for the functioning of such a model: identify a set of processes that ensure the activities of a pharmaceutical organization, describe these processes by developing appropriate regulations and procedures, distribute areas of responsibility between performers, and develop a system of indicators and performance evaluation. Process approach is commonly an effective mechanism for influencing a pharmacy organization's management system. The presented model contributes to improving the quality of pharmaceutical care provided to the population.

Keywords: process approach; standard operating procedure; pharmaceutical retail entity; pharmacy organization; pharmaceutical assistance; pharmaceutical services; quality management system.

To cite this article:

Klimenkova AA, Skripko AA, Geller LN, Golubenko RA. Process approach in pharmacy organization management. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):475–480. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108172>

Received: 24.05.2022

Accepted: 21.08.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с действующим законодательством, наличие системы управления качеством является обязательным условием осуществления деятельности субъектами розничной торговли фармацевтическими товарами (далее — аптечные организации). Функционирование системы качества благоприятно сказывается на уровне качества реализуемых товаров и оказываемых услуг, что в конечном итоге способствует улучшению работы организации, ее развитию, достижению успеха в соответствии с установленной миссией. Кроме того, работа аптечной организации в системе качества тесно связана с принципами унификации и стандартизации деятельности посредством использования свода правил и нормативов, отраженных в соответствующих стандартах учрежденческого уровня (стандартные операционные процедуры, рабочие инструкции и т. д.). Применение стандартов в фармацевтической отрасли приобретает высокую значимость, поскольку позволяет обеспечить постоянство качества фармацевтических услуг (ФУ) и минимизировать риски изменения качества фармацевтической продукции [1].

В соответствии с требованиями надлежащей аптечной практики (НАП) концепция современного управления качеством в аптечной организации базируется на принципах теории менеджмента качества, одним из которых является применение процессно-ориентированного подхода [2, 3].

Цель исследования — разработать и теоретически обосновать модель системы управления деятельностью аптечной организации на основе процессного подхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованы данные контент-анализа научной литературы и ведомственной нормативно-правовой документации по описанию производственных процессов и регламентированию различных аспектов системы менеджмента качества (СМК) организации, логический и структурный методы, моделирование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении литературы в области маркетинга товаров и услуг было установлено, что изначально необходимость улучшения деятельности и описания системы производственных процессов определена У.Э. Демингом. Его приверженность постоянному совершенствованию привела к созданию различных теорий качества и положена в основу международных стандартов качества, разработанных Международной организацией по стандартизации (International Organization for Standardization — ISO) [4].

Проведенный документальный контент-анализ международных и национальных стандартов ISO серии 9000 подтверждает, что процессный подход является одним из важных принципов управления качеством. Применение

процессного подхода позволяет визуализировать всю работу организации и представить ее внутреннюю среду как совокупность взаимосвязанных между собой производственных процессов [5].

Согласно положениям стандартов ISO, управление системой процессов следует проводить, используя цикл Деминга (Plan-Do-Study-Act — PDSA). Применение циклично повторяющегося механизма позволит произвести оптимизацию каждого из процессов, обеспечивающих создание ценности для конечного потребителя [6].

Принимая во внимание результаты анализа деятельности ряда аптечных организаций Иркутской области (гг. Ангарск, Иркутск), нами были определены два направления: текущая деятельность и деятельность по развитию. При этом, текущая деятельность аптеки составляет систему производства ФУ и предоставления конечному потребителю готового фармацевтического продукта, а деятельность по развитию — выступает, как средство усовершенствования работы аптеки в перспективе (рис. 1).

При этом, текущую деятельность составляют:

1) основная деятельность — включает трудовые действия в рамках жизненного цикла фармацевтического товара и связана с добавлением ценности готовому фармацевтическому продукту (заказ товара, прием товара, хранение товара, отпуск и реализация товара);

2) обеспечивающая деятельность — связана с обеспечением условий для осуществления основной деятельности организации (логистическое, информационное, ресурсное сопровождение деятельности организации);

3) управленческая деятельность — связана с управлением организацией и оптимизацией ее деятельности (планирование, распределение ответственности, контроль, анализ, мониторинг, стратегическое управление) [7].

Чтобы обеспечить правильное функционирование СМК в аптечной организации и исключить вероятность ее формального наличия, в первую очередь необходимо представить всю деятельность аптечной организации в виде системы процессов [8]. Нами выделено 4 группы производственных процессов, прямым или косвенным образом участвующих в процессе создания ФУ (рис. 2).

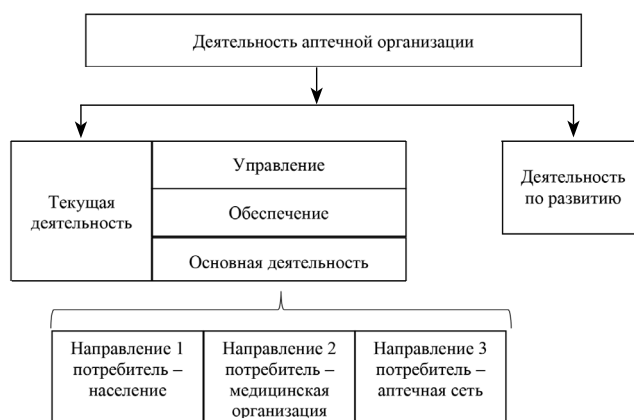


Рис. 1. Области деятельности аптечной организации
Fig. 1. The pharmacy organization's areas of activity

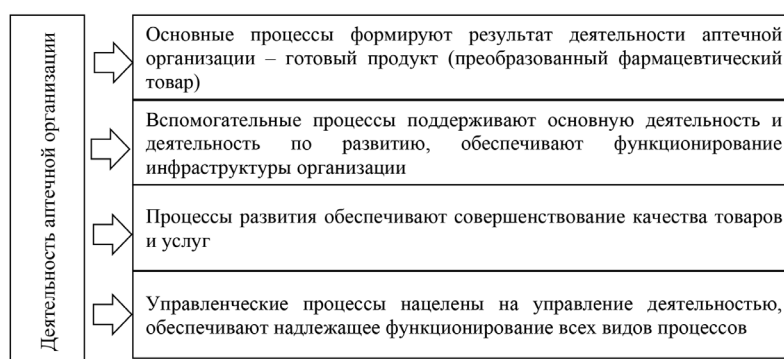


Рис. 2. Типология производственных процессов аптечной организации

Fig. 2. The pharmacy organization's typology of production processes

Из рисунка 2 следует, что совокупность процессов аптечной организации говорит о том, что:

1) основные процессы тесно связаны с жизненным циклом фармацевтического товара и участвуют в цепочке добавления ему ценности. Результат — создание продукта, готового к отпуску конечному потребителю;

2) вспомогательные процессы не участвуют в создании готового продукта, однако, они обеспечивают возможности для осуществления основной деятельности. Результат — обеспечение необходимыми ресурсами, функционирование инфраструктуры;

3) процессы развития способствуют увеличению способностей организации выполнять требования к качеству. Они включают мероприятия, повышающие результативность деятельности аптечной организации. Результат — повышение престижа организации, степени лояльности потребителей и уровня востребованности оказываемых услуг;

4) управленческие процессы нацелены на организацию и непрерывное управление всей деятельностью аптечной организации. Результат — планирование,

контроль, анализ деятельности, организация оптимального функционирования всех групп процессов.

Для потребителя в наибольшей степени ощутимы основные процессы, поскольку именно они формируют потребительскую ценность готового фармацевтического продукта. При этом остальные процессы формируют контур внутреннего потребления, они необходимы самой организации для эффективного и полноценного функционирования [9]. Поскольку номенклатура производственных процессов весьма обширна, каждой аптечной организацией самостоятельно проводится тщательная детализация деятельности, идентификация и выделение различных процессов по наиболее значимым признакам [10].

Учитывая требования НАП и результаты проведенной идентификации, была осуществлена группировка производственных процессов аптечной организации (табл.).

Основываясь на применении процессного подхода был разработан механизм воздействия на систему управления аптечной организацией, предполагающий:

Таблица. Группировка производственных процессов субъекта розничной торговли фармацевтическими товарами и их потребителей
Table. Groups of production of a pharmaceutical retailer and their consumers' processes

Процесс	Характеристика процесса	Потребитель
Основной	Цель — создание продукта, готового к отпуску конечному потребителю, производство фармацевтических услуг, подкрепляющих необходимость и значимость фармацевтического товара. Роль — участие в цепочке добавления ценности фармацевтическому товару. Результат — формирование потребительской стоимости фармацевтического товара	Внутренний (другой процесс) Конечный Внешний клиент (сторонняя организация)
Вспомогательный	Цель — обеспечение возможностей для функционирования основной деятельности. Роль — участие в поддержании инфраструктуры организации. Результат — обеспечение необходимыми ресурсами всех видов процессов	Внутренний (другой процесс)
Развития	Цель — улучшение деятельности и развитие организации в перспективе. Роль — совершенствование качества реализуемых товаров и оказываемых услуг. Результат — повышение имиджа организации, степени лояльности потребителей и уровня востребованности оказываемых услуг	Внутренний (другой процесс)
Управления	Цель — управление деятельностью аптеки. Роль — организация деятельности. Результат — обеспечение надлежащего функционирования всех групп производственных процессов	Внутренний (другой процесс)

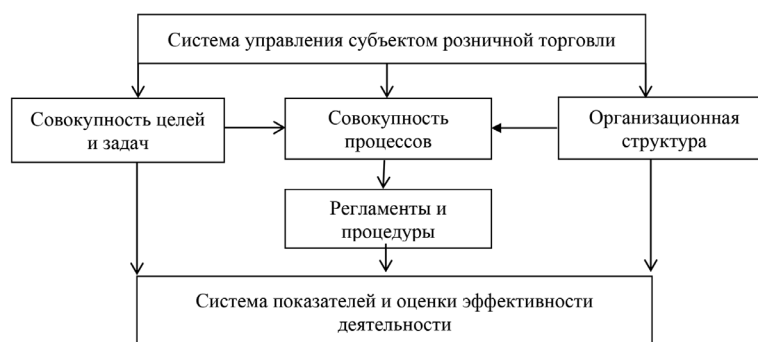


Рис. 3. Схема процессно-ориентированной модели системы управления аптечной организацией

Fig. 3. Scheme of a process-oriented model of a pharmacy organization management system

1. Построение сети производственных процессов, ведущих к упорядоченному восприятию деятельности аптечной организации, распределению ответственности среди сотрудников по всем процессам, определению требуемых ресурсов и выявлению факторов, способствующих улучшению деятельности.

2. Описание деятельности аптечной организации посредством представления каждого выделенного процесса в наглядной и более простой для восприятия форме. При описании необходимо определить границы процесса (точка начала и окончания, наличие взаимосвязанных процессов), перечень обязательных требований и необходимых ресурсов. Перед описанием необходимо в полной мере изучить процесс: установить владельца и исполнителей процесса, распределить их зоны ответственности, определить требуемые ресурсы и выходные данные, определить и зафиксировать пошаговый алгоритм трудовых действий, требуемых для достижения главной цели процесса. После сбора информации, определяется способ его описания и требуемая форма представления информации. В дальнейшем результаты описания используются для разработки стандартов и рабочих инструкций, позволяющих унифицировать каждый отдельно взятый производственный процесс.

3. Формирование и утверждение документа, регламентирующего алгоритм выполнения конкретных производственных процессов. Документально зафиксированными моделями процессов являются стандартные операционные процедуры (СОП), составленные в результате обобщения требований законодательства и предназначенные для выполнения конкретных операций. Наличие задокументированной системы СОП обеспечивает уверенность в выполнении любого процесса в точном соответствии с установленным в организации алгоритмом действий [11].

Основными компонентами процессно-ориентированной модели системы управления аптекой (рис. 3) являются следующие:

1. Совокупность целей и задач — определяет пути и возможности для получения необходимых результатов в ходе осуществления деятельности. Цели деятельности определяют политика в области качества и заявленная

миссия, включающая и оказание населению качественной фармацевтической помощи (ФП).

2. Совокупность процессов, обеспечивающих деятельность фармацевтической организации — позволяет упорядочить и систематизировать деятельность аптеки, установить соответствующие взаимосвязи.

3. Регламенты и процедуры — представляют собой результаты описания производственных процессов и технологии их выполнения. Применение соответствующих регламентирующих документов позволяет минимизировать количество ошибок в работе и обеспечить постоянство качества ФУ.

4. Организационная структура — способствует рациональному распределению зон ответственности между исполнителями, оптимизации и своевременному устранению допущенных нарушений и сбоев в работе.

5. Система показателей и оценки эффективности деятельности — позволяет объективно оценить качество исполнения производственных процессов и провести работу по их улучшению.

Наличие эффективной системы управления аптечной организацией, основанной на применении процессного подхода, является залогом успеха организации на конкурентоспособном рынке, поскольку в рамках системы управления протекает весь производственный процесс, направленный на удовлетворение потребностей и ожиданий потребителей в процессе оказания ФП [12].

Таким образом, процессный подход является эффективным механизмом воздействия на систему управления аптечной организацией. Представленная модель представляет собой важный инструмент, помогающий структурировать работу и достигнуть цели в области качества. Применение процессного подхода позволяет руководству видеть распределение ответственности среди сотрудников, функции исполнителей, движение ресурсов, своевременно распознавать места возникновения проблем и принимать меры по их устранению. При отсутствии слаженности в функционировании производственных процессов трудовая деятельность приобретает хаотичный характер, направляя потенциал сотрудников на излишнее согласование действий, поиск информации, исправление ошибок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ГОСТ ИСО 9000–2015 Национальный стандарт РФ. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь. Москва: Стандартинформ, 2015. 21 с.
2. Дьяченко Р.Г., Андреева И.Н., Бидарова Ф.Н., и др. Пути совершенствования управления качеством аптечных товаров и фармацевтических услуг в аптечных организациях // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. С. 371–379.
3. Журавель В.Ф., Карачурин В.Л. Бизнес-процессы и качество: основные подходы // Качество в производственных и социально-экономических системах: сборник научных трудов. Курск: Юго-Западный государственный университет, 2021. С. 215–218.
4. Cowl A., Sharma A., Sorge L., Sorensen T. Accelerating quality improvement within your organization: Applying the Model for Improvement // J Am Pharm Assoc. 2015. Vol. 55, No. 4. P. 364–374. DOI: 10.1331/JAPhA.2015.15533
5. Кемхашвили Т.А. Ответственные за бизнес-процессы и их реализация // Российский экономический интернет-журнал. 2019. № 3. С. 38.
6. Клименкова А.А., Геллер Л.Н., Скрипко А.А., и др. Система менеджмента качества фармацевтической организации: критерии и реализация // Фармация и фармакология. 2019. № 3. С. 170–179. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-170-179
7. Чукреева Н.В. Концепция управления знанием процессов в организациях системы товародвижения лекарственных средств // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2015. № 1. С. 167–171.
8. Gimeno V.C., Compés C.C., Puerta A.A. Implementation of a quality management system in a nutrition unit according to ISO 9001:2008 // Nutr Hosp. 2015. Vol. 32, No. 3. P. 1386–1392. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9403

REFERENCES

1. GOST ISO 9000–2015 Natsional'nyi standart RF. *Sistemy menedzhmenta kachestva. Osnovnye polozheniya i slovar.* Moscow: Standartinform, 2015. 21 p. (In Russ.).
2. Dyachenko RG, Andreeva IN, Bidarova FN, et al. Ways of perfection of management of the quality of pharmaceutical products and pharmaceutical services in pharmacies. *Modern problems of science and education. Surgery.* 2013;(5):371–379. (In Russ.).
3. Zhuravel VF, Karachurin VL. Biznes-protsessy i kachestvo: osnovnye podkhody. *Kachestvo v proizvodstvennykh i sotsialno-ekonomicheskikh sistemakh: sbornik nauchnykh trudov.* Kursk: Yugo-Zapadnyi gosudarstvennyi universitet, 2021. P. 215–218. (In Russ.).
4. Cowl A, Sharma A, Sorge L, Sorensen T. Accelerating quality improvement within your organization: Applying the Model for Improvement. *J Am Pharm Assoc.* 2015;55(4):364–374. DOI: 10.1331/JAPhA.2015.15533
5. Kemkhashvili TA. Responsible for business processes and their implementation. *Russian Economics online-journal.* 2019;(3):38. (In Russ.).
6. Klimenkova AA, Geller LN, Skripko AA, et al. Quality management system of a pharmaceutical organization: criteria and implementation. *Pharmacy and Pharmacology.* 2019;7(3):170–179. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-170-179
7. Chukreeva NV. Concept of business-process knowledge management in pharmaceutical supply chain. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2015;(1):167–171. (In Russ.).
8. Gimeno VC, Compés CC, Puerta AA. Implementation of a quality management system in a nutrition unit according to ISO 9001:2008. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1386–1392. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9403

ОБ АВТОРАХ

***Анна Анатольевна Скрипко**, кандидат фармацевтических наук, доцент; e-mail: anna_kulakova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5844-4988; eLibrary SPIN: 8231-6717

Александра Александровна Клименкова, аспирант; e-mail: al.mas@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7984-3531; eLibrary SPIN: 5342-8654

Лев Николаевич Геллер, доктор фармацевтических наук, профессор; e-mail: levng@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3598-6514; eLibrary SPIN: 1754-2775

Роман Александрович Голубенко, доктор фармацевтических наук, доцент; e-mail: pyatigra@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-4565-8653; eLibrary SPIN: 2361-2561

AUTHORS INFO

***Anna A. Skripko**, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor; e-mail: anna_kulakova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5844-4988; eLibrary SPIN: 8231-6717

Aleksandra A. Klimenkova, graduate student; e-mail: al.mas@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7984-3531; eLibrary SPIN: 5342-8654

Lev N. Geller, doctor of pharmaceutical sciences, professor, professor; e-mail: levng@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3598-6514; eLibrary SPIN: 1754-2775

Roman A. Golubenko, doctor of pharmaceutical sciences, associate professor; e-mail: pyatigra@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-4565-8653; eLibrary SPIN: 2361-2561

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100689>

УДК 616.24-002.153

КУРЕНИЕ КАК ОДИН ИЗ ПРЕДИКТОРОВ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А.А. Михайлов, Р.Т. Велибеков, Ф.М. Ивашиненко, Р.И. Литвиненко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Оценена взаимосвязь между курением и объемом поражения легких у пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции и госпитализированных во временный инфекционный госпиталь для лечения пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией и внебольничной пневмонией, в парке «Патриот» Одинцовского округа Московской области. Курение сигарет, как активное, так и пассивное, а также воздействие табачного дыма на организм, являются важными факторами риска инфицирования верхних и нижних дыхательных путей вследствие подавления местной иммунной реакции. Тем не менее данные ряда международных исследований свидетельствуют о значительно меньшем количестве госпитализируемых курящих пациентов по сравнению с некурящими. Были исследованы такие показатели, как доля и степень поражения легких, стаж курения, количество выкуриваемых сигарет в день и индекс курильщика. Подтверждены данные о меньшем в процентном соотношении числе курильщиков, поступающих на стационарное лечение, по сравнению с некурящими пациентами и курильщиками в общей популяции. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки не получено статистически значимой разницы по объему поражения легких между курящими и некурящими пациентами. При этом имело место увеличение объема поражения легочной ткани в зависимости от стажа курения. По-видимому, это обусловлено формированием на фоне длительного курения необратимых изменений в легочной ткани. Медиана возраста курящих пациентов составила 56 лет с вариацией от 46 до 68 лет. Минимальный и максимальный возраст составил 29 и 82 года. Медиана поражения легких составила 32% с вариацией от 23 до 39%. Минимальное и максимальное поражение легких составило 10 и 40% соответственно. Выявлена умеренная корреляционная связь между стажем курения и объемом поражения легких. При увеличении стажа курения на 1 полный год следует ожидать увеличения поражения легких на 0,309%. Также не получено статистически значимой разницы по количеству выкуриваемых в день сигарет и индексу курильщика.

Ключевые слова: пневмония; курение; табак; новая коронавирусная инфекция; ангиотензинпревращающий фермент 2; никотин; табачный дым; стаж курения; индекс курильщика.

Как цитировать:

Михайлов А.А., Велибеков Р.Т., Ивашиненко Ф.М., Литвиненко Р.И. Курение как один из предикторов тяжести состояния пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 481–488. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100689>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100689>

SMOKING AS ONE OF THE PREDICTORS OF THE SEVERITY OF THE CONDITION OF PATIENTS SUFFERING FROM A NEW CORONAVIRUS INFECTION

A.A. Mikhailov, R.T. Velibekov, F.M. Ivashinenko, R.I. Litvinenko

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The relationship between smoking and the lung damage volume in patients with a confirmed new coronavirus infection diagnosis, hospitalized in a temporary infectious hospital for the treatment of patients suffering from a new coronavirus infection and community-acquired pneumonia was evaluated. This was in the Odintsovo District's Patriot Park of the Moscow region. Smoking cigarettes, both active and passive, as well as exposure to tobacco smoke on the body, are important upper and lower respiratory tract infection risk factors due to local immune response suppression. Nevertheless, data from a number of international studies indicate a significantly lower number of hospitalized smoking patients compared to non-smokers. These indicators were investigated as the percentage and degree of lung damage, smoking history, the number of cigarettes smoked per day, and the smoker's index. In the course of the study, the data on a smaller percentage of smokers admitted to inpatient treatment were confirmed in comparison with non-smokers and smokers in the general population. There was no statistically significant difference in the volume of lung damage between smoking and non-smoking patients according to the chest organs computed tomography. At the same time, there was an increase in the volume of lung tissue damage, depending on the smoking experience. This is apparently due to the irreversible changes formation in lung tissue against a long-term smoking background. The median age of smoking patients was 56 years with a variation from 46 to 68 years. The minimum and maximum ages were 29 and 82. The median lung lesion was 32% with a variation from 23% to 39%. The minimum and maximum lung damage is 10% and 40%, respectively. A moderate correlation was found between the smoking experience and the volume of lung damage. An increase in lung damage by 0.309% should be expected with an increase in smoking experience by one full year. There was also no statistically significant difference in the number of cigarettes smoked per day and the smoker's index.

Keywords: new coronavirus infection; pneumoni; smoking; tobacco; angiotensin converting enzyme 2; nicotine; tobacco smoke; smoking experience; smoker's index.

To cite this article:

Mikhailov AA, Velibekov RT, Ivashinenko FM, Litvinenko RI. Smoking as one of the predictors of the severity of the condition of patients suffering from a new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):481–488. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100689>

Received: 14.02.2022

Accepted: 13.07.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — инфекционное заболевание, вызванное инфицированием клеток организма одноцепочечным рибонуклеиновым вирусом SARS-CoV-2, обладающее высокой степенью контагиозности, вероятностью развития нарушений функции систем органов — острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганных поражений и других тяжелых осложнений.

Во время пандемии COVID-19 проблема курения табака и риска развития острой респираторной инфекции вновь становится актуальной. Большая часть международного внимания к профилактике и прекращению употребления табака сосредоточена на неинфекционных смертях, связанных с дыхательными, сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. В период пандемии риск осложнений течения COVID-19 на фоне курения является предметом особого наблюдения во всем мире [1].

В 2018 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщала о распространенности курения среди людей старше 15 лет на уровне 28,3% (40,9% — для мужчин, 15,7% — для женщин). В 2016 г. Росстат провел выборочную оценку поведенческих факторов населения: больше четверти взрослых россиян ежедневно потребляла табак (26,1%) [2]. Согласно проведенным ВОЗ исследованиям, к 2025 г. распространенность курения в Российской Федерации составит 20% для женщин и 54% для мужчин [3].

Несмотря на то, что основные осложнения COVID-19 связаны с дыхательной системой, распространенность курильщиков среди госпитализированных пациентов, страдающих COVID-19, неизменно ниже, чем распространенность курильщиков среди населения [4]. Тем не менее, согласно ВОЗ, курильщики в большей степени расположены к развитию тяжелых форм COVID-19 [5, 6].

В ранних наблюдениях китайских исследователей показано, что COVID-19 наносит удар по системам кровообращения и дыхания, а курение, которое повышает риск респираторных инфекций, хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, ослабляет иммунную систему, делает пациентов более уязвимыми в отношении COVID-19, усугубляет тяжесть течения болезни и ухудшают прогноз [7, 8].

Табачный дым представляет собой сложную смесь из более чем 5000 химических веществ, в том числе канцерогенов и токсинов, и является одним из основных источников воздействия химически опосредованных заболеваний. Курение является одним из факторов риска развития и обострения множественных респираторных заболеваний, в том числе инфекционных [9, 10], почти вдвое увеличивает риск заражения туберкулезом из-за нарушения иммунной функции, влияет на реакцию макрофагов и цитокинов. Курение также является независимым фактором риска внебольничной пневмонии из-за нарушения восстановления респираторного эпителия и снижения

выведения бактерий из дыхательных путей. Точно так же риск инфицирования пневмококковой, легионеллезной и микоплазменной пневмонией у курильщиков примерно в 3–5 раз выше [11–13].

Воздействие табачного дыма приводит к инфильтрации воспалительных клеток в слизистую, подслизистую и железистую ткани, гиперплазию бокаловидных клеток, что вызывает избыточное производство слизи, замедляет восстановление тканей, утолщает стенки дыхательных путей, вызывает эмфизему легких и нарушает их вентиляционную функцию [11, 14]. Поскольку альвеолярные клетки II типа и эпителиальные клетки бронхов и трахеи являются основным источником экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) в легких, это объясняет повышение данного фермента в легких курильщиков. Проведенный метаанализ показал, что постоянное курение увеличивает экспрессию легочного АПФ2 в организме курильщиков на 25% по сравнению с некурящими обследуемыми [4, 11, 15].

В настоящее время единственными экспериментально подтвержденными рецепторами к новой коронавирусной инфекции являются рецепторы АПФ2. На поверхности вируса SARS-CoV-2 был обнаружен S-белок, при помощи которого он прикрепляется к рецепторам АПФ2, и тем самым происходит инфицирование [16].

В исследовании W. Liu et al. [17] 78 пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, были разделены на 2 группы: улучшения и ухудшения течения заболевания (через 2 недели после госпитализации). Доля курящих пациентов в анамнезе была достоверно выше в группе ухудшения, чем в группе улучшения течения заболевания: 27,3 против 3% ($\chi^2 = 9,291$, $p = 0,018$). Наличие фактора курения в анамнезе в 14 раз увеличивало вероятность повышения тяжести течения заболевания у инфицированных SARS-CoV-2 с отношением шансов (ОШ) = 14,28; 95% доверительным интервалом (ДИ): 1,58–25 ($p = 0,018$) [18].

V.K. Kashyap, A. Dhasmana, A. Massey [19] выявили тесную взаимосвязь между курением, тяжестью заболевания и смертью от COVID-19. Авторы также утверждают, что риск тяжелой формы COVID-19 у курильщиков почти удваивается.

Ретроспективное когортное исследование, которое было проведено на 115 пациентах COVID-19, госпитализированных в три больницы в Ухане (Китай) в период с 30 декабря 2020 г. по 15 января 2021 г. показало, что большинство курящих пациентов в анамнезе демонстрировали быстрое ухудшение состояния здоровья во время их поступления по сравнению с некурящими (27 против 3%, $p = 0,018$), что подтверждает гипотезу пагубного влияния курения на прогноз течения COVID-19 [12, 16, 17].

E. Williamson, A.J. Walker, K.J. Bhaskaran [20], авторы когортного исследования, проведенного в Великобритании, сообщили о повышенном риске смерти от COVID-19 в больнице у бывших курильщиков по сравнению с никогда не курящими с поправкой на возраст и пол. Эта связь

оказалась значимой даже после корректировки на дополнительные факторы риска, такие как индекс массы тела, хронические респираторные заболевания, диабет, гипертония и хронические болезни сердца.

Однако у врачей и исследователей вызывал сомнение тот факт, что доля курящих среди госпитализированных пациентов была относительно низкой по сравнению с распространенностью курения в популяции. Например, в 10 исследованиях, проведенных в Китае, частота курения среди госпитализированных пациентов варьировала от 3,8 до 14,6%, тогда как среди китайского населения она составляет 27,7%. Низкая распространенность курения среди госпитализированных пациентов наблюдалась также в Южной Корее и Соединенных Штатах Америки (США) [21]. Опубликованный метаанализ, основанный на расчете числа курящих пациентов, прибывших в инфекционный стационар, говорит о следующем: из общего числа 7162 пациента в США только 1,3% были курильщиками. Низкая распространенность курения также наблюдалась среди госпитализированных в неинфекционные отделения (2,1%) и отделения интенсивной терапии (1,1%), в то время как распространенность курения среди населения в США составляет 13,8% [22].

До сих пор остаются неизвестными причины столь низкой госпитализации курильщиков, болеющих COVID-19. Учитывая чрезвычайную ситуацию, связанную с пандемией, возможно, статус курения пациентов не был точно зарегистрирован во время сбора анамнеза. Некоторые пациенты могли не сообщить о своем статусе курения. Также возможно, что некоторые пациенты могли находиться в критическом состоянии во время госпитализации, что ухудшило их коммуникативные возможности и способность сообщить о своем статусе курения. По данным ряда авторов [23–28], никотин взаимодействует с альфа-7 никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами на поверхности иммунных клеток, таких как макрофаги, а также Т- и В-лимфоциты, и вызывает местный иммуносупрессивный эффект, модулируя врожденные и адаптивные иммунные реакции, снижая синтез провоспалительных цитокинов. Возможно, данный механизм способствует развитию стертой клинической картины заболевания, тем самым снижая обращаемость больных за медицинской помощью и, в итоге, их госпитализацию.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между курением и объемом поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки у пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 1124 пациента (520 мужчин и 604 женщин) в возрасте от 27 до 84 лет (средний возраст $55,7 \pm 13$ лет) с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных во временный инфекционный госпиталь для лечения пациентов, страдающих COVID-19

и внебольничной пневмонией, в парке «Патриот» Одинцовского округа Московской области, из них 66 (31 мужчина и 35 женщин) являлись курильщиками.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.2.0 (разработчик — общество с ограниченной ответственностью «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся анализ чувствительности модели к разным порогам классификации, так называемый анализ ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наименьшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным КТ у всех обследуемых медиана поражения легких составила 29%. Минимальное и максимальное поражение легких составило 8 и 60% соответственно. По степени поражения легких преобладали пациенты со 2-й степенью (КТ-2) — 732 (65,1%) человека, у 388 (34,5%) пациентов была 1-я степень поражения легких (КТ-1) и у 4 (0,4%) человек — 3-я степень (КТ-3). При этом больший объем поражения легочной ткани наблюдался у курящих пациентов по сравнению с не курящими (Me = 32%; Q_1 – Q_3 = 23–39% и Me = 29%; Q_1 – Q_3 = 20–37% соответственно; p = 0,028). Среди курильщиков у 22 (33,3%) была 1-я степень поражения легких (КТ-1) и у 44 (66,7%) — 2-я степень поражения легких (КТ-2).

Медиана возраста курящих пациентов составила 56 лет с вариацией от 46 до 68 лет. Минимальный и максимальный возраст составил 29 и 82 года. Медиана поражения легких составила 32% с вариацией от 23 до 39%. Минимальное и максимальное поражение легких составило 10 и 40% соответственно. Медиана количества выкуриваемых сигарет в день составила 10 штук с вариацией от 10 до 20. Минимальное и максимальное количество выкуриваемых сигарет в день составляло

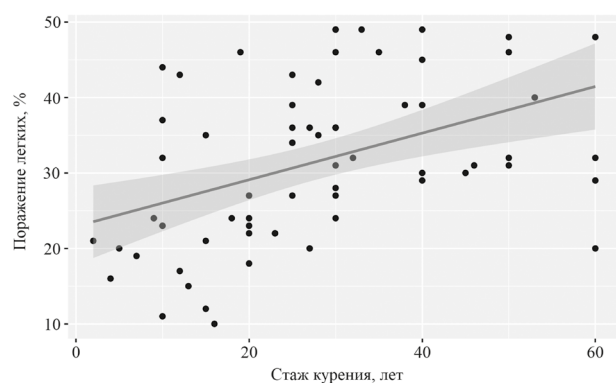


Рис. 1. Регрессионная функция, характеризующая зависимость поражения легких от стажа курения

Fig. 1. Regression function characterizing the dependence of lung damage on smoking experience

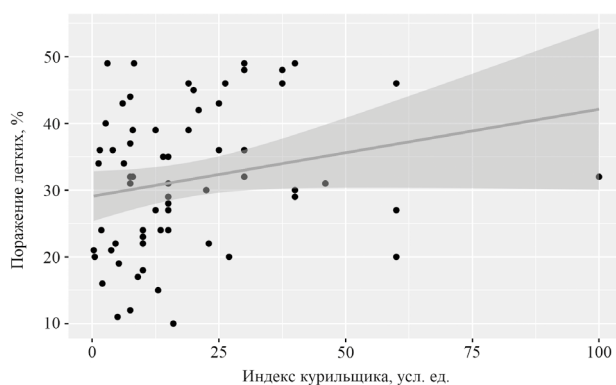


Рис. 2. Регрессионная функция, характеризующая зависимость поражения легких от индекса курильщика

Fig. 2. Regression function characterizing the dependence of lung damage on the smoker's index

Таблица 1. Распределение курящих пациентов по возрасту, объему поражения легких, стажу курения, количеству выкуриваемых сигарет и индексу курильщика

Table 1. Smoking patients' distribution of by age, lung lesion volume, smoking experience, number of cigarettes smoked and smoker index

Показатель	Me	Q ₁ –Q ₃	Min	Max
Возраст, лет	56	46–68	29	82
Поражение легких, %	32	23–39	10	49
Стаж курения, лет	27	16–37	2	60
Количество выкуриваемых сигарет в день	10	10–20	1	40
Индекс курильщика, усл. ед.	14	8–26	0	100

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа между показателями курения и объема поражения легких

Table 2. Correlation analysis results between smoking rates and lung lesion volume

Показатель	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Стаж курения	0,483	Умеренная	< 0,001
Количество выкуриваемых сигарет в день	0,029	Нет связи	0,818
Индекс курильщика	0,269	Слабая	0,029

от 1 до 40 соответственно. Медиана индекса курильщика составила 14 с вариацией от 8 до 26. Минимальный и максимальный индекс курильщика составил 0 и 100 усл. ед. соответственно (табл. 1).

Между стажем курения и объемом поражения легких выявлена умеренная корреляционная связь (табл. 2).

Наблюдаемая зависимость поражения легких от стажа курения описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{поражение легких}} = 0,309 \times X_{\text{стаж курения}} + 22,917$. При увеличении стажа курения на 1 полный год следует ожидать увеличение поражения легких на 0,309%. Полученная модель объясняет 18,6% наблюдаемой дисперсии поражения легких (рис. 1).

Наблюдаемая зависимость поражения легких от индекса курильщика описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{поражение легких}} = 0,13 \times X_{\text{индекс курильщика}} + 29,081$. При увеличении индекса курильщика на 1 полный год следует ожидать увеличение поражения легких на 0,13%. Полученная модель объясняет 4,8% наблюдаемой дисперсии поражения легких (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки статистически значимой разницы по объему поражения легких между курящими и не курящими пациентами не получено. При этом имело место увеличение объема поражения легочной ткани в зависимости от стажа курения. По-видимому, это обусловлено формированием на фоне длительного курения необратимых изменений в легочной ткани. Между стажем курением и объемом поражения легких у пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией, выявлена умеренная корреляционная связь. Установлено, что при увеличении стажа курения на 1 полный год следует ожидать увеличение поражения легких на 0,309%. По-видимому, это обусловлено формированием на фоне длительного курения необратимых изменений в легочной ткани, создающих благоприятные условия для размножения вируса. При этом не получено статистически значимой разницы по количеству выкуриваемых в день сигарет и индексу курильщика. Вместе с тем исследования J. Wang, Q. Luo, R. Chen, et al. [29] свидетельствуют о том,

что в легких курильщиков заметно повышается экспрессия АПФ2, в результате чего вероятность инфицирования SARS-CoV-2 увеличивается. Т.И. Миннуллин, А.В. Степанов, С.В. Чепур, и др. [30], Zhang W., Lin H., Zou M., et al. [31] указывают на способность никотина подавлять синтез

провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6, 10 и фактор некроза опухолей, а также снижать выраженность клинических проявлений и вероятность цитокинового шторма, что может быть одной из причин меньшей потребности в стационарном лечении данной группы больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zyl-Smit R.N., Richards G., Leone F.T. Tobacco smoking and COVID-19 infection // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8, No. 7. P. 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30239-3
2. Мустафаев Ш.М. Анализ риска здоровью при употреблении кальянов, электронных курительных изделий, систем для нагревания табака, курительных смесей и табачной/бес табачной (никотиносодержащей) продукции // Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Анализ риска здоровью-2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания»; Май 13–15, 2020; Пермь. С. 667–676.
3. Европейское региональное бюро ВОЗ. Доклад о тенденциях в области употребления табака в Европе 2019 г. Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения, 2019. 68 с.
4. Polverino F. Cigarette Smoking and COVID-19: A Complex Interaction // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 202, No. 3. P. 471–472. DOI: 10.1164/rccm.202005-1646LE
5. Панасюк Э.И., Агурбаш А.Н. Сравнительная оценка тяжести заболевания COVID-19 у курящих пациентов // Сборник статей Международной научно-практической конференции: «Медицина и здравоохранение в современном обществе»; Август 15, 2020; Пенза. Пенза: Наука и просвещение, 2020. С. 9–11.
6. Иванов М.А., Агурбаш А.Н., Панасюк Э.И. Курение как фактор риска более тяжелого течения COVID-19 // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Профилактическая медицина-2020»; Ноябрь 18–19, 2020; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020. С. 158–163.
7. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
8. Lawrence H., Hunter A., Murray R., et al. Cigarette smoking and the occurrence of influenza—Systematic review // *J Infect*. 2019. Vol. 79, No. 5. P. 401–406. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.08.014
9. Leung J.M., Sin D.D. Smoking, ACE-2 and COVID-19: ongoing controversies // *Eur Respir J*. 2020. Vol. 56, No. 1. P. 19–26. DOI: 10.1183/13993003.01759-2020
10. Shastri M.D., Shukla S.D., Chong W.C., et al. Smoking and COVID-19: What we know so far // *Respir Med*. 2021. Vol. 176. P. 121–128. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106237
11. Leung J.M., Yang C.X., Tam A., et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 // *Eur Respir J*. 2020. Vol. 55, No. 5. P. 56–62. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020
12. Zhao Q., Meng M., Kumar R., et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, No. 10. P. 1915–1921. DOI: 10.1002/jmv.25889
13. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/brmma83094
14. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol*. 2004. Vol. 203, No. 2. P. 631–637. DOI: 10.1002/path.1570
15. Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А., Васильев В.С. Курительное поведение в период пандемии COVID-19 // Медицинский альянс. 2021. Т. 9, № 3. С. 89–95. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-89-95
16. Cai G., Bosse Y., Xiao F., et al. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2 // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 201, No. 12. P. 1557–1559. DOI: 10.1164/rccm.202003-0693LE
17. Liu W., Tao Z.-W., Lei W., et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease // *Chin Med J*. 2020. Vol. 133, No. 9. P. 1032–1038. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775
18. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Курение табака и COVID-19: старый враг в новом обличии. Обзор текущей научной литературы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 3. С. 331–338. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2604
19. Kashyap V.K., Dhasmana A., Massey A., et al. Smoking and COVID-19: Adding Fuel to the Flame // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, No. 18. ID 6581. DOI: 10.3390/ijms21186581
20. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K.J., et al. Factors Associated with COVID-19-Related Hospital Death in the Linked Electronic Health Records of 17 Million Adult NHS Patients // *OpenSAFELY*. 2020. Vol. 584. P. 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
21. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. ID e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
22. Farsalinos K., Barbouni A., Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? // *Intern Emerg Med*. 2020. Vol. 15, No. 5. P. 845–852. DOI: 10.1007/s11739-020-02355-7
23. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // Медицинский совет. 2020. № 21. С. 96–102. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
24. Cloëz-Tayarani I., Changeux J. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective // *J Leukoc Biol*. 2007. Vol. 81, No. 3. P. 599–606. DOI: 10.1189/jlb.0906544
25. Cui W.-Y., Li M.D. Nicotinic modulation of innate immune pathways via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor //

J Neuroimmun Pharmacol. 2010. Vol. 5, No. 4. P. 479–488. DOI: 10.1007/s11481-010-9210-2

26. Sopor M. Effects of cigarette smoke on the immune system // *Nat Rev Immunol*. 2002. Vol. 2, No. 5. P. 372–377. DOI: 10.1038/nri803

27. Колюбаева С.Н., Кондратенко А.А., Алхаже К., и др. Исследование полиморфизма генов HLA-DRB1 И IL28 у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с различной степенью тяжести // *Гены и Клетки*. 2021. Т. 16, № 3. С. 86–90. DOI: 10.23868/202110012

28. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., Ивченко И.В. Опыт военной медицины в борьбе с новой коронавирусной инфек-

цией // *Вестник Российской академии наук*. 2022. Т. 92, № 7. С. 699–706. DOI 10.31857/S086958732207009X

29. Wang J., Luo Q., Chen R., et al. Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2 // *Preprints*. 2020. ID 2020030078. DOI: 10.20944/preprints202003.0078.v1

30. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Ченур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051

31. Zhang W., Li H., Zhou M., et al. Nicotine in Inflammatory Diseases: Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Effects // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P.826–889. DOI: 10.3389/fimmu.2022.826889

REFERENCES

1. Zyl-Smit RN, Richards G, Leone FT. Tobacco smoking and COVID-19 infection. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30239-3

2. Mustafaev ShM. Analiz riska zdorov'yu pri upotreblenii kal'yanov, ehlektronnykh kuritel'nykh izdelii, sistem dlya nagrevaniya tabaka, kuritel'nykh smesei i tabachnoi/bestabachnoi (nikotinosoderzhashchei) produktsii. Proceeding of the X All-Russian science and practice conference with international participation: «Analiz riska zdorov'yu-2020 sovmestno s mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu Rise-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya». 13–15 May 2020. Permian. P. 667–676. (In Russ.).

3. Evropeiskoe regional'noe byuro VOZ. *Doklad o tendentsiyakh v oblasti upotrebleniya tabaka v Evrope 2019 g.* Copenhagen: Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya, 2019. 68 c. (In Russ.).

4. Polverino F. Cigarette Smoking and COVID-19: A Complex Interaction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):471–472. DOI: 10.1164/rccm.202005-1646LE

5. Panasyuk Ehl, Agurbash AN. Sravnitel'naya otsenka tyazhesti zabolevaniya COVID-19 u kuryashchikh patsientov. Proceeding of the international science and practice conference: «*Meditsina i zdavookhranenie v sovremennom obshchestve*». 15 Aug 2020; Penza. Penza: Nauka i prosveshchenie, 2020. P. 9–11. (In Russ.).

6. Ivanov MA, Agurbash AN, Panasyuk Ehl. Kurenie kak faktor riska bolee tyazhelogo techeniya COVID-19. Proceeding of the All-Russian science and practice conference with international participation: «*Profilakticheskaya meditsina -2020*». 18–19 Nov 2020; Saint Petersburg. Saint Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 2020. P. 158–163. (In Russ.).

7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

8. Lawrence H, Hunter A, Murray R, et al. Cigarette smoking and the occurrence of influenza—Systematic review. *J Infect*. 2019;79(5):401–406. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.08.014

9. Leung JM, Sin DD. Smoking, ACE-2 and COVID-19: ongoing controversies. *Eur Respir J*. 2020;56(1):19–26. DOI: 10.1183/13993003.01759-2020

10. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, et al. Smoking and COVID-19: What we know so far. *Respir Med*. 2021;176:121–128. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106237

11. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients:

implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):56–62. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020

12. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1915–1921. DOI: 10.1002/jmv.25889

13. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Bucenko SA. Results of the work of the Military medical academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma83094

14. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570

15. Yablonskiy PK, Sukhovskaya OA, Smirnova MA, Vasil'yev VS. Change in smoking behaviour during COVID-19 pandemic. *Medical Alliance*. 2021;9(3):89–95. (In Russ.). DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-89-95

16. Cai G, Bosse Y, Xiao F, et al. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1557–1559. DOI: 10.1164/rccm.202003-0693LE

17. Liu W, Tao Z-W, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J*. 2020;133(9):1032–1038. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775

18. Gambaryan MG, Drapkina OM. Tobacco smoking and COVID-19: an old enemy in a new guise. Review of current publications. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2604. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2604

19. Kashyap VK, Dhasmana A, Massey A, et al. Smoking and COVID-19: Adding Fuel to the Flame. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6581. DOI: 10.3390/ijms21186581

20. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran KJ, et al. Factors Associated with COVID-19-Related Hospital Death in the Linked Electronic Health Records of 17 Million Adult NHS Patients. *OpenSAFELY*. 2020;584:430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4

21. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

22. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients

in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med.* 2020;15(5):845–852. DOI: 10.1007/s11739-020-02355-7

23. Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Medical Council.* 2020;(21):96–102. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102

24. Cloëz-Tayarani I, Changeux J. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. *J Leukoc Biol.* 2007;81(3):599–606. DOI: 10.1189/jlb.0906544

25. Cui W-Y, Li MD. Nicotinic modulation of innate immune pathways via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *J Neuroimmun Pharmacol.* 2010;5(4):479–488. DOI: 10.1007/s11481-010-9210-2

26. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(5):372–377. DOI: 10.1038/nri803

27. Kolyubaeva SN, Kondratenko AA, Alkhazhe K, et al. Investigation of HLA-DRB1 and IL28 gene polymorphism in patients with varying

severity of COVID-19 infection. *Genes and cells.* 2021;16(3):86–90. (In Russ.). DOI: 10.23868/202110012

28. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, Ivchenko IV. Opyt voennoi meditsiny v bor'be s novoi koronavirusnoi infektsiei. *Vestnik Rossijskoj Akademii Nauk.* 2022;92(7):699–706. (In Russ.). DOI 10.31857/S086958732207009X

29. Wang J, Luo Q, Chen R, et al. Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2. *Preprints.* 2020:2020030078. DOI: 10.20944/preprints202003.0078.v1

30. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051

31. Zhang W, Li H, Zhou M, et al. Nicotine in Inflammatory Diseases: Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Effects. *Front Immunol.* 2022;13:826–889. DOI: 10.3389/fimmu.2022.826889

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Анатольевич Михайлов**, адъюнкт;
e-mail: auri8@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5656-2764;
eLibrary SPIN: 3957-6107

Руслан Тейханович Велибеков, курсант;
e-mail: mr.ruslan.velibecov@gmail.com; eLibrary SPIN: 5406-2909

Руслан Игоревич Литвиненко, кандидат медицинских наук;
e-mail: litvius@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8435-9958;
eLibrary SPIN: 8981-4000

Федор Михайлович Ивашиненко, курсант;
e-mail: fedoremissaria@gmail.com; eLibrary SPIN: 5894-3296

AUTHORS INFO

Alexey A. Mikhailov, adjunct; e-mail: auri8@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-5656-2764; eLibrary SPIN: 3957-6107

Ruslan T. Velibekov, cadet;
e-mail: mr.ruslan.velibecov@gmail.com; eLibrary SPIN: 5406-2909

Ruslan I. Litvinenko, candidate of medical sciences;
e-mail: litvius@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8435-9958;
eLibrary SPIN: 8981-4000

Fyodor M. Ivashinenko, cadet;
e-mail: fedoremissaria@gmail.com; eLibrary SPIN: 5894-3296

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108959>

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВОЕННОГО КОМИССАРИАТА ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ ГРАЖДАН, ПОДЛЕЖАЩИХ ПРИЗЫВУ НА ВОЕННУЮ СЛУЖБУ

Н.В. Мячин¹, Ю.Г. Игнатов¹, В.С. Черкашин², А.С. Кораев², О.В. Гаспарян³,
Д.Н. Гудков¹, А.А. Агапитов¹, А.Я. Фисун¹

¹ Филиал Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Москва, Россия

² Главный центр военно-врачебной экспертизы, Москва, Россия

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Перед очередным призывом граждан на военную службу с целью изучения состояния здоровья граждан, подлежащих призыву на военную службу, военный комиссариат запрашивает сведения, характеризующие состояние их здоровья. Межведомственный запрос о предоставлении данных сведений в медицинские организации и учреждения медико-социальной экспертизы, учитывая тенденции развития системы государственного управления, перспективно оформлять в форме электронного документа с использованием единой системы межведомственного электронного взаимодействия. Оптимизация межведомственного взаимодействия путем создания механизма электронного взаимодействия позволит военным комиссариатам оперативно, в режиме реального времени, обмениваться сведениями, характеризующими состояние здоровья граждан, подлежащих призыву на военную службу, с медицинскими организациями государственной и муниципальной системы здравоохранения, федеральных государственных учреждений медико-социальной экспертизы. Прямое подключение военного комиссариата к государственной информационной системе в сфере здравоохранения субъекта Российской Федерации посредством криптографической защиты информации будет способствовать повышению качества и сокращению сроков проведения медицинского освидетельствования граждан, подлежащих призыву на военную службу, повышению эффективности оказания гражданам медицинских услуг в медицинских организациях. В период нестабильной эпидемиологической обстановки, обусловленной пандемией новой коронавирусной инфекции, система государственного управления была успешно переориентирована на предоставление государственных и муниципальных услуг в дистанционном формате. Оптимизация межведомственного электронного взаимодействия позволит военным комиссариатам предпринять дополнительные превентивные меры по профилактике заражения и недопущению распространения новой коронавирусной инфекции при проведении призывной кампании. Современные цифровые технологии и решения способны обеспечить качественный скачок в организации призыва граждан на военную службу, который возможно реализовать без существенных финансовых затрат в краткосрочной перспективе. Однако назревает необходимость подключения к решению данной комплексной проблемы должного количества участников органов военного управления и других органов государственной власти.

Ключевые слова: военно-врачебная экспертиза; медико-социальная экспертиза; медицинское освидетельствование; военный комиссариат; медицинская информация; межведомственное электронное взаимодействие; государственная информационная система.

Как цитировать:

Мячин Н.В., Игнатов Ю.Г., Черкашин В.С., Кораев А.С., Гаспарян О.В., Гудков Д.Н., Агапитов А.А., Фисун А.Я. Оптимизация межведомственного электронного взаимодействия военного комиссариата при организации и проведении медицинского освидетельствования граждан, подлежащих призыву на военную службу // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 489–496. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108959>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108959>

OPTIMIZATION OF INTERDEPARTMENTAL ELECTRONIC INTERACTION OF THE MILITARY COMMISSARIAT IN THE ORGANIZATION AND CONDUCT OF MEDICAL EXAMINATION OF CITIZENS SUBJECT TO CONSCRIPTION

N.V. Myachin¹, Yu.G. Ignatov¹, V.S. Cherkashin², A.S. Koraev², O.V. Gasparyan³,
D.N. Gudkov¹, A.A. Agapitov¹, A.Ya. Fisun¹

¹ Philial of the Military Medical Academy of S.M. Kirov, Moscow, Russia

² Main Center of Military Medical Examination, Moscow, Russia

³ Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The military commissariat requests information characterizing their state of health in order to study the state of health of citizens subject to conscription before the next conscription of citizens for military service. An interdepartmental request for this information's provision to medical organizations and institutions of medical and social expertise is encouraging to be issued in the form of an electronic document using a unified system of interdepartmental electronic interaction, taking into account the trends in the development of the public administration system. Interdepartmental interaction optimization through creation of an electronic interaction mechanism will allow military commissariats to promptly exchange information in real-time characterizing the citizens' state of health subject to conscription for military service with medical organizations of the state and municipal health care system, and federal state institutions of medical and social expertise. The direct connection of the military commissariat to the state information system in the field of healthcare of the subject of the Russian Federation by means of cryptographic protection of information will contribute to improving the quality as well as decreasing the medical examination time of citizens subject to conscription, thus improving the efficiency of providing medical services to citizens in medical organizations. The public administration system was successfully reoriented to provide state and municipal services in a remote format during the unstable epidemiological situation caused by the pandemic of a new coronavirus infection. Optimization of interdepartmental electronic interaction will allow military commissariats to take additional preventive measures to avoid infection and avert the spread of a new coronavirus infection during the recruitment campaign. Modern digital technologies and solutions are able to provide a qualitative leap in the organization of conscription of citizens for military service, which can be implemented without significant financial costs in the short term. However, there is a growing need to involve a proper number of participants of the military command and other state authorities in solving this complex problem.

Keywords: military medical examination; medical and social examination; medical examination; military commissariat; medical information; interdepartmental electronic interaction; state information system.

To cite this article:

Myachin NV, Ignatov YuG, Cherkashin VS, Koraev AS, Gasparyan OV, Gudkov DN, Agapitov AA, Fisun AY. Optimization of interdepartmental electronic interaction of the military commissariat in the organization and conduct of medical examination of citizens subject to conscription. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):489–496. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108959>

ВВЕДЕНИЕ

Воинская обязанность граждан Российской Федерации (РФ)¹ включает воинский учет, призыв и прохождение военной службы по призыву, а также пребывание в запасе². Граждане РФ проходят военную службу по призыву в Вооруженных силах Российской Федерации (ВС РФ), войсках национальной гвардии РФ, спасательных воинских формированиях Министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, других органах и организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, в которых федеральными законами предусмотрена военная служба (силовые структуры)³.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Организация первоначальной постановки граждан на воинский учет (ППВУ), призыва на военную службу граждан, не пребывающих в запасе, и воинского учета граждан, пребывающих в запасе, возложена на военные комиссариаты (ВК)⁴. Данные мероприятия предусматривают организацию и проведение медицинского освидетельствования⁵ (рис. 1) [1–3].

На подготовительном этапе при ППВУ и призыве граждан на военную службу ВК муниципального образования запрашивают сведения, характеризующие состояние здоровья

граждан⁶ (медицинская документация) из медицинских организаций и федеральных государственных учреждений медико-социальной экспертизы (МСЭ)⁷. Запрашиваются сведения о гражданах, состоящих на учете по поводу психических расстройств, наркомании, алкоголизма, токсикомании, злоупотребления наркотическими средствами и другими токсическими веществами, инфицирования вирусом иммунодефицита человека, а также о гражданах, состоящих на диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний⁸.

С учетом полученной медицинской документации, на основном этапе, с целью определения категории годности к военной службе, гражданам, подлежащим призыву на военную службу (далее — граждане) в ВК муниципального образования проводят очное медицинское освидетельствование. Вместе с тем законодательством РФ предусмотрено проведение заочного (по медицинским документам) медицинского освидетельствования граждан, признанных ребенком-инвалидом, инвалидом 1 группы или имеющих иную группу инвалидности. По результатам медицинского освидетельствования врачом, руководящим работой по медицинскому освидетельствованию граждан, дается заключение о годности к военной службе⁹ [1, 2, 4].

На заключительном этапе ППВУ в ВК муниципального образования формируется личное дело призывника, список граждан, направленных на медицинское обследование в медицинские организации¹⁰ государственной и муниципальной системы здравоохранения.

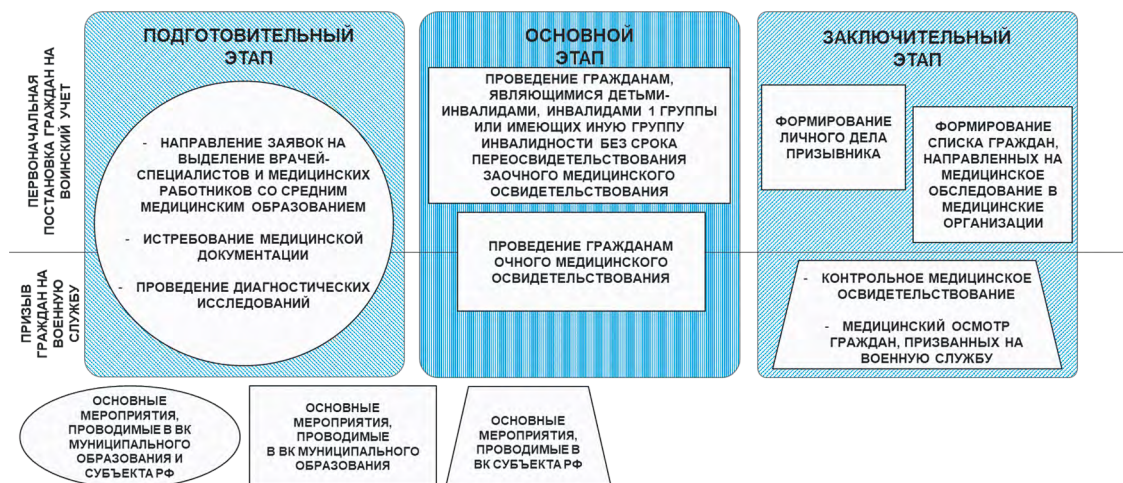


Рис. 1. Схема основных мероприятий военно-врачебной экспертизы, проводимых в военных комиссариатах
Fig. 1. Diagram of the main activities of military medical examination conducted in the military commissariats

¹ Статья 59 Конституции РФ.

² Статья 1 Федерального закона 1998 г. № 53-ФЗ «О воинской обязанности и военной службе».

³ Пункт 1 Положения о военно-врачебной экспертизе, утвержденного постановлением Правительства РФ 2013 г. № 565.

⁴ Указ Президента РФ 2012 г. № 1609 «Об утверждении Положения о военных комиссариатах».

⁵ Статья 5 Федерального закона 1998 г. № 53-ФЗ «О воинской обязанности и военной службе».

⁶ Пункт 10 Положения о военно-врачебной экспертизе, утвержденного постановлением Правительства РФ 2013 г. № 565.

⁷ Пункт 13¹ Положения о военно-врачебной экспертизе, утвержденного постановлением Правительства РФ 2013 г. № 565.

⁸ Пункт 10 Положения о военно-врачебной экспертизе, утвержденного постановлением Правительства РФ 2013 г. № 565.

⁹ Пункт 18 Положения о военно-врачебной экспертизе, утвержденного постановлением Правительства РФ 2013 г. № 565.

¹⁰ Пункт 4 статьи 5.1 Федерального закона 1998 г. № 53-ФЗ «О воинской обязанности и военной службе».

На сборном пункте субъекта РФ граждане, призванные на военную службу, проходят медицинский осмотр перед отправкой в воинские части, а лица, получившие отсрочку или освобождение от призыва на военную службу по состоянию здоровья, освобождение от исполнения воинской обязанности в связи с признанием их не годными к военной службе по состоянию здоровья, и граждане, заявившие о несогласии с заключением об их годности к военной службе по результатам медицинского освидетельствования, проходят контрольное медицинское освидетельствование¹¹ [3–7].

Порядок проведения медицинского освидетельствования граждан определен Положением о военно-врачебной экспертизе (ВВЭ), утвержденным постановлением Правительства РФ 2013 г. № 565. Положением о ВВЭ предусмотрено, что медицинскую документацию, которая может быть представлена по запросу ВК без согласия гражданина или его законного представителя¹², ВК может получить в форме электронного документа с использованием единой системы межведомственного электронного взаимодействия (СМЭВ)¹³. Вместе с тем ВК не обладают техническими средствами, способными обеспечить сбор и хранение медицинской документации в форме электронных документов, а также, учитывая, что данные сведения являются врачебной тайной¹⁴, их сохранность.

В настоящее время в РФ проводятся масштабные процессы цифровой трансформации. Так, в соответствии с Указом Президента РФ 2020 г. № 474 «О национальных целях развития РФ на период до 2030 г.» необходимо осуществить прорывное развитие РФ, в частности путем достижения «цифровой зрелости» здравоохранения и государственного управления. Выступая на международной онлайн-конференции Artificial Intelligence Journey в конце 2020 г., глава государства акцентировал внимание на приоритете освоения цифровых технологий в системе государственного управления¹⁵.

Выполнение мероприятий по обеспечению исполнения гражданами воинской обязанности — не что иное, как вариант государственного управления. Реализуется путем межведомственного взаимодействия органов государственной власти, таких как органы внутренних дел,

органы записи актов гражданского состояния, органы дознания и предварительного следствия, федеральные суды и т. п.¹⁶ Непосредственно глава субъекта РФ является председателем призывной комиссии субъекта РФ. Члены призывной комиссии: военный комиссар, врачи-специалисты, представитель министерства внутренних дел субъекта РФ, представитель органа исполнительной власти субъекта РФ, осуществляющего государственное управление в сфере образования, представитель службы занятости и иные представители органов и организаций субъекта РФ по решению председателя призывной комиссии [8].

О необходимости модернизации деятельности ВК заявил глава ведомства генерал армии С.К. Шойгу при проведении селекторного совещания о развитии ВК: «Основные усилия необходимо сосредоточить на внедрении в повседневную деятельность военкоматов современных цифровых технологий. Работа в данном направлении призвана повысить качество выполняемых задач, стоящих перед учреждениями»¹⁷.

Базовые принципы межведомственного взаимодействия Министерства обороны (МО) РФ и Министерства здравоохранения (МЗ) РФ при призыве граждан на военную службу были заложены в совместный нормативный акт 2001 г. о медицинском обеспечении подготовки граждан к военной службе¹⁸ (совместный приказ). В 2021 г. ключевые положения данного документа были имплементированы¹⁹ в Положении о ВВЭ.

В результате выполнения мероприятий подготовительного этапа в ВК муниципального образования готовятся и отправляются запросы на каждого гражданина в медицинские организации и учреждения МСЭ о предоставлении медицинской документации, характеризующей его состояние здоровья, первый раз в рамках мероприятий ППВУ, второй — при призыве граждан на военную службу. Одним ВК муниципального образования г. Москвы в призывную кампанию направляется более 1100 запросов при помощи почтовой связи (либо нарочно). В масштабе страны 1382 ВК муниципальных образований в течение одного призыва граждан на военную службу направляют более 760 тыс. запросов. При данном способе коммуникации задействовано около 14 человек (исполнитель, руководитель, делопроизводитель, почтальон

¹¹ Пункт 13² Положения о военно-врачебной экспертизе, утвержденного постановлением Правительства РФ 2013 г. № 565.

¹² Пункт 6 части 4 статьи 13 Федерального закона 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

¹³ Пункт 13² Положения о военно-врачебной экспертизе, утвержденного постановлением Правительства РФ 2013 г. № 565.

¹⁴ Статья 13 Федерального закона 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

¹⁵ Искусственный интеллект — главная технология XXI века // Конференции по искусственному интеллекту «Artificial Intelligence Journey»; Декабрь 3–5, 2020; Москва. Режим доступа: <https://ai-journey.ru/2020>. Дата обращения 24.08.2022 г.

¹⁶ Статья 4 Федерального закона 1998 г. № 53-ФЗ «О воинской обязанности и военной службе».

¹⁷ Селекторное совещание Министра обороны Российской Федерации с главами регионов, командующие войсками военных округов и Северным флотом о совершенствовании и развитии деятельности военных комиссариатов [дата обращения: 24.08.2022]. Доступ по ссылке: <https://structure.mil.ru/structure/okruga/west/news/more.htm?id=12378420@egNews>

¹⁸ Приказ Министра обороны РФ и Министерства здравоохранения РФ 2001 г. № 240/168 «Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан РФ к военной службе».

¹⁹ Постановление Правительства РФ 2021 г. № 2457 «О внесении изменений в Положение о военно-врачебной экспертизе»



Рис. 2. Запрос сведений, характеризующих состояние здоровья граждан
Fig. 2. Request for information describing the state of health of citizens

и т. д.), и ожидание ответа на запрос может составлять более 1 месяца.

Имеющийся способ коммуникации ВК с медицинскими организациями и учреждениями МСЭ почтовой связью имеет, по мнению А.В. Дацко и др. [9], существенные недостатки: утрата медицинской документации, межсубъектовое перемещение граждан, утаивание с большой вероятности в корыстных целях объективной информации о своем состоянии здоровья. Несовершенство системы межведомственного взаимодействия приводит к совершению ошибок врачами-специалистами, которые проводят медицинское освидетельствование граждан, факторами которых являются: неполное медицинское обследование граждан, противоречивые записи в медицинской документации, отсутствие сотрудничества с медицинской организацией, оказывающей первичную медико-санитарную помощь гражданам, слабые специфические компетенции врачей-специалистов в области военно-врачебной экспертизы и т. д. [4, 5, 10–12]. Многофакторность данной проблемы, как показало исследование П.В. Пинчука и др. [5], создает предпосылки к необоснованному заключению о годности к военной службе (53% исследуемых заключений).

С 2001 г. и до недавнего времени направление запроса о предоставлении медицинской документации, получение ВК медицинских карт амбулаторного больного, выписки из медицинских карт стационарного больного, рентгенограммы, протоколы исследований и иной медицинской документации в соответствии с требованиями совместного приказа и возвращение этой медицинской документации обратно посредством почтовых отправок²⁰ было актуально (рис. 2) [9].

Но к 2022 г. технологический прогресс совершил колоссальный рывок вперед, и на сегодняшний день благодаря национальному проекту «Здравоохранение»²¹ го-



Рис. 3. «Единый цифровой контур в здравоохранении»
Fig. 3. “Single digital circuit in healthcare”

сударственная система здравоохранения обладает таким уникальным ресурсом, как «Единый цифровой контур в здравоохранении» (рис. 3). Его основу составляет Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения²² (ЕГИСЗ), к которой подключены государственные информационные системы в сфере здравоохранения субъектов РФ (РГИСЗ). РГИСЗ в свою очередь является агрегатором медицинских информационных систем медицинских организаций субъекта РФ (МИС)²³ [13].

На основании Федерального закона 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» медицинская документация²⁴ в форме электронного документа, удовлетворяющая требованиям²⁵ Положения о ВВЭ,

²⁰ Постановление Правительства РФ 2021 г. № 2457 «О внесении изменений в Положение о военно-врачебной экспертизе».

²¹ Паспорт национального проекта «Здравоохранение» утвержден решением президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам 2018 г.

²² Постановление Правительства РФ 2022 г. № 140 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения».

²³ Приказ Министерства здравоохранения РФ 2018 г. № 911н «Об утверждении Требований к государственным информационным системам в сфере здравоохранения субъектов РФ, медицинским информационным системам медицинских организаций и информационным системам фармацевтических организаций».

²⁴ Статья 94 Федерального закона 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

²⁵ Пункт 10 Положения о военно-врачебной экспертизе, утвержденного постановлением Правительства РФ 2013 г. № 565.



Рис. 4. Автоматизированное рабочее место военного комиссариата
Fig. 4. Automated workplace of the military commissariat

необходимая ВК для качественного проведения медицинского освидетельствования граждан, содержится в интегрированной электронной медицинской карте РГИСЗ (ИЗМК) [14].

В концепции цифровой трансформации была создана СМЭВ, которая подразумевает под собой механизмы информационного обмена между федеральными органами исполнительной власти, для предоставления государственных и муниципальных услуг и исполнении государственных и муниципальных функций в электронной форме²⁶.

Автоматизированная система «Паспорт» [9, 15] и т. п. информационные системы, имеющиеся в техническом арсенале ВК, являются внутриведомственными платформами и на сегодняшний день выполняют другие функциональные задачи по обеспечению призыва граждан на военную службу и, к сожалению, не способны обеспечить информационный обмен в интересах ВВЗ с медицинскими организациями, учреждениями МСЗ. Вместе с тем ВК не обладает медицинской информационной системой либо подсистемой/модулем иной информационной системы, способной хранить массивы медицинской информации. Учитывая вышеизложенное, полагается целесообразной оптимизация межведомственного электронного взаимодействия путем предоставления ВК доступа к ИЗМК граждан без разработки специализированной информационной системы ВК.

Защиту персональных данных граждан²⁷ и сведений, составляющих врачебную тайну [12], в соответствии с федеральным законодательством предлагается осуществлять через прямое подключение ВК к РГИСЗ посредством криптографической защиты информации (СКЗИ).

Доступ к ИЗМК граждан планируется предоставить на автоматизированном рабочем месте (АРМ) ВК штатному медицинскому сотруднику ВК, категория — врач/фельдшер, который обеспечит неразглашение сведений, составляющих врачебную тайну (рис. 4).

Данное решение не потребует использования существенных ресурсов на создание дополнительной

информационной системы в ВК и возможно к реализации в краткосрочный период посредством заключения межведомственного соглашения об информационном взаимодействии и технологического оснащения ВК СКЗИ.

Автоматизация деятельности призывной комиссии ВК как реализация данного решения будет способствовать повышению качества и сокращению сроков проведения медицинского освидетельствования граждан. В 2021 г. при призыве граждан на военную службу освидетельствовано более 1,07 млн человек. Более чем у 648,7 тыс. (60,6%) человек выявлены те или иные заболевания, при этом у более 44,5 тыс. (6,9%) человек заболевания, препятствующие призыву на военную службу, выявлены впервые. Получение ВК объективной медицинской информации в форме электронного документа из РГИСЗ²⁸ исключает из цепи передачи медицинской информации посредников и будет служить поддержкой принятия врачебно-экспертного решения при вынесении заключений о категории годности к военной службе при ППВУ и призыве граждан на военную службу.

Предполагается также, что формирование двусторонней обратной связи при межведомственном электронном взаимодействии будет способствовать повышению эффективности оказания гражданам медицинских услуг²⁹. Так, в 2021 г. на медицинское обследование в медицинские организации для уточнения диагноза направлено более 96,5 тыс. (9%) человек от общего числа освидетельствованных. Предоставление ВК права вносить сведения о направлении граждан на медицинское обследование в ИЗМК позволит в проактивном режиме информировать участкового врача о необходимости медицинского обследования этих граждан, прикрепленных на медицинское обеспечение по территориальному принципу, при помощи информационного обмена МИС с РГИСЗ.

Получение медицинской информации об оказанной первичной медико-санитарной помощи гражданам, которые были направлены на медицинское обследование в медицинские организации посредством обратной связи через РГИСЗ, позволит ВК прогнозировать качественный состав призывных ресурсов на основании объективных

²⁶ Пункт 3 Положения о единой системе межведомственного электронного взаимодействия, утвержденное постановлением Правительства РФ 2010 г. № 697 «О единой системе межведомственного электронного взаимодействия».

²⁷ Приказ Министра обороны РФ 2019 г. № 707 «О персональных данных в Вооруженных силах РФ».

²⁸ Статья 94 Федерального закона 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

²⁹ Постановление Правительства РФ 2012 г. № 608 «Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения РФ».

данных (в режиме реального времени) о состоянии здоровья граждан при призыве их на военную службу.

В период нестабильной эпидемиологической обстановки, обусловленной пандемией COVID-19, система государственного управления была успешно переориентирована на предоставление государственных и муниципальных услуг в дистанционном формате. Оптимизация межведомственного электронного взаимодействия позволит ВК предпринять дополнительные превентивные меры по профилактике заражения и недопущению распространения новой коронавирусной инфекции при проведении призывной кампании.

Получение полной объективной информации о состоянии здоровья, анамнестических данных о динамике развития патологических состояний, заболеваний граждан до призыва будет способствовать улучшению барьерной функции ВК по недопущению призыва на военную службу граждан с заболеваниями, ограничивающими их годность

к военной службе, а также более рациональному распределению военнослужащих по видам, родам войск (сил) по состоянию здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные цифровые технологии и решения способны обеспечить качественный скачок в организации призыва граждан на военную службу, который возможно реализовать без существенных финансовых затрат в краткосрочной перспективе. Однако назревает необходимость подключения к решению данной комплексной проблемы должного количества участников органов военного управления и других органов государственной власти. Учитывая темпы информационно-технологического развития современного мира, мы не сможем оставаться изолированными от цифровой трансформации процессов государственного управления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаменко А.М., Ермиличев Б.С., Кабалин А.П., и др. Основы военно-врачебной экспертизы: пособие для врачей. Москва: Прогрессивные биомедицинские технологии, 2001. 261 с.
2. Кабалин А.П., Чаплик А.Л., Корякин С.В., и др. Военно-врачебная экспертиза. В 3 ч. Ч. 2. Организационно-методологические и клинические аспекты военно-врачебной экспертизы при отдельных заболеваниях. Москва: ИИУ МГОУ, 2018. 276 с.
3. Сидельников С.А., Коршевер Н.Г., Михневич А.В. Деятельность военных комиссариатов и охрана здоровья населения // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 7. С. 47–48. DOI: 10.17816/rmmj73448
4. Храпылина Л.П., Корякин С.В., Кабалин А.П., Дацко А.В. О профессиональном стандарте специалиста по военно-врачебной экспертизе // Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 340, № 11. С. 17–25. DOI: 10.17816/rmmj81663
5. Пинчук П.В., Бурмистрова Н.В., Чаплик А.Л., Дацко А.В. Дефекты врачебно-экспертных заключений о категории годности граждан, подлежащих призыву на военную службу // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 10. С. 14–18. DOI: 10.17816/rmmj73411
6. Дацко А.В., Черкашин В.С., Токарев В.Д., и др. Пути совершенствования военно-врачебной экспертизы граждан, подлежащих призыву на военную службу // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 3. С. 12–19. DOI: 10.17816/rmmj82553
7. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Чаплик А.Л., и др. Военно-врачебная экспертиза в развитии нормативной правовой базы // Заместитель главного врача. 2015. № 8. С. 54–63.
8. Андроненков И.А., Герасимов А.А., Махсон И.П., Тарасов А.А. Пути совершенствования системы медицинского обеспечения подготовки юношей к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 7. С. 11–15. DOI: 10.17816/RMMJ73400
9. Дацко А.В., Черкашин В.С., Санакоева Э.Г., и др. Формирование новых способов межведомственного взаимодействия в целях повышения качества медицинского освидетельствования граждан, исполняющих воинскую обязанность // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S4. С. 20–22.
10. Крюков Е.В., Протошак В.В., Паронников М.В., и др. Военно-врачебная экспертиза при мочекаменной болезни в Вооруженных силах (анализ работы за 2015–2019 гг.) // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 3. С. 19–25.
11. Крюков Е.В., Дацко А.В., Потехин Н.П., и др. Хроническая болезнь почек как фактор, влияющий на определение категории годности к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 3. С. 31–37. DOI: 10.17816/RMMJ82560
12. Серрато П., Халамка Дж. Цифровая трансформация здравоохранения: переход от традиционной к виртуальной медицинской помощи / под ред. Г.Э. Улумбековой, А.В. Гусева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 192 с. DOI: 10.33029/9704-7007-7-drh-2022-1-192
13. Гомалеев А.О. Создание механизмов взаимодействия медицинских организаций на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) // Экономика и бизнес: теория и практика. 2019. № 6-1. С. 79–84. DOI: 10.24411/2411-0450-2019-10824
14. Дацко А.В., Потехин Н.П., Бровкин С.Г., и др. Перспективы совершенствования экспертных подходов к определению годности к военной службе с учетом положений Международной классификации болезней одиннадцатого пересмотра // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 7. С. 56–58. DOI: 10.17816/rmmj82394
15. Гаспарян О.В., Гузев Р.Н., Леонидов А.Б., и др. Перспективы интеграции деятельности медицинской службы вооруженных сил российской федерации с единым цифровым контуром в здравоохранении // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 38, № 4. С. 137–140. DOI: 10.17816/rmmar26041

REFERENCES

1. Adamenko AM, Ermilichev BS, Kabalin AP, et al. *Osnovy voenno-vrachebnoi ehkspertizy: posobie dlya vrachei*. Moscow: Progressivnyye biomeditsinskie tekhnologii, 2001. 261 p. (In Russ.).
2. Kabalin AP, Chaplyuk AL, Koryakin SV, et al. *Voenno-vrachebnaya ehkspertiza. V 3 ch. Ch. 2. Organizatsionno-metodologicheskie i klinicheskie aspekty voenno-vrachebnoi ehkspertizy pri otdel'nykh zabolevaniyakh*. Moscow: IIU MGOU, 2018. 276 p. (In Russ.).
3. Sidelnikov SA, Korshever NG, Mikhnevich AV, et al. Activities of military commissariats and protection of public health. *Russian Military Medical Journal*. 2017;338(7):47–48. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmj73448
4. Khraplyina LP, Koryakin SV, Kabalin AP, Datsko AV. About the professional standard of a specialist in military medical examination. *Russian Military Medical Journal*. 2019;340(11):17–25. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmj81663
5. Pinchuk PV, Burmistrova NV, Chaplyuk AL, Datsko AV. On disadvantages of medical and expert opinions on the category of eligibility of citizens subject to conscription for military service. *Russian Military Medical Journal*. 2017;338(10):14–18. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmj73411
6. Datsko AV, Cherkashin VS, Tokarev VD, et al. Ways to improve military medical expertise of the citizens subject to conscription. *Russian Military Medical Journal*. 2021;342(3):12–19. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmj82553
7. Kryukov EV, Potekhin NP, Chaplyuk AL, et al. *Voenno-vrachebnaya ehkspertiza v razvitiy normativnoi pravovoi bazy. Zamestitel' glavnogo vracha*. 2015;(8):54–63. (In Russ.).
8. Andronenkov IA, Gerasimov AA, Makhson IP, Tarasov AA. Ways to improve the system of medical support for preparation of young men for military service. *Russian Military Medical Journal*. 2017;338(7):11–15. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ73400
9. Daczko AV, Cherkashin VS, Sanakoeva EG, et al. Formation of new ways of interdepartmental interaction in order to improve the quality of medical examination of citizens performing military duty. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S4):20–22. (In Russ.).
10. Kryukov EV, Protoshchak VV, Paronnikov MV, et al. Military medical examination for urolithiasis in the Armed Forces (analysis of work published in 2015–2019). *Russian Military Medical Journal*. 2021;342(3):19–25. (In Russ.).
11. Kryukov EV, Datsko AV, Potekhin NP, et al. Chronic kidney disease affecting the determination of the category of fitness for military service. *Russian Military Medical Journal*. 2021;342(3):31–37. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ82560
12. Serrato P, Khamka Dzh. *Tsifrovaya transformatsiya zdrazookhraneniya: perekhod ot traditsionnoi k virtual'noi meditsinskoi pomoshchi*. Ulumbekova GEh, Gusev AV, editors. Moscow: GEHOTAR-Media, 2022. 192 p. DOI: 10.33029/9704-7007-7-drh-2022-1-192
13. Gomaleev AO. Creation of mechanisms for the interaction of medical organizations based on a single state information system in the sphere of health care (EGISZ). *Economy and business: theory and practice*. 2019;(6-1):79–84. (In Russ.). DOI: 10.24411/2411-0450-2019-10824
14. Datsko AV, Potekhin NP, Brovkin SG, et al. Prospects for improving expert approaches to determining suitability for military service, considering the provisions of the International Classification of Diseases of the eleventh revision. *Russian Military Medical Journal*. 2020;341(7):56–58. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmj82394
15. Gasparyan OV, Guzev RN, Leonidov AB, et al. Prospects integration of activity medical service of armed forces of the Russian federation with a uniform digital contour in health care. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(4):137–140. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmar26041

ОБ АВТОРАХ

***Николай Викторович Мячин**, ординатор;
e-mail: sim.n.s@yandex.ru; eLibrary SPIN: 7746-7374

Юрий Георгиевич Игнатов, старший преподаватель;
e-mail: ignatovur@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6290-6892

Виталий Сергеевич Черкашин, начальник отдела;
e-mail: cherkashin78@inbox.ru; Author ID: 1096517

Алан Сосланович Кораев, начальник отделения;
e-mail: alandona@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4958-0695

Олег Вадимович Гаспарян, начальник отдела;
e-mail: oleg13i@bk.ru; eLibrary SPIN: 3378-7470

Дмитрий Николаевич Гудков, ординатор;
e-mail: nms_83@bk.ru

Анатолий Александрович Агапитов, кандидат медицинских наук;
e-mail: agapitjv@vmeda.ru; eLibrary SPIN: 6323-3454

Александр Яковлевич Фисун, доктор медицинских наук, профессор;
e-mail: a_fisun@list.ru; eLibrary SPIN: 9692-8019

AUTHORS INFO

***Nikolai V. Myachin**, resident;
e-mail: sim.n.s@yandex.ru; eLibrary SPIN: 7746-7374

Yury G. Ignatov, senior; e-mail: ignatovur@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 6290-6892

Vitaly S. Cherkashin, head of the department;
e-mail: cherkashin78@inbox.ru; Author ID: 1096517

Alan S. Koraev head of the department;
e-mail: alandona@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4958-0695

Oleg V. Gasparyan, head of the department;
e-mail: oleg13i@bk.ru; eLibrary SPIN: 3378-7470

Dmitry N. Gudkov, resident; e-mail: nms_83@bk.ru

Anatoly A. Agapitov, candidate of medical sciences;
e-mail: agapitjv@vmeda.ru; eLibrary SPIN: 6323-3454

Alexander Ya. Fisun, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: a_fisun@list.ru; eLibrary SPIN: 9692-8019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-001.17

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108128>

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА ПРИРОДНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ FLIP-7 ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ КОЖИ

Е.В. Зиновьев¹, Д.В. Костяков^{1, 2}, А.В. Семиглазов¹, П.К. Крылов¹, В.А. Мануковский¹¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Оценивается эффективность лечения пограничных ожогов кожи с использованием геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами FLIP-7. Обследованы 60 обожженных, госпитализированных в ожоговый центр Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период с 2019 по 2021 г. В ходе работы оценивались общее состояние пациентов, планиметрические показатели, а также результаты микроскопического исследования мазков-отпечатков с раневой поверхности. Установлено, что данное лекарственное средство при лечении пограничных ожогов кожи эффективно уже в первые сутки применения. При этом площадь ожоговой раны при использовании геля FLIP-7 по сравнению с использованием влажно-высыхающих повязок и мазей на водорастворимой основе левомеколь сократилась на 6,25 и 8,6% соответственно. К 7-м суткам лечения на фоне применения геля FLIP-7 отмечается полное восстановление целостности кожного покрова. Продemonstrировано, что аппликация гидрогеля с комплексом природных антимикробных пептидов обладает выраженным антибактериальным эффектом в отношении большинства патогенных микроорганизмов. Так, уже к 4-м суткам от момента начала лечения количество обожженных с инфицированной раной снизилось на 35%. К исходу недели местного лечения гелем FLIP-7 удалось уменьшить анализируемый показатель до 10%, что свидетельствует о практически полной элиминации патогенной микрофлоры из ожоговой раны. Доказано, что условия влажной среды, формируемые гидрогелем, позволяют стимулировать процессы репаративной регенерации. Это подтверждается результатами микроскопического исследования мазков-отпечатков, свидетельствующих о статистически значимом увеличении концентрации фибробластов на раневой поверхности к 4-м суткам наблюдения по сравнению с результатами, полученными до начала лечения гелем FLIP-7. В ходе клинического исследования не зафиксировано ни одного случая побочного эффекта или нежелательного явления. Гель редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами FLIP-7 является эффективным средством местного лечения пограничных ожогов кожи, которое не только обеспечивает оптимальные условия для течения процессов репаративной регенерации, но и активно элиминирует патогенную микрофлору, в том числе полирезистентные штаммы микроорганизмов.

Ключевые слова: ожог кожи; дермальные поражения; влажная среда; патогенная микрофлора; биопленки; природные антимикробные пептиды; репаративная регенерация; полирезистентные штаммы микроорганизмов.

Как цитировать:

Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Семиглазов А.В., Крылов П.К., Мануковский В.А. Клиническая оценка эффективности комплекса природных антимикробных пептидов FLIP-7 при лечении пограничных ожогов кожи // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 497–504. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108128>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108128>

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE GEL OF RARE-CUT ACRYLIC POLYMERS WITH A COMPLEX OF NATURAL ANTIMICROBIAL PEPTIDES FLIP-7 IN THE TREATMENT OF BORDERLINE SKIN BURNS

E.V. Zinoviev¹, D.V. Kostyakov^{1,2}, A.V. Semiglazov¹, P.K. Krylov¹, V.A. Manukovskii¹

¹ Saint Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The effectiveness of the treatment of borderline skin burns using a gel of rare-sewn acrylic polymers with natural antimicrobial peptides FLIP-7 was evaluated. A total of 60 burned patients hospitalized in the Burn Center of Saint Petersburg Scientific Research Institute for First Aid named after I.I. Janelidze were examined during the period from 2019–2021. The following were evaluated: the general condition of patients, planimetric indicators, as well as the results of microscopic examination of smears-prints from the wound surface. This drug was established to be effective in the treatment of borderline skin burns from the first day of use. The burn wound areas upon use of FLIP-7 gel compared to wet-drying dressings and water-soluble ointment levomekol decreased by 6.25% and 8.6%, respectively. A complete restoration of the integrity of the skin was noted by the 7th treatment day, against the background FLIP-7 gel use. A complete restoration of skin integrity was noted by the 7th day of treatment, against the background of FLIP-7 gel use. The application of a hydrogel with a complex of natural antimicrobial peptides was demonstrated to have a pronounced antibacterial effect against most pathogenic microorganisms. Hence, the number of burn wound infection decreased by 35% by the 4th day from the treatment initiation. There was a possibility of reducing the analyzed indicator to 10% by the end of the week of local treatment with FLIP-7 gel, which indicates almost complete elimination of pathogenic microflora from the burn wound. It was proven that the humid environment conditions formed by hydrogel can stimulate the reparative regeneration processes. This was confirmed by the results of microscopic examination of smear prints, indicating a statistically significant increase in the concentration of fibroblasts on the wound surface by the 4th day of observation compared with the results obtained before treatment initiation with FLIP-7 gel. Not a single case of side effect or undesirable phenomenon was recorded during course of the clinical study. The gel of rare-stitched acrylic polymers with natural antimicrobial peptides FLIP-7 is an effective means of local treatment of borderline skin burns, which provides not only optimal conditions for the course of reparative regeneration processes, but also actively eliminates pathogenic microflora, including polyresistant microorganisms strains.

Keywords: skin burn; dermal lesions; humid environment; pathogenic microflora; biofilms; natural antimicrobial peptides; reparative regeneration; polyresistant strains of microorganisms.

To cite this article:

Zinoviev EV, Kostyakov DV, Semiglazov AV, Krylov PK, Manukovskii VA. Clinical evaluation of the effectiveness of the gel of rare-cut acrylic polymers with a complex of natural antimicrobial peptides FLIP-7 in the treatment of borderline skin burns. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):497–504. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108128>

ВВЕДЕНИЕ

При лечении пограничных ожогов кожи одними из ведущих задач являются оптимизация течения раневого процесса и эффективное воздействие на раневую инфекцию [1, 2]. Последнее приобретает особое значение ввиду того, что ожоги представляют собой особый вид травмы с высоким риском гнойно-воспалительных осложнений и генерализации инфекционного процесса полирезистентными штаммами микроорганизмов [3, 4].

Основным компонентом консервативного ведения пограничных ожогов кожи является местное лечение, основанное на текущей фазе течения раневого процесса [5, 6]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра от 2014 г. в лечебных учреждениях на территории Российской Федерации принято решение о использовании 3-степенной классификации ожогов: I степень — эпидермальные ожоги; II степень — дермальные ожоги; III степень — глубокий некроз всех слоев кожи и подлежащих тканей. Для лечения применяются влажно-высыхающие повязки с растворами антисептиков (1% раствор йодопирона, йодиол, хлоргексидин и др.), детергентами (мирамистин) и мазями на водорастворимой полиэтиленгликолевой основе (левосин, левомеколь и др.). Однако к основному недостатку данной методики относятся чрезмерная травматизация раневой поверхности при перевязках и высокий риск развития аллергической реакции. При этом частое использование одного вида антисептиков приводит к постепенному снижению их эффективности за счет формирования микроорганизмами защитных биопленок. Это обуславливает необходимость к детальному и индивидуальному подходу при выборе тактики местного лечения [7–9].

Одним из путей решения данной проблемы может являться применение разработок биохирургии. Развитие данного направления позволило выделить комплекс природных антимикробных пептидов FLIP-7, включающий в себя дефензины, цекропины, диптерицины, пролин-богатые пептиды [10, 11]. Взаимодействие данных пептидов обеспечивает полное разрушение матрикса и уничтожение различных видов патогенных бактерий. В то же время он не оказывает токсичного действия на клетки самого хозяина и иммунной системы. Эффективное применение данного комплекса в подавлении развития биопленок, формируемых как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями на различных стадиях их жизненного цикла, было подтверждено в лабораторных исследованиях на культурах микроорганизмов, проведенных на базе кафедры энтомологии Санкт-Петербургского государственного университета. FLIP-7 позволяет не только активно элиминировать патогенные микроорганизмы из раны, но и выступать в качестве синергиста антибиотиков, повышая их биодоступность. Экспериментальные исследования продемонстрировали высокую эффективность пептидов FLIP-7 в отношении большинства условно

патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе полирезистентных штаммов. Данный комплекс активно разрушает биологические пленки с преодолением коллективной и индивидуальной резистентности и замедляет их формирование [12]. Оптимизация течения раневого процесса достигается за счет добавления в рецептуру средства геля редкосшитых акриловых полимеров, выступающего в качестве носителя FLIP7, обеспечивающего благоприятные условия для репаративной регенерации. Внедрение разработанного гидрогелевого раневого покрытия на основе комплекса природных антимикробных пептидов FLIP-7 в систему оказания помощи пациентам с ожогами кожи позволит повысить эффективность лечения данной категории пострадавших.

Цель исследования — оценить эффективность лечения пограничных ожогов кожи с использованием геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами FLIP-7 (иммунными пептидами личинок мух (fly larvae immune peptides — FLIP)).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование по оценке эффективности лечения пограничных ожогов с использованием геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP-7 выполнено с участием 60 обожженных, госпитализированных в ожоговый центр Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период с 2019 по 2021 г. Все пострадавшие перед началом лечения подписали добровольное информированное согласие. В критерии включения отнесены следующие параметры: возраст от 19 до 60 лет (средний возраст составил 42,2 года), давность ожога не более 4 суток. Гидрогелевое покрытие с FLIP-7 имеет государственное регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2020/12585 от 17.10.2020 и разрешено к применению в клинической практике. Указанное средство соответствует требованиям ГОСТ Р 50444-92, ГОСТ 33756-2016, ТУ 32.50.50-006-72500079-2020 и комплекту конструкторской документации АФМ.72500079.

Аппликация исследуемого геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами (энтомикс) осуществлялась на раневую поверхность площадью около 200 см², имеющую дермальный характер травмы. Ежедневно проводилась планиметрическая оценка данной площади для оценки резистентной способности ткани при использовании данного препарата. Методика применения данного лекарственного средства заключалась в предварительной обработке раны нейтральным раствором (физиологический раствор) с последующим ее высушиванием стерильной салфеткой и нанесением тонкого слоя гидрогеля. Длительность исследования составила 7 суток, на протяжении которых анализировалось

общее состояние пациентов, а также микробиологические и планиметрические показатели. Был проведен анализ полученных данных об общем состоянии самого пациента (температура, артериальное давление), результатов лабораторных исследований (общий анализ крови), оценки местного статуса течения раневого процесса (по специально разработанной балльной шкале) и планиметрических показателей на протяжении 7 дней. Динамика репаративной регенерации оценивалась по индексу заживления (ИЗ), расчет которого осуществлялся по специальной формуле:

$$(ИЗ) = \frac{(S - S_n) \times 100}{S \times T},$$

где S — площадь раны при предыдущем измерении, мм²; S_n — площадь раны при данном измерении, мм²; T — интервал между измерениями, сутки.

Работа с материалами исследования осуществлялась с использованием программ Excel и SPSS Statistics 17.0. Для анализа достоверности полученных результатов использовался непараметрический критерий для несвязанных выборок U -Манна — Уитни. Альтернативная гипотеза подтверждалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что ведение ран в условиях влажной среды, которую обеспечивает гель редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами FLIP-7 сопровождается существенным ускорением сроков заживления, что свидетельствует о его высокой эффективности. Так, уже в первые сутки применения геля FLIP-7 отмечено сокращение площади ожоговой поверхности до 180 см², что на 6,25 и 8,6% меньше по сравнению с результатами использования влажно-высыхающих повязок (1% раствор йодопирона) и мази левомеколь (табл. 1). На 2-е, 3-и и 4-е сутки данная тенденция сохранялась. К 7-м суткам отмечена наибольшая интенсивность репарации, что обеспечило полное восстановление кожного покрова в большинстве наблюдений. В группах сравнения, где лечение ран осуществлялось с использованием влажно-высыхающих повязок и мази левомеколь, к исходу исследования данные показатели соответствовали 44 (34; 51) и 19 (16; 33) см².

Известно, что гель редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP-7 обладает выраженным антибактериальным эффектом в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и позволяет активно разрушать формирующиеся ими биологические пленки, которое является основным фактором защиты от антибактериальной терапии.

До начала применения геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP-7 у 19 (95%) обожженных констатировано наличие инфекции в ожоговой ране. Всего обнаружено

6 видов патогенных микроорганизмов, наиболее частым из которых являлся *Staphylococcus aureus* — 12 (60%) наблюдений (табл. 2). К 4-м суткам зафиксировано снижение анализируемого показателя до 12 (60%) пациентов. Микробиологическая картина свидетельствовала о равномерном видовом распределении микроорганизмов на данной контрольной точке. К исходу исследования ожоговые раны практически полностью эпителизировались, а результаты микробиологического исследования свидетельствовали о практически полном отсутствии патогенных штаммов.

Микроскопическое исследование клеточного состава на поверхности раны позволило провести углубленное изучение особенностей течения раневого процесса. Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков свидетельствовали об эффективности геля FLIP-7 при лечении пограничных ожогов кожи. Так, если до начала лечения у всех пациентов имела место высокая концентрация лейкоцитов, то уже к 4-м суткам в группе больных, которым для лечения ожоговых ран применяли гель FLIP-7, отмечено достоверное снижение анализируемого показателя. В группах сравнения (использование влажно-высыхающих повязок и мази левомеколь) в данной контрольной точке изменения были незначительными. К исходу 7-х суток лечения гелем FLIP-7 ожоговые раны полностью эпителизировались (табл. 3).

При количественном анализе популяции фибробластов была отмечена аналогичная тенденция. В качестве иллюстрации приводим клинический пример.

Клинический пример. Пациент А., 55 лет, поступил в ожоговый центр Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с диагнозом: «Ожог горячей водой 16%/II степени туловища, конечностей, наружных половых органов». Отсрочка оказания специализированной медицинской помощи составила 3-е суток. *Status localis*: ожоговые раны на площади около 16% поверхности тела, представлены дезэпителизированной дермой с налетом фибрина, отслоившимся фиксированным эпидермисом, участками тонкого светло-коричневого струпа. После подписания информированного согласия пациент был включен в клиническое исследование.

В 1-е сутки госпитализации в условиях перевязочной *Status localis*: отделяемое из ран серозно-гнойное в умеренном количестве. Участков некроза нет. Признаков перифокального воспаления не отмечено. Характер отека и кровоточивость раны умеренные. Выраженность болевого синдрома значительная. Эпителизация вялая, краевая (рис. 1). Ожоговая рана промыта физиологическим раствором, просушена стерильной салфеткой. На раневую поверхность апплицирован гель редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP-7. Дополнительно выполнен общий анализ крови, посев с раневой поверхности и изготовлен

мазок-отпечаток. В первом исследовании клинически значимых отклонений в анализируемом параметре не отмечено. В раневом отделяемом верифицированы представители рода *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* в концентрации 10^5 и 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ) соответственно. При микроскопическом исследовании отмечен воспалительный тип цитогаммы: большое количество лейкоцитов, единичные эозинофилы, клеточный детрит.

На 2-е сутки выполнена повторная аппликация геля FLIP-7. Констатировано умеренное количество серозного отделяемого из раны. Отека не отмечено. Интенсивность болевого синдрома уменьшилась. Кровоточивость раны умеренного характера. Эпителизация активная, смешанная. На 3-и сутки применения геля FLIP-7 в области раневого дефекта сохраняется незначительная болезненность при механическом воздействии. Отделяемое серозное, кровоточивость умеренная. Продолжается

Таблица 1. Динамика заживления пограничных ожогов кожи

Table 1. Dynamics of borderline skin burns healing

Показатель	Площадь ожоговой раны, см ² , Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)						
	Сутки						
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е
Влажно-высыхающие повязки	197 (196; 199)	188 (183; 192)	141 (132; 150)	102 (88; 112)	78 (70; 91)	57 (35; 70)	44 (34; 51)
Мазь левомеколь	192 (188; 198)	167 (154; 177)	116 (101; 125)	78 (54; 93)	55 (41; 75)	38 (19; 45)	19 (16; 33)
Гидрогель FLIP-7	180 (162; 191)	145 (162; 191)	91 (66; 128)	57 (32; 80)	24 (12; 38)	4 (2; 8)	0 (0; 2)

Таблица 2. Эффективность комплекса природных антимикробных пептидов FLIP-7 по отношению к патогенным штаммам микроорганизмов

Table 2. Effectiveness of the complex of natural antimicrobial peptides FLIP-7 in relation to pathogenic strains of microorganisms

Показатель	Количество наблюдений		
	0-е сутки	4-е сутки	7-е сутки
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	3	2
<i>Coagulase negative staphylococcus</i>	7	3	0
<i>Enterococcus spp.</i>	3	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2	0
<i>Corynebacterium spp</i>	1	2	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	1	0
Количество пациентов с инфицированной ожоговой раной, абс. (%)	19 (95)	12 (60)	2 (10)

Таблица 3. Динамика количества лейкоцитов и фибробластов в мазках-отпечатках с учетом выбранной методики лечения

Table 3. Dynamics of the number of leukocytes and fibroblasts in smears, taking into account the chosen treatment method

Показатель	Количество клеток в поле зрения, ед., Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)					
	лейкоциты			фибробласты		
	0-е сутки	4-е сутки	7-е сутки	0-е сутки	4-е сутки	7-е сутки
Влажно-высыхающие повязки	4 (3; 4)	4 (3; 4)	2 (1; 3)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (1; 2)
Мазь левомеколь	4 (3; 4)	3 (3; 3)	1 (1; 2)	0 (0; 1)	1 (1; 2)	2 (1; 2)
Гидрогель FLIP-7	4 (3; 4)	3 (1; 4)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	2 (2; 4)	0 (0; 0)

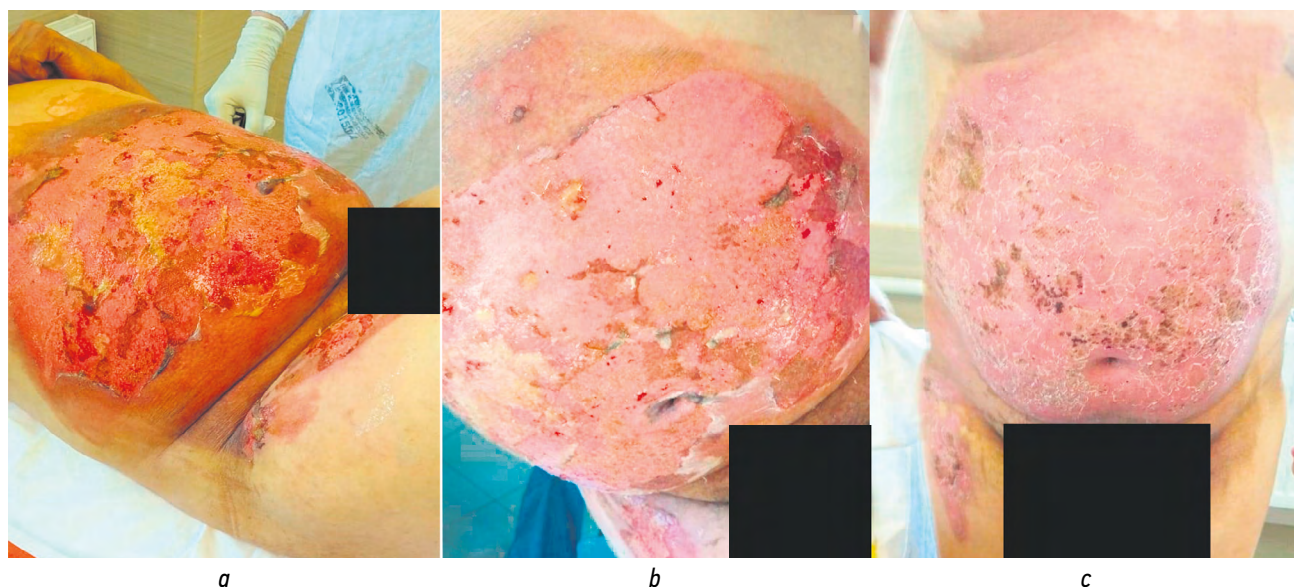


Рис. 1. Пациент А., 55 лет. Результаты лечения гелем редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP-7: *a* — внешний вид раны — 1-е сутки; *b* — внешний вид раны — 4-е сутки; *c* — внешний вид раны — 7-е сутки лечения, полная эпителизация ожога

Fig. 1. Patient A., 55 years old. Results of treatment with gel of rare-stitched acrylic polymers with a complex of natural antimicrobial peptides FLIP-7: *a* — appearance of the wound — 1st day; *b* — appearance of the wound — 4th day; *c* — appearance of the wound — 7th day of treatment, complete epithelization of the burn

активная смешанная эпителизация. На 4-е сутки наблюдения рана активно эпителизируется. Отделяемое незначительное, серозного характера. Кровоточивость и болезненность отсутствуют. Выполнены контроль общеклинического анализа крови, микробиологический посев раневого отделяемого, взят мазок-отпечаток с поверхности раны для цитологического исследования. Результаты первого свидетельствуют об отсутствии клинически значимых отклонений в анализируемых показателях. Микрофлора раны представлена *Staphylococcus aureus* в концентрации 10^3 КОЕ. При микроскопическом исследовании отмечено умеренное количество лейкоцитов и фибробластов в поле зрения, а также визуализируются единичные эозинофилы. Тип цитогаммы регенераторный. На 5-е и 6-е сутки отмечено незначительное количество серозного отделяемого с признаками активной смешанной эпителизации. К исходу недели (7-е сутки) лечения констатирована полная эпителизация ожоговой раны. В контрольном общеклиническом анализе крови не отмечено значимых отклонений в анализируемых показателях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами FLIP-7 (энтоникс) обеспечивает благоприятные условия для стимуляции процесса репаративной регенерации поврежденных тканей. К исходу наблюдения (7-е сутки) площадь ожоговой раны при аппликации гидрогеля FLIP-7 по сравнению с результатами применения влажно-высыхающих повязок и мази левомеколь оказалась меньше на 89,4 и 93% соответственно. Природные пептиды в составе биокомплекса FLIP-7 продемонстрировали выраженный антимикробный эффект. К 4-м суткам исследования частота верификации микроорганизмов сократилась с 95 до 65%, а к исходу недели лечения патогенные штаммы были отмечены лишь в 10% случаев. Аппликация гидрогеля FLIP-7 способствует уменьшению количества раневого отделяемого, снижает интенсивность перифокального воспаления и отека мягких тканей. Внедрение данной методики лечения пограничных ожоговых ран позволит улучшить результаты лечения данной категории пострадавших.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г. Местное использование антимикробных средств для лечения ожоговых // Комбустиология. 2011. № 45. С. 24–35.
2. Крайнюков П.Е., Зиновьев Е.В., Османов К.Ф. Особенности клинической картины и результаты лечения донорских ран после аутодермопластики у пострадавших от ожогов // Вестник

Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13, № 2. С. 113–119.

3. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса // Травматология и ортопедия России. 2011. Т. 17, № 3. С. 119–125. DOI: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-119-125

4. Гурьянов А.М. Профилактика инфекционных осложнений у обожженных // Саратовский научно-медицинский журнал. 2007. Т. 3, № 4. С. 133–137.

5. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021. Т. 39, № 2. С. 14–24. DOI: 10.17116/molgen20213902114

6. Шатский В.Н., Клипова Л.Н., Яшина Н.Н. Опыт лечения термической травмы у детей // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Рязань, 2011. С. 186–189.

7. Комплев А.В., Шамова О.В., Андреева Ю.В., Кокряков В.Н. Изучение физико-химических и функциональных свойств антимикробных пептидов сцифоидной медузы *Cyanea capillata* // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3: Биология. 2010. № 2. С. 68–74.

8. Крайнюков П.Е., Зиновьев Е.В., Османов К.Ф. Особенности клинической картины и результаты лечения донорских ран после аутодермопластики у пострадавших от ожогов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13, № 2. С. 113–119.

9. Ивченко Е.В., Борисов Д.Н., Голота А.С., и др. Комбинированные ожоги в структуре современной гражданской и боевой ожоговой травмы // Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336, № 2. С. 22–25.

10. Андреева С.В., Хайдаршина Н.Э., Нохрин Д.Ю. Использование статистических методов в анализе динамики видовой структуры микробных сообществ при ожоговой травме // Лабораторная служба. 2019. Т. 8, № 1. С. 65–72. DOI: 10.17116/labs2019801165

11. Корнишева В.Г., Черныш С.И., Нищетенко Д.Ю. Применение гидрогеля «Энтотмикс» с комплексом антимикробных пептидов природного происхождения (FLIP7) в лечении акне // Дерматология в России. 2018. № S1. С. 88–89.

12. Костяков Д.В., Зиновьев Е.В. Современные возможности выбора патогенетически обоснованных методик лечения укушенных ран // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 2. С. 235–240.

REFERENCES

1. Alekseev AA, Bobrovnikov AEh, Krutikov MG. Mestnoe ispol'zovanie antimikrobnnykh sredstv dlya lecheniya ozhogovykh. *Kombustologiya*. 2011;(45):24–35. (In Russ.).

2. Krajnyukov PE, Zinovev EV, Osmanov KF. Features of the clinical picture and results of treatment of donor wounds after autodermoplasty in victims of burns. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2018;13(2):113–119. (In Russ.).

3. Afinogenova AG, Darovskaya EN. Microbial biofilms of wounds: status of the issue. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2011;17(3): 119–125. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-119-125

4. Gurianov AM. Prophylaxis of infectious complications in patients with burns. *Saratov journal of medical scientific research*. 2007;3(4):133–137. (In Russ.).

5. Ilyina TS, Romanova YuM. Bacterial biofilms: their role in chonical infection processes and the means to combat them. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2021;39(2):1424. (In Russ.). DOI: 10.17116/molgen20213902114

6. Shatskii VN, Klipova LN, Yashina NN. Opyt lecheniya termicheskoi travmy u detei. *Proceeding of the International every year science conference Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov*. Ryazan, 2011. P. 186–189. (In Russ.).

7. Komplev AV, Shamova OV, Andreeva YuV, Kokryakov VN. Izuchenie fiziko-khimicheskikh i funktsional'nykh svoistv

antimikrobnnykh peptidov stsifoidnoi meduzy *Cyanea capillata*. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 3: Biology*. 2010;(2):68–74. (In Russ.).

8. Krajnyukov PE, Zinovev EV, Osmanov KF. Features of the clinical picture and results of treatment of donor wounds after autodermoplasty in victims of burns. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2018;13(2):113–119. (In Russ.).

9. Ivchenko EV, Borisov DN, Golota AS, et al. Combined burn and non-burn trauma in the array of modern civilian and combat burns. *Russian Military Medical Journal*. 2015;336(2):22–25. (In Russ.).

10. Andreeva SV, Khaydarshina NE, Nokhrin DYU. The use of statistical methods in the analysis of the dynamics of the species structure of microbial communities in the case of burn injury. *Laboratory Service*. 2019;8(1):65–72. (In Russ.). DOI: 10.17116/labs2019801165

11. Kornisheva VG, Chernysh SI, Nishchetenko DYU. Primenenie gidrogelya «Ehntomiks» s kompleksom antimikrobnnykh peptidov prirodnogo proiskhozhdeniya (FLIP7) v lechenii akne. *Dermatologiya v Rossii*. 2018;(S1):88–89. (In Russ.).

12. Kostyakov DV, Zinovyev EV. Modern choice of pathogenetically-based methods of treatment of bite wounds. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(2):235–240. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Александр Владимирович Семиглазов**, врач-хирург;
e-mail: semya_09051992@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2022-1014

Евгений Владимирович Зиновьев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evz@list.ru; ORCID: 0000-0002-2493-5498; SCOPUS: 57208391963; Researcher ID: E-5656-2014; eLibrary SPIN: 4069-2346

Денис Валерьевич Костяков, кандидат медицинских наук; e-mail: kosdv@list.ru; ORCID: 0000-0001-5687-7168; SCOPUS: 57219099688; Researcher ID: G-7156-2018; eLibrary SPIN: 9966-5821

Павел Константинович Крылов, кандидат медицинских наук; e-mail: krylov79@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2872-2008, eLibrary SPIN: 5438-9944

Вадим Анатольевич Мануковский, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: manukovskiy@emergency.spb.ru; ORCID: 0000-0003-0319-814X; SCOPUS: 54880735400; Researcher ID: C-9762-2018; eLibrary SPIN: 4323-4555

AUTHORS INFO

***Alexander V. Semiglazov**, surgeon;
e-mail: semya_09051992@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2022-1014

Evgeny V. Zinoviev, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evz@list.ru; ORCID: 0000-0002-2493-5498; SCOPUS: 57208391963; Researcher ID: E-5656-2014; eLibrary SPIN: 4069-2346

Denis V. Kostyakov, candidate of medical sciences; e-mail: kosdv@list.ru; ORCID: 0000-0001-5687-7168; SCOPUS: 57219099688; Researcher ID: G-7156-2018; eLibrary SPIN: 9966-5821

Pavel K. Krylov, candidate of medical sciences; e-mail: krylov79@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2872-2008, eLibrary SPIN: 5438-9944

Vadim A. Manukovskii, doctor of medical sciences, professor; e-mail: manukovskiy@emergency.spb.ru; ORCID: 0000-0003-0319-814X; SCOPUS: 54880735400; Researcher ID: C-9762-2018; eLibrary SPIN: 4323-4555

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-092.9+616.36-089.87

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108597>

ОЦЕНКА БИОФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С.Д. Леонов¹, Д.Н. Панченков², А.В. Родин³¹ Государственный научный центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина, Москва, Россия² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия³ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Резюме. Оценены параметры биоимпедансометрии большого сальника после выполнения обширной резекции печени в эксперименте. Исследование выполнено на 20 крысах линии Вистар, которым под наркозом производили срединную лапаротомию, затем резекцию печени с удалением 70% органа. Инвазивную биоимпедансометрию печени и большого сальника проводили до и сразу после обширной резекции печени, на 3-и и 14-е сутки после операции с помощью оригинального устройства для измерения электрического импеданса биологических тканей BIM-II на частотах 2 и 20 кГц с расчетом средних значений импеданса на каждой частоте и зоне измерения. Ткань печени подвергали гистологическому исследованию. Минимальные значения импеданса большого сальника были зафиксированы на 3-и сутки после обширной резекции печени. К 14-м суткам в обеих зонах большого сальника электрический импеданс возрастал относительно 3-х суток послеоперационного периода и статистически значимо не отличался от показателей до обширной резекции печени. Сразу после обширной резекции печени показатель ее биоимпедансометрии у всех животных статистически значимо уменьшился на частоте 2 кГц. На 3-и сутки после оперативного вмешательства электрический импеданс паренхимы печени на частоте 2 кГц статистически значимо увеличился. На 14-е сутки электрический импеданс паренхимы печени не отличался от показателей до обширной резекции на частотах 2 и 20 кГц. Между показателями электрического импеданса большого сальника и паренхимы печени обнаружена сильная статистически значимая корреляционная взаимосвязь. На частоте 2 кГц коэффициент корреляции паренхимы печени и проксимальной части большого сальника составил 0,82, а с дистальной — 0,87 ($p < 0,05$). Также сильная корреляционная связь выявлена на частоте 20 кГц, при этом $r = 0,93$ и $0,74$ соответственно в обеих частях сальника. Таким образом, электрический импеданс паренхимы печени к 3-м суткам эксперимента увеличивался по сравнению со значениями до обширной резекции печени, а большого сальника, наоборот, уменьшался. Полагаем, что исследование динамики электрического импеданса большого сальника после обширной резекции печени является перспективным в разработке диагностических критериев тяжести печеночной недостаточности.

Ключевые слова: обширная резекция печени; паренхима печени; большой сальник; эксперимент; крысы линии Вистар; биоимпедансометрия; печеночная недостаточность.

Как цитировать:

Леонов С.Д., Панченков Д.Н., Родин А.В. Оценка биофизических параметров большого сальника после обширной резекции печени в эксперименте // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 505–510. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108597>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108597>

BIOPHYSICAL PARAMETERS OF THE GREATER OMENTUM AFTER EXPERIMENTAL EXTENDED LIVER RESECTION

S.D. Leonov¹, D.N. Panchenkov², A.V. Rodin³

¹ O.K. Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine, Moscow, Russia

² Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT. Bioimpedance parameters of the large omentum after performing extensive liver resection in an experiment were evaluated. The study was performed on 20 Wistar rats that underwent median laparotomy under anesthesia, followed by liver resection with the removal of 70% of the organ. Invasive bioimpedance measurement of the liver and large omentum was performed before and immediately after extensive liver resection on days 3 and 14 after surgery using an original device for measuring the electrical impedance of biological tissues "BIM-II" at frequencies of 2 and 20 kHz with the calculation of the average impedance values at each frequency and measurement zone. Liver tissue was subjected to histological examination. The minimum values of the impedance of the large omentum were recorded on day 3 after extensive liver resection. By day 14, in both zones of the large omentum, the electrical impedance increased relative to day 3 of the postoperative period and did not differ significantly from the indicators before extensive liver resection. Immediately after extensive liver resection, the bioimpedance index in all animals decreased significantly at a frequency of 2 kHz. On day 3 after surgery, the electrical impedance of the liver parenchyma at a frequency of 2 kHz increased significantly. On day 14, the electrical impedance of the liver parenchyma did not differ from the indicators before extensive resection at frequencies of 2 and 20 kHz. A strong significant correlation was found between the electrical impedance of the large omentum and liver parenchyma. At a frequency of 2 kHz, the correlation coefficient of the liver parenchyma and the proximal part of the large omentum was 0.82 and that of the distal part was 0.87 ($p < 0.05$). A strong correlation was detected at a frequency of 20 kHz, with $r = 0.93$ and 0.74 , respectively, in both parts of the gland. Thus, the electrical impedance of the liver parenchyma by day 3 of the experiment increased compared with values before extensive liver resection, whereas the large omentum decreased. We believe that studying the dynamics of the electrical impedance of the large omentum after extensive liver resection is promising in the development of diagnostic criteria for the severity of liver failure.

Keywords: extensive liver resection; liver parenchyma; large omentum; experiment; Wistar rats; bioimpedancemetry; liver failure.

To cite this article:

Leonov SD, Panchenkov DN, Rodin AV. Biophysical parameters of the greater omentum after experimental extended liver resection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):505–510. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108597>

ВВЕДЕНИЕ

Обширная резекция печени (ОРП) является «золотым стандартом» оперативного лечения пациентов, страдающих первичными или метастатическими опухолями печени. Однако выполнение ОРП чревато риском развития постгепатэктомической печеночной недостаточности. Данное состояние считается одним из наиболее грозных осложнений операций на печени, формирующим значительную долю в структуре летальных исходов после ОРП [1, 2]. ОРП является травматичной операцией, которая ведет к существенным морфофункциональным перестройкам в органах желудочно-кишечного тракта после вмешательства. При этом значительную роль в развитии воспалительно-репаративных процессов в брюшной полости после выполнения ОРП играет большой сальник [3, 4].

Интерес исследователей к анатомо-физиологическим свойствам большого сальника на протяжении всей истории хирургии неслучаен. Активное участие в защитных реакциях брюшной полости, с одной стороны, решающая роль в развитии продолженного воспаления и спайкообразования в послеоперационном периоде — с другой, а также уникальные пластические свойства, позволяющие широко использовать большой сальник в реконструктивных операциях, обусловили постоянное повышенное внимание исследователей к этому органу [5]. Роль большого сальника как защитного органа общеизвестна: он ограничивает воспалительные очаги, фиксируясь к ним фибрином [6]. Еще в 1906 г. R. Morrison [7] образно назвал большой сальник «полицейским брюшной полости», подчеркивая его активное перемещение в брюшной полости к патологическому очагу.

При острых воспалительно-деструктивных процессах в брюшной полости наблюдается значительное изменение биофизических показателей большого сальника, отражающих выраженность данных процессов [8].

Исходя из анализа литературных данных, исследование показателей электрического импеданса большого сальника в ближайшем послеоперационном периоде после ОРП не проводилось. Принимая во внимание постоянный поиск диагностических решений в оценке прогноза тяжести протекания послеоперационного периода у пациентов с ОРП, биоимпедансометрия (БИМ) большого сальника заслуживает отдельного исследования, так как показала высокую диагностическую ценность при различных патологических процессах [9].

Цель исследования — оценить параметры биоимпедансометрии большого сальника после выполнения обширной резекции печени в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 20 крысах линии Вистар массой 180–230 г возрастом от 6 до 12 месяцев. Животных содержали в условиях, соответствующих нормативам

ГОСТ 33215-2014 «Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»¹. При выполнении экспериментов выполнялись требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях².

Под эфирным наркозом производили срединную лапаротомию, выполняли резекцию печени с удалением 70% органа, для чего выбирали одну из долей печени, пережимали ее пинцетом для биполярной коагуляции. Проводили коагуляцию органа, затем отсекали соответствующую долю печени ножницами по линии коагуляции, при этом достигался надежный гемостаз и кровотечения не наблюдалось. Повторяли данную манипуляцию с оставшимися долями печени, пока не оставалось около 30% от массы органа.

До и после ОРП извлекали печень и большой сальник в лапаротомную рану и проводили биоимпедансометрию, используя биполярные игольчатые электроды с ограничителем, которые вводили так, чтобы их активные части находились в тканях исследуемого органа. Измерение производили в трех точках в проксимальной части большого сальника, ближе к желудку и в дистальной части на частотах 2 и 20 кГц. Затем рассчитывали среднее значение импеданса на каждой частоте и зоне измерения.

На 3-и и 14-е сутки после ОРП производили релапаротомию и повторно измеряли электрический импеданс печени и большого сальника. Животных выводили из эксперимента на 3-и и 14-е сутки послеоперационного периода. Биоимпедансометрию производили инвазивным методом с помощью оригинального устройства для измерения электрического импеданса биологических тканей BIM-II (патент РФ на изобретение № 2366360) [10].

Статистический анализ полученных результатов проводили, используя непараметрические критерии (Манна — Уитни и Колмогорова — Смирнова). Выборки были представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значения показателя. Корреляционные связи оценивались методом Спирмена. Для определения статистической значимости использовалась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения БИМ большого сальника до проведения обширной резекции печени в проксимальной части импеданс на 2 кГц был равен 2,44 кОм, а на

¹ ГОСТ 33215-2014. Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М.: Стандартиформ. 2019. 12 с.

² Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург, 1986. 13 с.

20 кГц — 1,39 кОм (табл. 1). В дистальной части большого сальника показатели полного электрического сопротивления были статистически значимо выше, чем в проксимальной, и составили на 2 кГц — 3,14 кОм, а на 20 кГц — 1,94 кОм. Вероятно, меньшие значения импеданса проксимальной части сальника относительно дистальной связаны с разницей интенсивности кровотока. В проксимальной части он, по-видимому, более высокий, чем в дистальной. После ОРП в проксимальной и дистальной частях большого сальника показатели импеданса между собой статистически не изменялись. Причем такая тенденция наблюдалась на двух исследуемых частотах.

Минимальные значения импеданса большого сальника были зафиксированы на 3-и сутки после ОРП. В проксимальной части сальника на частотах 2 и 20 кГц показатели соответственно равнялись 1,22 и 0,81 кОм, а в дистальной — 1,52 и 1,14 кОм. Снижение показателей электрического импеданса большого сальника после ОРП, возможно, связано с усилением кровотока, так как на 3-и сутки послеоперационного периода активно идет воспалительно-регенеративный процесс в брюшной полости. При релапаротомии у исследуемых животных

наблюдалась адгезия большого сальника в зоне лапаротомной раны и культи удаленной печени.

К 14-м суткам в обеих зонах большого сальника электрический импеданс возрастал относительно 3-х суток послеоперационного периода и статистически значимо не отличался от показателей до ОРП. Увеличение значений полного электрического сопротивления сопровождалось снижением интенсивности воспалительного процесса в брюшной полости.

При наличии острого воспалительного процесса, септического очага, в брюшной полости большой сальник стремится отграничить патологическую зону от остальных органов в брюшной полости. Следовательно, все это ведет к увеличению кровенаполнения сальника, выходу плазмы из сосудистого русла в межклеточное пространство. Это, в свою очередь, приводит к изменению полного электрического сопротивления большого сальника в сторону его уменьшения [8].

Электрический импеданс печени до ОРП (табл. 2) был равен на частоте 2 кГц — 2,48 (2,16; 3,3) кОм и на частоте 20 кГц — 1,43 (1,13; 2) кОм. Сразу после обширной резекции печени показатель БИМ печени у всех животных

Таблица 1. Электрический импеданс большого сальника у экспериментальных животных

Table 1. Electrical impedance of the greater omentum in experimental rats

Срок наблюдения	n	Электрический импеданс, кОм; Me (min; max)			
		проксимальная часть		дистальная часть	
		2 кГц	20 кГц	2 кГц	20 кГц
До ОРП	14	2,44 [^] (1,78; 2,83)	1,39 [^] (1,13; 2,2)	3,14 (2,08; 5,66)	1,94 (1,21; 2,78)
Непосредственно после ОРП	14	1,8* [^] (1,42; 2,98)	1,01* [^] (0,93; 1,67)	2,66 (2,14; 2,98)	1,78 (0,7; 2,03)
3-и сутки после ОРП	12	1,22* [#] (0,9; 1,8)	0,81* [#] (0,55; 1,16)	1,52* [#] (1,08; 1,88)	1,14* [#] (0,67; 1,41)
14-е сутки после ОРП	7	1,52 (0,89; 2,03)	1,04 (0,61; 1,27)	2,08* (1,38; 2,58)	1,64 (0,91; 2,04)

Примечание: * — различия по сравнению с данными до ОРП в пределах одной частоты; # — по сравнению с показателями непосредственно после ОРП в пределах одной частоты; [^] — по сравнению с показателями дистальной части большого сальника в пределах одной частоты и срока наблюдения, $p < 0,05$.

Таблица 2. Электрический импеданс паренхимы печени у экспериментальных животных

Table 2. Electrical impedance of the liver parenchyma in experimental rats

Срок наблюдения	n	Электрический импеданс, кОм					
		2 кГц			20 кГц		
		Me	min	max	Me	min	max
До ОРП	14	2,48	2,16	3,3	1,43	1,13	2
Непосредственно после ОРП	14	2,04* ^{##}	1,22	2,67	1,36	0,7	1,78
3-и сутки после ОРП	12	2,88* [#]	1,96	3,84	1,32	1,21	2,05
14-е сутки после ОРП	7	2,5	1,81	2,85	1,3	1,11	1,76

Примечание: * — различия по сравнению с данными до и после ОРП в пределах одной частоты; # — по сравнению с показателями на 14-е сутки в пределах одной частоты; ** — по сравнению с показателями до ОРП в пределах одной частоты, $p < 0,05$.

статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшился на частоте 2 кГц и его медиана составила 2,04 (1,22; 2,67) кОм. На 3-и сутки после оперативного вмешательства электрический импеданс паренхимы печени статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился до 2,88 (1,96; 3,84) кОм на частоте регистрации 2 кГц. На 14-е сутки электрический импеданс паренхимы печени не отличался от показателей до обширной резекции и составил на частоте 2 кГц — 2,5 (1,81; 2,85) кОм и на частоте 20 кГц — 1,3 (1,11; 1,76) кОм.

Установлено, что 3-и сутки послеоперационного периода стали критическими, как для изменения показателей импеданса паренхимы печени, где зафиксированы максимальные значения, так и для большого сальника, электрический импеданс которого был в этот период минимальным.

Между показателями электрического импеданса большого сальника и паренхимы печени выявлена сильная статистически значимая корреляционная взаимосвязь. На частоте 2 кГц коэффициент корреляции паренхимы печени и проксимальной части большого сальника составил 0,82, а с дистальной — 0,87 ($p < 0,05$). Также сильная корреляционная связь была зафиксирована на частоте 20 кГц, при этом $r = 0,93$ и $r = 0,74$ соответственно в обеих частях сальника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что у животных до оперативного вмешательства электрический импеданс дистальной части большого сальника был статистически значимо выше, чем проксимальной. После ОРП показатели импеданса обеих зон уменьшались к 3-м суткам послеоперационного периода, а статистически значимые различия между проксимальной и дистальными частями не определялись. К 14-м суткам наблюдалась тенденция к восстановлению биофизических показателей большого сальника до ОРП. Заметим, что электрический импеданс паренхимы печени к 3-м суткам эксперимента увеличивался по сравнению со значениями до ОРП, а большого сальника, наоборот, уменьшался. При этом фиксировалась сильная корреляционная связь между показателями импеданса печени и большого сальника.

Таким образом, исследование динамики электрического импеданса большого сальника после ОРП является перспективным в разработке диагностических критериев тяжести печеночной недостаточности и более глубокого понимания патофизиологических процессов, происходящих в брюшной полости после резекции печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Del Basso C., Gaillard M., Lainas P., et al. Current strategies to induce liver remnant hypertrophy before major liver resection // *World J Hepatol*. 2021. Vol. 13, No. 11. P. 1629–1641. DOI: 10.4254/wjh.v13.i11.1629
2. Liu Y., Chen Z.-L., Yu X.-X., Liang Y.-J. Risk factors for hepatic insufficiency after major hepatectomy in non-cirrhotic patients // *Asian J Surg*. 2021. Vol. 44, No. 10. P. 1324–1325. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.06.046
3. Paquet J.C., Dziri C., Hay J.M., et al. Prevention of deep abdominal complications with omentoplasty on the raw surface after hepatic resection. The French Associations for Surgical Research // *Am J Surg*. 2000. Vol. 179, No. 2. P. 103–109. DOI: 10.1016/s0002-9610(00)00277-4
4. Aono T., Sakaguchi T., Fujita N., et al. Omental delivery of prostaglandin E1 effectively increases portal venous blood flow in 66%-hepatectomized rats // *Surg Today*. 1997. Vol. 27, No. 5. P. 473–476. DOI: 10.1007/BF02385718
5. Некрутов А.В., Карасева О.В., Рошаль Л.М. Большой сальник: морфофункциональные особенности и клиническое значение в педиатрии // *Вопросы современной педиатрии*. 2007. Т. 6, № 6. С. 58–63.
6. Хохлов А.В., Зубарев П.Н., Онницев И.Е. Синдром фиксированного сальника // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2000. Т. 159, № 2. С. 71–73.
7. Morrison R. Remarks on some function of the omentum // *Br Med J*. 1906. Vol. 1, No. 2350. P. 76–78. DOI: 10.1136/bmj.1.2350.76
8. Патент РФ на изобретение № 2436505/20.12.2011. Бюл. № 35. Леонов С.Д., Родин А.В. Способ диагностики острого воспалительно-деструктивного процесса в брюшной полости в эксперименте. 6 с.
9. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родин А.В. Биоимпедансный анализ в медицине // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014. Т. 58, № 2. С. 80–86.
10. Патент РФ на изобретение № 2366360/10.09.2009. Бюл. № 25. Образцов С.А., Леонов С.Д., Троицкий Ю.В., Федоров Г.Н. Устройство для измерения импеданса биологических тканей. 8 с.

REFERENCES

1. Del Basso C, Gaillard M, Lainas P, et al. Current strategies to induce liver remnant hypertrophy before major liver resection. *World J Hepatol.* 2021;13(11):1629–1641. DOI: 10.4254/wjh.v13.i11.1629
2. Liu Y, Chen Z-L, Yu X-X, Liang Y-J. Risk factors for hepatic insufficiency after major hepatectomy in non-cirrhotic patients. *Asian J Surg.* 2021;44(10):1324–1325. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.06.046
3. Paquet JC, Dziri C, Hay JM, et al. Prevention of deep abdominal complications with omentoplasty on the raw surface after hepatic resection. The French Associations for Surgical Research. *Am J Surg.* 2000;179(2):103–109. DOI: 10.1016/s0002-9610(00)00277-4
4. Aono T, Sakaguchi T, Fujita N, et al. Omental delivery of prostaglandin E1 effectively increases portal venous blood flow in 66%-hepatectomized rats. *Surg Today.* 1997;27(5):473–476. DOI: 10.1007/BF02385718
5. Nekrutov AV, Karaseva OV, Roshal' LM. Greater omentum: morphofunctional characteristics and clinical significance in pediatrics. *Current Pediatrics.* 2007;6(6):58–63. (In Russ.).
6. Khokhlov AV, Zubarev PN, Onnitsev IE. Sindrom fiksirovannogo sal'nika. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2000;159(2):71–73. (In Russ.).
7. Morrison R. Remarks on some function of the omentum. *Br Med J.* 1906;1(2350):76–78. DOI: 10.1136/bmj.1.2350.76
8. Patent RUS № 2436505/20.12.2011. Byul. № 35. Leonov SD, Rodin AV. *Sposob diagnostiki ostrogo vospalitel'no-destruktivnogo protsessa v bryushnoi polosti v ehksperimente.* 6 p. (In Russ.).
9. Panchenkov DN, Leonov SD, Rodin AV. Bioimpedance analysis in medicine. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya.* 2014;58(2):80–86. (In Russ.).
10. Patent RUS 2366360/10.09.2009. Byul. № 25. Obratsov SA, Leonov SD, Troitskii YuV, Fedorov GN. *Ustroistvo dlya izmereniya impedansa biologicheskikh tkanei.* 8 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Дмитриевич Леонов**, кандидат медицинских наук; e-mail: leonov-serg@yandex.ru

Дмитрий Николаевич Панченков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: leonov-serg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8539-4392; eLibrary SPIN: 4316-4651

Антон Викторович Родин, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: doc82@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9046-7429; eLibrary SPIN: 3946-3240

AUTHORS INFO

***Sergei D. Leonov**, candidate of medical sciences; e-mail: leonov-serg@yandex.ru

Dmitrii N. Panchenkov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: leonov-serg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8539-4392; eLibrary SPIN: 4316-4651

Anton V. Rodin, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: doc82@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9046-7429; eLibrary SPIN: 3946-3240

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК: 616.24-002.17/3:616.61-002.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109938>

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

М.О. Магомедалиев^{1, 2}, Д.И. Корабельников^{1, 2}, С.Е. Хорошилов³¹ 1586-й Военный клинический госпиталь, Подольск, Россия² Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа, Москва, Россия³ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Резюме. Рассматриваются клинико-эпидемиологические особенности острого повреждения почек при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией. Проведено наблюдательное проспективное исследование с включением 117 больных, из них 75 мужчин и 42 женщины, страдающих пневмониями тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии 1586-го Военного клинического госпиталя в 2020–2022 гг. Острое повреждение почек диагностировано у 21 (17,9%) больного (1-я стадия — у 10; 2-я стадия — у 4; 3-я стадия — у 7 больных), у 22 (8,8%) больных зафиксирована дисфункция почек (увеличение суточного креатинина выше нормы, но не достигающей диагностических критериев KDIGO). Четверым больным проводилась заместительная почечная терапия. Установлено, что с возрастом увеличивается вероятность поражения почек (средний возраст больных, страдающих острым повреждением почек, — 65 (58; 71) лет; без острого повреждения почек — 47,5 (41; 55) лет; $p = 0,0001$). Больные, страдающие острым повреждением почек, по сравнению с больными без острого повреждения почек набрали больше баллов по шкалам NEW ($p = 0,000975$); SMRT-CO ($p = 0,011555$); SOFA ($p = 0,000042$). Также среди страдающих острым повреждением почек определялись статистически значимо более выраженные проявления системного воспаления (лейкоциты ($p = 0,047324$), тромбоциты ($p = 0,001230$), ферритин ($p = 0,048614$), D-димер ($p = 0,004496$)). Летальность в общей когорте составила 22,2%, при этом зафиксирована статистически значимая межгрупповая разница по летальности: больные, страдающие острым повреждением почек, — 52,4%, без острого повреждения почек — 15,62% (критерий Хи-квадрат — 13,468; $p < 0,001$). Инвазивная искусственная вентиляция легких проводилась 19,66% больным, статистически значимая межгрупповая разница составила: больные, страдающие острым повреждением почек — 66,7%, больные без острого повреждения почек — 9,38% (критерий Хи-квадрат — 35,810; $p \leq 0,001$). Продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии у больных, страдающих острым повреждением почек, была больше (9 (7; 14) дней; без острого повреждения почек — 6 (4; 10) дней). После проведенного лечения у всех больных, страдавших острым повреждением почек, к моменту выписки из стационара функция почек восстановилась в полном объеме. В целом острое повреждение почек встречается почти у каждого пятого больного при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией, утяжеляет состояние больных и увеличивает летальность. Настороженность врачей в отношении острого повреждения почек, ранняя диагностика и своевременное нефропротективное лечение может снижать возможность наступления неблагоприятных исходов заболевания.

Ключевые слова: острое повреждение почек; новая коронавирусная инфекция; пневмония; системное воспаление; инвазивная искусственная вентиляция легких; нефропротективное лечение; неблагоприятный исход заболевания.

Как цитировать:

Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при тяжелом течении пневмоний, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 511–520. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109938>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109938>

ACUTE KIDNEY INJURY IN SEVERE PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19

M.O. Magomedaliev^{1, 2}, D.I. Korabelnikov^{1, 2}, S.E. Khoroshilov³¹ 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia² Moscow Medical and Social Institute named after F.P. Haaz, Moscow, Russia³ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

ABSTRACT. The clinical and epidemiological features of acute kidney injury in severe and extremely severe pneumonia associated with coronavirus disease-2019 (COVID-19) are considered. An observational prospective study was conducted with the inclusion of 117 patients, including 75 men and 42 women, suffering from severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19, who were treated in the intensive care unit of the 1586th Military Clinical Hospital in 2020–2022. Acute kidney injury was diagnosed in 21 (17.9%) patients (stage 1 in 10, stage 2 in 4, and stage 3 in 7 patients), kidney dysfunction was recorded in 22 (8.8%) patients (serum creatinine was higher than normal, but does not reach the diagnostic criteria of Kidney Disease Improving Global Outcomes). Four patients underwent renal replacement therapy. The probability of kidney damage increases with age (the average age of the patients with acute kidney damage is 65 (58; 71) years, and those without acute kidney damage was 47.5 (41; 55) years; $p = 0.0001$). Compared with patients without acute kidney injury, patients with acute kidney injury scored higher on the scales NEW ($p = 0.000975$), SMRT-CO ($p = 0.011555$), and Sequential Organ Failure Assessment ($p = 0.000042$). Among those suffering from acute kidney injury, significantly more pronounced manifestations of systemic inflammation were determined (leukocytes, $p = 0.047324$; platelets, $p = 0.001230$; ferritin, $p = 0.048614$; and D-dimer, $p = 0.004496$). In the general cohort, the mortality rate was 22.2%, whereas a significant intergroup difference in mortality was observed, i.e., 52.4% in patients with acute kidney injury and 15.62% in those without acute kidney injury (Chi-squared criterion, 13.468; $p < 0.001$). Invasive artificial lung ventilation was performed in 19.66% of the patients, and a significant intergroup difference was identified, with 66.7% in patients with acute kidney injury and 9.38% in patients without acute kidney injury (Chi-squared criterion, 35.810; $p < 0.001$). The durations of treatment in the intensive care unit in patients with and without acute kidney injury were 9 (7; 14) and 6 (4; 10) days, respectively. After the treatment, all patients with acute kidney injury had fully recovered kidney function upon discharge. In general, acute kidney injury occurs in almost every fifth patient with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19, aggravates the condition of patients, and increases mortality. The alertness of doctors regarding acute kidney injury and early diagnosis and timely nephroprotective treatment may reduce the possibility of adverse disease outcomes.

Keywords: acute kidney injury; new coronavirus infection; pneumonia; systemic inflammation; invasive artificial lung ventilation; nephroprotective treatment; unfavorable outcome of the disease.

To cite this article:

Magomedaliev MO, Korabelnikov DI, Khoroshilov SE. Acute kidney injury in severe pneumonia associated with COVID-19. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):511–520. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109938>

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), при котором отмечаются высокие показатели летальности¹. Первые случаи инфицирования вирусом SARS-CoV-2 были зарегистрированы в конце 2019 г. в городе Ухань (Китай) [1]. По информации Всемирной организации здравоохранения по состоянию на 10 июня 2022 г. по всему миру зарегистрировано более 532 млн случаев заболевания и около 6,3 млн случаев смерти от COVID-19². Вирус SARS-CoV-2 проникает в организм человека через эпителий верхних отделов дыхательных путей, желудка и кишечника [2]. 5% из инфицированных переносят COVID-19 в крайне тяжелой форме, 14% — в тяжелой, 81% — в легкой форме [3]. Примерно 10,2% больных COVID-19 в связи с тяжестью состояния для лечения размещаются в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4].

Основным показанием для направления больных в ОРИТ является острая дыхательная недостаточность, которая наблюдается у 60–70% больных [5]. Необходимость в искусственной вентиляции легких различается и по данным разных публикаций составляет от 29,3% (Китай) [6], 59% (Великобритания) [7] и до 89,9% (Соединенные Штаты Америки — США) [8]. Летальность больных, переносящих COVID-19 в тяжелой и крайне тяжелой форме и получающих терапию в ОРИТ, высокая и в среднем составляет около 49% [9]. X. Li et al. [10] выявили, что у 11% стационарных больных развивается полиорганная недостаточность (ПОН). Известно, что острое повреждение почек (ОПП) при COVID-19 является одним из наиболее ранних патофизиологических проявлений ПОН [11]. Взаимное влияние нарушений функций легких и почек при COVID-19 формирует синдром взаимного отягощения (легкие — почки).

Y. Cheng et al. [12] продемонстрировали увеличение госпитальной летальности с 13,2 до 33,7% у больных COVID-19 при превышении уровня сывороточного креатинина с 68 ± 16 до 132 ± 39 мкмоль/л. Проявления нарушений функций почек у больных COVID-19 варьируют в широких пределах, от протеинурии и гематурии (44%), изолированной гематурии (26,7%) до ОПП с необходимостью инициирования заместительной почечной терапии (ЗПТ). S. Richardson et al. [8] при изучении исходов лечения 5700 госпитальных больных с COVID-19 регистрировали развитие ОПП, требующей ЗПТ, в 3,2% случаях у больных коечных отделений и в 22% случаях среди больных ОРИТ.

C. Yildirim et al. [13] в обсервационном ретроспективном исследовании в когорте из 348 больных верифицировали ОПП у 17 (4,9%) больных (по критериям инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) [14]: ОПП 1-й стадии — 4 (1,3%), 2-й стадии — 3 (9%) и 3-й стадии — 10 (76,9%) больных). Сходные результаты зафиксированы и китайскими исследователями (Y. Cheng et al. [12]), ОПП было верифицировано у 5,1% больных из 701 госпитализированных с COVID-19. B. Diao et al. [15] в ретроспективном исследовании обнаружили развитие ОПП в 27,1% случаях (у 23 из 85 госпитализированных с COVID-19). Авторы также указывают на увеличение вероятности развития ОПП с возрастом и с наличием сопутствующей патологии. В метаанализе Y.-T. Chen et al. [16], включившем 20 публикаций и 6945 больных (Китай, Италия, Великобритания, США), ОПП было обнаружено у 8,9% больных, страдающих COVID-19.

Патофизиологические механизмы развития ОПП при COVID-19 изучаются. Предполагается, что в основе ОПП при COVID-19 могут лежать сочетание преренальных причин вследствие плохой перфузии нефронов со снижением скорости клубочковой фильтрации и ренальных причин [17]. Вирус SARS-CoV-2, проникший в организм человека через эпителий верхних отделов дыхательных путей, желудка или кишечника, транспортируется в клетку-мишень посредством клеточного рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Распространенностью АПФ-2 по органам (легкие, почки, желудок, кишечник) и объясняют системные проявления COVID-19 [2, 18]. В условиях несостоятельности иммунной системы вирус SARS-CoV-2 активно реплицируется посредством внутриклеточного АПФ-2 и при выходе во межклеточное пространство разрушает клетку-хозяина [19]. H. Su et al. [20] при гистопатологических исследованиях почек 26 умерших больных от COVID-19 обнаружили, что вирус SARS-CoV-2 непосредственно поражает эпителиальные клетки почечных канальцев, и подоциты, тем самым вызывая существенные структурные повреждения. Выявлены также элементы эндотелиального повреждения и окклюзии микрососудистого русла почек.

Цель работы — изучить клинико-эпидемиологические особенности острого повреждения почек при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное проспективное исследование с включением 117 больных, из них 75 мужчин и 42 женщины, страдающих пневмониями тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, находившихся на лечении в ОРИТ 1586-го Военного клинического госпиталя в 2020–2022 гг. Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до

¹ United Nations. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed: 26.05.2022)

² World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Electronic resource]. URL: <https://covid19.who.int/> (accessed: 12.06.2022)

80 лет; верифицированная пневмония тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированная с COVID-19. Критерии исключения: нарушение функций почек в анамнезе; онкологические заболевания.

Исследование проводилось с одобрения локального этического комитета при Московском медико-социальном институте им. Ф.П. Гааза, а также в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (good clinical practice — GCP) и национальными нормами оказания медицинской помощи, с обеспечением безопасности и благополучия участников исследования, которые находились под защитой этических принципов, сформулированных Всемирной медицинской ассоциацией (Хельсинкская декларация), при соблюдении действующего законодательства Российской Федерации.

Больные получали комплексную интенсивную терапию согласно актуальным на момент применения «Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

При поступлении в ОРИТ с целью определения тяжести состояния и прогноза возможного летального исхода все пациенты были рубрифицированы с помощью специализированных протоколов: протокола оценки тяжести состояния пациента в рамках шкалы «Новой ранней предупредительной оценки» (New Early Warning Score — NEWS) [21]; протокола оценки состояния пациента для прогнозирования 30-дневной летальности и потребности в интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержке при внебольничной пневмонии на основании показателей шкалы «Систолического артериального давления, мультилобарной инфильтрации, частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, нарушения сознания, насыщения кислородом гемоглобина крови» (Systolic blood pressure, Multilobar infiltrate, Albumin, Respiratory Rate, Tachycardia, Confusion, low Oxygen, low PH — SMRT-CO) [22]; протокола динамической оценки органной недостаточности на основании показателей шкалы «Оценки систем дыхания и кровообращения, нервной системы и свертывающей системы крови, а также печеночной и почечной функций» (Sequential Organ Failure Assessment — SOFA) [23].

По результатам клинико-лабораторной оценки согласно критериям KDIGO (табл. 1) все больные были разделены на две группы: 1-я группа — 96 больных без ОПП; 2-я группа: — 21 больной с развившимся ОПП.

Инструментальные и лабораторные исследования проводились в 1586-м Военном клиническом госпитале согласно существующим стандартам и протоколам. Клинико-лабораторные показатели больных в динамике проспективно прослеживались с момента госпитализации в ОРИТ и до выписки из стационара.

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся с помощью методов описательной статистики с последующим определением межгрупповой разницы. Использовали приложения пакетов статистического анализа SPSS Statistics (IBM, США). Достоверность межгрупповых различий определяли по непараметрическому *U*-критерию Манна — Уитни. Статистические показатели описывали следующим образом: медиана (Me), интерквартильный размах — первый Q (quartile) квартиль (Q1) и третий (Q3) квартиль. Достоверными считались различия при значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью полимеразной цепной реакции в 79 (67,5%) случаях вирус SARS-CoV-2 был верифицирован в мазках со слизистой носо- и ротоглотки. Антитела к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови выявлялись в следующем соотношении: иммуноглобулинов (Ig) M положительных — 59 (50,4%), отрицательных — 17 (14,5%); IgG положительных — 40 (34,1%), отрицательных — 28 (23,9%). ОПП по критериям KDIGO было верифицировано у 21 (17,9%) больного: 1-я стадия — у 10; 2-я стадия — у 4; 3-я стадия — у 7 больных. SCr увеличивался во всех случаях, при этом объем мочи у 3 больных уменьшился. У 22 (18,8%) больных зафиксировано увеличение сывороточного креатинина выше нормы, но не достигающее диагностических критериев KDIGO, что свидетельствует о нарушении функции почек различной степени у 43 (36,8%). ЗПТ инициировалась у 4 больных, при этом во всех случаях проводились сеансы продленной веновенозной гемодиализации.

Больные были госпитализированы в стационар на 6-е (5; 8) сутки от начала заболевания, а в ОРИТ — на 10-е (8; 12) сутки от начала заболевания, при этом отсутствовала межгрупповая разница времени поступления в стационар и в ОРИТ от начала заболевания. Продолжительность лечения в ОРИТ больных, страдающих ОПП, составило 9 (7; 14) дней, а больных без ОПП — 6 (4; 10 дней).

Таблица 1. Стадии ОПП согласно критериям KDIGO

Table 1. Stages of AKI according to KDIGO criteria

Стадия	Сывороточный креатинин	Объем выделяемой мочи
1-я	в 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 26,5$ мкмоль/л	$< 0,5$ мл/кг/ч за 6–12 ч
2-я	в 2–2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч за ≥ 12 ч
3-я	в 3 раза выше исходного или повышение до ≥ 4 мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии	$< 0,3$ мл/кг/ч за ≥ 24 ч или анурия в течение ≥ 12 ч

После проведенного лечения у всех больных, страдавших ОПП, к моменту выписки из стационара функция почек восстановилась в полном объеме.

Всего умерло 26 (22,2%) больных, из которых 11 (52,4%) страдали ОПП, и 15 (15,62%) были без ОПП (критерий Хи-квадрат — 13,468; $p \leq 0,001$). Непосредственными причинами смерти являлись: острая дыхательная недостаточность — 19 больных, сепсис — 2 человека, сердечная недостаточность — 5 больных. Инвазивная искусственная вентиляция легких проводилась 23 (19,66%) больным, из которых 14 (66,7%) страдали ОПП и 9 (9,38%) были без ОПП (критерий Хи-квадрат — 35,810; $p \leq 0,001$).

Выявлены статистически достоверные межгрупповые отличия по количеству набранных баллов по шкалам NEWS ($p = 0,000975$; SMRT-CO ($p = 0,011555$); SOFA ($p = 0,000042$). Это может свидетельствовать как об утяжелении состояния больного при развитии ОПП, так и об увеличении частоты развития ОПП при прогрессировании воспалительного процесса в легких.

Средний возраст больных, страдающих ОПП, составлял 65 (58; 71) лет, а больных без ОПП — 47,5 (41; 55) лет, больные, страдающие ОПП, оказались статистически

значимо старше, $p = 0,0001$. Статистически значимо различались следующие лабораторные показатели: число эритроцитов ($p = 0,019419$), лейкоцитов ($p = 0,047324$), тромбоцитов ($p = 0,001230$) и концентрации мочевины ($p = 0,000007$), креатинина ($p = 0,0000$), ферритина ($p = 0,048614$), D-димера ($p = 0,004496$). Данное различие свидетельствует о более выраженном системном воспалении у больных, страдающих ОПП.

Статистически незначимая межгрупповая разница наблюдалась по С-реактивному белку (СРБ) ($p = 0,059913$), гемоглобину ($p = 0,116489$), общему белку ($p = 0,203566$) и лимфоцитам ($p = 0,176277$). Отсутствие межгрупповой разницы максимальных концентраций маркера системного воспаления СРБ (страдающие ОПП — 173,8 мг/л (63,1; 203,5); без ОПП — 118,1 мг/л (58,65; 166,15); $p = 0,059913$) можно объяснить проводимой у 101 (86,3%) больного биологически активной (актефра, олумиант) и у 100% больных гормональной терапией (метипред, дексаметазон, преднизолон), которая проводилась как до поступления в ОРИТ, так и в условиях ОРИТ.

В общем виде все клинические, лабораторные и инструментальные показатели обследуемых больных представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клинические, лабораторные и инструментальные показатели обследуемых больных, Ме (Q1; Q3)

Table 2. Clinical, laboratory, and instrumental indicators of the examined patients, Me (Q1; Q3)

Показатель	Больные		
	все	без ОПП	страдающие ОПП
Возраст, лет	49 (43; 62)	47,5 (41; 55)*	65 (58; 71)
Мужчины/женщины, n	75/42	66/30	9/12
Летальность, n (%)	26 (22,2%)	15 (15,62%)	11 (52,4%)
Сроки поступления в стационар от начала заболевания, сут	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6,5 (2; 8)
Сроки поступления в ОРИТ от начала заболевания, сут	10 (8; 12)	10 (8; 12)	10 (7; 12)
Продолжительность лечения в ОРИТ, сутки	7 (5; 11)	6 (4; 10)	9 (7; 14)
Продолжительность лечения в стационаре, сутки	21 (12; 28)	21 (12; 28)	22 (12; 30)
Тяжесть состояния больных по шкале NEWS, балл	10 (8; 11)	9 (8; 11)*	12,5 (10; 13)
Тяжесть состояния больных по шкале SMRT-CO, балл	4 (4; 5)	4 (4; 4)*	5 (4; 6)
Тяжесть состояния больных по шкале SOFA, балл	3 (2; 5)	3 (2; 4)*	7 (4; 9)
Гемоглобин, г/л	127 (115; 139)	127,5 (116,5; 139,5)	120,5 (83; 132)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,33 (3,86; 4,65)	4,41 (3,935; 4,685)	4,07 (2,69; 4,34)
Мочевина, ммоль/л	8,55 (6,7; 12,1)	7,7 (6,6; 10,4)*	17,25 (11,6; 20,2)
Креатинин, мкмоль/л	104 (94; 129)	99,5 (94; 104)*	174,5 (156; 309)
СРБ, мг/л	134,25 (62; 175,9)	118,1 (58,65; 166,1)	173,8 (63,1; 203,5)
Общий белок, г/л	54,7 (51; 59,5)	55 (52; 60)	52 (51; 55)
Ферритин, мкг/л	560,9 (102; 708,3)	102 (102; 579,5)*	596,35 (102; 711)
Лейкоциты, тыс. ед/мкл	7,05 (5,76; 8,92)	6,65 (5,38; 8,41)*	8,45 (6,95; 10,7)
Лимфоциты, %	3,5 (2; 7)	4 (2; 8)	2,5 (1; 4)
D-димер, мг/л	2,19 (0,66; 7,67)	1,55 (0,61; 4,53)*	9,995 (2,78; 10)
Тромбоциты, тыс. ед/мкл	165 (120; 220)	178 (147; 224)*	99 (51; 123)

Примечание: * — различия по сравнению с больными, страдающими ОПП, $p < 0,05$.

Между частотой развития ОПП при COVID-19 и сопутствующими заболеваниями выявлена статистически значимая связь, которая может свидетельствовать о более тяжелом течении COVID-19 у больных с диагностированным ОПП. Имеющиеся у обследуемых больных сопутствующие заболевания представлены в таблице 3.

Определено, что функция почек нарушалась у 43 (36,8%) больных, страдающих пневмониями тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, из них развитие ОПП зафиксировано в 21 (17,9%) случае, а повышение сывороточного креатинина выше нормы, но не достигающее диагностических критериев KDIGO, — в 22 (18,3%) случаях. Полученные результаты свидетельствуют о существенной распространенности поражения почек у больных, страдающих пневмониями тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.

В целом, полученные нами данные хорошо согласуются с результатами многих зарубежных исследователей. Так, J.-Y. Qian et al. [24], D. Wang et al. [25] указывают на то, что эпидемиологические особенности поражения почек при COVID-19 по разным данным находятся в широком диапазоне от 0,5 до 36,6% и зависят от характера течения COVID-19, прямого нефротропного и нефротоксического действия вируса, гипоксии, развития шока. S. Richardson et al. [8], изучив исходы лечения 5700 стационарных больных с COVID-19, сообщили, что ЗПТ проводилась в 3,2% ($n = 81$) случаях в коечных отделениях и в 22% случаях больным реанимационного профиля. В метаанализе (54 публикации, 30 639 больных) S.A. Silver et al. [26] сообщили, что ОПП встречалась у 28% больных, страдающих COVID-19, а совокупная потребность в ЗПТ составила 9%. В когорте больных реанимационного профиля ОПП встречалось в 46% случаях, и в 19% случаях проводилось ЗПТ. Chan L. et al. [27] сообщили, что в когорте из 3993 стационарных больных, страдающих COVID-19, ОПП было верифицировано у 1835 (46%) больных, из которых в 347 (18,9%) случаях инициировалось ЗПТ. ОПП согласно критериям KDIGO были распределены следующим образом: 1-я стадия — 39%, 2-я стадия — 19%, 3-я стадия — 42%. В реанимацию госпитализировано 976 (24%) больных, у 754 (76%) больных в ОРИТ верифицировали ОПП. M. Kanbay et al. [28] указывают

на то, что среди 100 больных у 81 (81%) реанимационного больного, страдающего COVID-19, развилось ОПП (по критериям KDIGO: 1-я стадия — у 44; 2-я стадия — у 10; 3-я стадия — у 27 больных). N. Pode Shakked et al. [29] продемонстрировали, что из 52 больных, страдающих COVID-19, обратившихся за помощью в отделение неотложной помощи, у 22 (42,3%) развилось ОПП, из которых 8 (36,4%) нуждались в ЗПТ.

G. Pei et al. [30] по результатам ретроспективного одноцентрового исследования среди 467 больных, страдающих COVID-19, отметили, что частота развития ОПП (по критериям KDIGO) у стационарных больных, страдающих COVID-19, составляет 4,7%. Также, у 65,8% больных была диагностирована протеинурия, у 41,7% — гематурия, что свидетельствует о большой доле поражения почек у больных, переносящих COVID-19. Авторы также пришли к выводу, что больные, страдающие ОПП, ассоциированной с COVID-19, имели более высокую летальность — 11,2% (28 из 251) по сравнению с летальностью в группе без ОПП — 1,2% (1 из 82). L. Chan et al. [27] пришли к аналогичным выводам и установили, что среди больных COVID-19, ассоциированным с ОПП, летальность составила 50%, в то время как в группе без ОПП — 8%.

Наблюдаемая статистически незначимая межгрупповая разница по длительности лечения больных в ОРИТ — 9 и 6 дней (страдающие ОПП и без ОПП соответственно), а также с учетом того, что среди страдающих ОПП умерло больше, чем без ОПП (52,4 и 15,62% соответственно), на наш взгляд, может свидетельствовать о более тяжелом течении COVID-19 у больных с диагностированным ОПП.

M. Kanbay et al. [28] определили, что в когорте из 770 стационарных больных, страдающих COVID-19, ОПП развилось у 92 (11,9%) больных. Имелась также статистически значимая межгрупповая разница по продолжительности лечения в ОРИТ, так, в группе с ОПП средняя продолжительность стационарного лечения составила 16 дней, в то время как в группе без ОПП — 9,9 дней ($p < 0,001$). Зафиксированы статистически значимые межгрупповые различия в частоте госпитализации в ОРИТ, развитии цитокинового шторма и летальности (63% против 20,7% ($p < 0,001$); 25,9% против 14% ($p = 0,009$) и 47,2% против 4,7% ($p < 0,001$) среди страдающих ОПП и без ОПП соответственно). Об этом же

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у обследуемых больных
Table 3. Concomitant diseases in the examined patients

Заболевание	Больные, страдающие ОПП	Больные без ОПП	p
Алиментарно-конституциональное ожирение	1	12	0,307
Сахарный диабет	2	2	0,090
Ишемическая болезнь сердца	3	11	0,718
Постинфарктный кардиосклероз неизвестной давности	1	0	0,032
Артериальная гипертензия	6	18	0,313
Хроническая сердечная недостаточность	0	7	0,202

свидетельствует выявленная нами статистически значимая межгрупповая разница по количеству набранных баллов по шкалам NEWS, SMRT-CO, SOFA. Это может свидетельствовать, как указывалось ранее, утяжелении состояния больного при развитии ОПП и об увеличении частоты развития ОПП при прогрессировании воспалительного процесса в легких. Крайние степени повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) и почек (ОПП) при пневмонии тяжелого и крайне тяжелого течения инициируют взаимоотягощение острой дыхательной и почечной недостаточности с нарушением водно-электролитного баланса (гипергидратация, гиперкалиемия), кислотно-щелочного состояния смешанного генеза (дыхательного и метаболического), гипоксии смешанного генеза, накопления уремических токсинов, дополнительного синтеза цитокинов в случаях иницирования инвазивной вентиляции легких [31].

Наше заключение о том, что с возрастом увеличивается вероятность поражения почек при COVID-19, полностью подтверждается данными влияния возраста на развитие COVID-19, ассоциированного с ОПП, полученными B. Diao et al. [15]. Авторы показали, что частота развития ОПП у больных в разных возрастных группах была различной: у 60-летних больных и старше — 65,22%, у больных в возрасте менее 60 лет — 24,19% ($p < 0,001$). К аналогичным выводам пришли M. Fisher et al. [32] и подтвердили, что возраст старше 50 лет влияет на развитие COVID-19, ассоциированного с ОПП. В общей когорте из 3345 больных в 1903 (56,9%) случаях зафиксировано развитие ОПП. Также авторы указывают, что независимым фактором риска развития ОПП при COVID-19 является мужской пол и негроидная раса.

B. Diao et al. [15] обращают внимание на наличие статистически значимой связи между частотой развития ОПП при COVID-19 и сопутствующими заболеваниями (при наличии — 69,57%, при отсутствии — 11,29%, $p < 0,001$); ишемической болезни сердца (при наличии — 21,74%, при отсутствии — 4,84%; $p = 0,018$); гипертонической болезни (при наличии — 39,13%, при отсутствии — 2,90%; $p = 0,0007$). Это также полностью согласуется с нашими данными (см. табл. 2).

Таким образом, ОПП встречается почти у каждого пятого больного при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19, утяжеляет

состояние больных и увеличивает летальность. Настороженность врачей в отношении ОПП, ранняя диагностика и своевременное нефропротективное лечение могут снизить возможность наступления неблагоприятных исходов заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Острое повреждение почек развивалось у 17,9% больных при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19, а повышение сывороточного креатинина выше нормы, но не достигающего диагностических критериев KDIGO (сывороточный креатинин — 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 26,5$ мкмоль/л, объем выделенной мочи $< 0,5$ мл/кг/ч за 6–12 ч) у 36,8% больных.

2. С возрастом увеличивается вероятность поражения почек при COVID-19 (средний возраст больных, страдающих ОПП, — 65 (58; 71) лет; без острого повреждения почек — 47,5 (41; 55) лет; $p = 0,0001$).

3. Тяжесть состояния по количеству набранных баллов по шкалам (NEWS ($p = 0,000975$); SMRT-CO ($p = 0,011555$); SOFA ($p = 0,000042$)) у больных, страдающих ОПП, на фоне пневмоний тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19, статистически значимо больше по сравнению с больными без ОПП.

4. Среди больных, страдающих ОПП, определяются статистически значимо ($p < 0,001$) более выраженные проявления системного воспаления (лейкоциты ($p = 0,047324$), тромбоциты ($p = 0,001230$), ферритин ($p = 0,048614$), D-димер ($p = 0,004496$)).

5. Общая летальность составила 26 (22,2%) пациентов, при этом смертей среди больных, страдающих ОПП, было достоверно ($p < 0,001$) больше по сравнению с больными без ОПП (52,4 и 15,62% соответственно).

6. Инвазивная искусственная вентиляция легких проводилась 23 (19,66%) больным, из которых 14 (66,7%) страдали ОПП и 9 (38,3%) были без ОПП (критерий Хи-квадрат — 35,810; $p \leq 0,001$).

7. Продолжительность лечения в ОРИТ больных, страдающих ОПП, составила 9 (7; 14) дней, а больных без ОПП — 6 (4; 10) дней. После проведенного лечения у всех больных, страдавших ОПП, к моменту выписки из стационара функция почек восстановилась в полном объеме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burki T. The origin of SARS-CoV-2 // *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20, No. 9. P. 1018–1019. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30641-1
2. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A., et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract // *World J Gastroenterol*. 2020. Vol. 26, No. 31. P. 4579–4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579
3. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response C.C. for D.C. and P. Vital Surveillances: The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *China CDC Weekly*. 2020. Vol. 2, No. 8. P. 113–122. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032

4. Oliveira E., Parikh A., Lopez-Ruiz A., et al. ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 3. ID e0249038. DOI: 10.1371/journal.pone.0249038
5. Phua J., Weng L., Ling L., et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8, No. 5. P. 506–517. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2
6. Wang Y., Lu X., Li Y., et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19 // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 201, No. 11. P. 1430–1434. DOI: 10.1164/rccm.202003-0736LE
7. Shovlin C.L., Vizcaychipi M.P. Implications for COVID-19 triage from the ICNARC report of 2204 COVID-19 cases managed in UK adult intensive care units // *Emerg Med J*. 2020. Vol. 37, No. 6. P. 332–333. DOI: 10.1136/emermed-2020-209791
8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 20. ID 2052. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
9. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 13. ID 1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
10. Li X., Wang L., Yan S., et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China // *Int J Infect Dis*. 2020. Vol. 94. P. 128–132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053
11. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA*. 2020. Vol. 324, No. 8. ID 782. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
12. Cheng Y., Luo R., Wang K., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 // *Kidney Int*. 2020. Vol. 97, No. 5. P. 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
13. Yildirim C., Ozger H.S., Yasar E., et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients // *Nephrology*. 2021. Vol. 26, No. 6. P. 513–521. DOI: 10.1111/nep.13856
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Inter Suppl*. 2012. Vol. 1. P. 1–126.
15. Diao B., Wang C., Wang R., et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Nat Commun*. 2021. Vol. 12, No. 1. ID 2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1
16. Chen Y.-T., Shao S.C., Hsu C.K., et al. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, No. 1. ID 346. DOI: 10.1186/s13054-020-03009-y
17. Lowe R., Ferrari M., Nasim-Mohi M., et al. Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study // *BMC Nephrol*. 2021. Vol. 22, No. 1. ID 92. DOI: 10.1186/s12882-021-02296-z
18. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Angiotensin-converting enzyme 2: from a vasoactive peptide to the gatekeeper of a global pandemic // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021. Vol. 30, No. 2. P. 252–263. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000692
19. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020. Т. 97, № 4. С. 339–345. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6
20. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int*. 2020. Vol. 98, No. 1. P. 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
21. Jones M. NEWSDIG: The National Early Warning Score Development and Implementation Group // *Clin Med J*. 2012. Vol. 12, No. 6. P. 501–503. DOI: 10.7861/clinmedicine.12-6-501
22. Charles P.G.P., Wolfe R., Whitby M., et al. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia // *Clin Infect Dis*. 2008. Vol. 47, No. 3. P. 375–384. DOI: 10.1086/589754
23. Vincent J.-L., Moreno R., Takala J., et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure // *Intensive Care Med*. 1996. Vol. 22, No. 7. P. 707–710. DOI: 10.1007/bf01709751
24. Qian J.-Y., Wang B., Lv L.-L., Liu B.C. Pathogenesis of Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 // *Front Physiol*. 2021. Vol. 12. ID 586589. DOI: 10.3389/fphys.2021.586589
25. 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. Vol. 323, No. 11. ID 1061. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
26. Silver S.A., Beaubien-Souligny W., Shah P.S., et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis // *Kidney Med*. 2021. Vol. 3, No. 1. P. 83–98.e1. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.11.008
27. Chan L., Chaudhary K., Saha A., et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19 // *J Am Soc Nephrol*. 2021. Vol. 32, No. 1. P. 151–160. DOI: 10.1681/ASN.2020050615
28. Kanbay M., Medetalibeyoglu A., Kanbay A., et al. Acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients // *Int Urol Nephrol*. 2022. Vol. 54, No. 5. P. 1097–1104. DOI: 10.1007/s11255-021-02972-x
29. Pode Shakked N., de Oliveira M.H.S., Cheruiyot I., et al. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: Are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? // *Clin Biochem*. 2022. Vol. 102. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.006
30. Pei G., Zhang Z., Peng J., et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia // *J Am Soc Nephrol*. 2020. Vol. 31, No. 6. P. 1157–1165. DOI: 10.1681/ASN.2020030276
31. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при пневмонии // *Российский медико-социальный журнал*. 2019. Т. 1, № 1. С. 59–73. DOI: 10.35571/RMSJ.2019.1.006
32. Fisher M., Neugarten J., Bellin E., et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study // *J Am Soc Nephrol*. 2020. Vol. 31, No. 9. P. 2145–2157. DOI: 10.1681/ASN.2020040509

REFERENCES

- Burki T. The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):1018–1019. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30641-1
- Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastro-intestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31):4579–4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response C.C. for D.C. and P. Vital Surveillances: The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–122. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032
- Oliveira E, Parikh A, Lopez-Ruiz A, et al. ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida. *PLoS One*. 2021;16(3):e0249038. DOI: 10.1371/journal.pone.0249038
- Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506–517. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2
- Wang Y, Lu X, Li Y, et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1430–1434. DOI: 10.1164/rccm.202003-0736LE
- Shovlin CL, Vizcaychipi MP. Implications for COVID-19 triage from the ICNARC report of 2204 COVID-19 cases managed in UK adult intensive care units. *Emerg Med J*. 2020;37(6):332–333. DOI: 10.1136/emmermed-2020-209791
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;94:128–132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;324(8):782. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
- Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
- Yildirim C, Ozger HS, Yasar E, et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. *Nephrology*. 2021;26(6):513–521. DOI: 10.1111/nep.13856
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl*. 2012;1:1–126.
- Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021;12(1):2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1
- Chen Y-T, Shao SC, Hsu CK, et al. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):346. DOI: 10.1186/s13054-020-03009-y
- Lowe R, Ferrari M, Nasim-Mohi M, et al. Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):92. DOI: 10.1186/s12882-021-02296-z
- Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Angiotensin-converting enzyme 2: from a vasoactive peptide to the gatekeeper of a global pandemic. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021;30(2):252–263. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000692
- Shatunova PO, Bykov AS, Svitich OA, Zverev VV. Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020;97(4):339–345. (In Russ.) DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6
- Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
- Jones M. NEWSDIG: The National Early Warning Score Development and Implementation Group. *Clin Med J*. 2012;12(6):501–503. DOI: 10.7861/clinmedicine.12-6-501
- Charles PGP, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):375–384. DOI: 10.1086/589754
- Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–710. DOI: 10.1007/bf01709751
- Qian J-Y, Wang B, Lv L-L, Liu BC. Pathogenesis of Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019. *Front Physiol*. 2021;12:586589. DOI: 10.3389/fphys.2021.586589
- 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2021;3(1):83–98.e1. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.11.008
- Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151–160. DOI: 10.1681/ASN.2020050615
- Kanbay M, Medetalibeyoglu A, Kanbay A, et al. Acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(5):1097–1104. DOI: 10.1007/s11255-021-02972-x
- Pode Shakked N, de Oliveira MHS, Cheruiyot I, et al. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: Are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? *Clin Biochem*. 2022;102:1–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.006
- Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1157–1165. DOI: 10.1681/ASN.2020030276
- Magomedaliev MO, Korabelnikov DI, Khoroshilov SE. Acute kidney injury in patients with pneumonia. *Russian Medical and Social Journal*. 2019;1(1):59–73. (In Russ.) DOI: 10.35571/RMSJ.2019.1.006
- Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2145–2157. DOI: 10.1681/ASN.2020040509

ОБ АВТОРАХ

***Магомедали Омарасхабович Магомедалиев**, старший ординатор; e-mail: magomedalim@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0483-1050

Даниил Иванович Корабельников, кандидат медицинских наук; e-mail: dkorabelnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0459-0488; SCOPUS: 7801382184; eLibrary SPIN: 7380-7790

Сергей Евгеньевич Хорошилов, доктор медицинских наук; e-mail: intensive@list.ru; ORCID: 0000-0002-0427-8099; eLibrary SPIN: 7071-6642

AUTHORS INFO

***Magomedali O. Magomedaliev**, senior resident; e-mail: magomedalim@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0483-1050

Daniil I. Korabelnikov, candidate of medical sciences; e-mail: dkorabelnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0459-0488; SCOPUS: 7801382184; eLibrary SPIN: 7380-7790

Sergey E. Khoroshilov, doctor of medical sciences; e-mail: intensive@list.ru; ORCID: 0000-0002-0427-8099; eLibrary SPIN: 7071-6642

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.9, 616

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107669>

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИИ ВСЛЕДСТВИЕ УТЕЧКИ БЫТОВОГО ГАЗА

Е.В. Крюков¹, С.В. Гайдук¹, Ю.Б. Говердовский¹, В.Г. Кузьмич¹, А.Б. Богомолов¹,
И.Д. Шаповалов¹, А.А. Михайлов¹, Т.В. Лянгинен¹, С.С. Власов¹, А.А. Иванов²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Филиал № 4 419-го Военного клинического госпиталя, Анапа, Россия

Резюме. Демонстрируется редкий случай тяжелой асфиксии у пациента молодого возраста вследствие утечки бытового газа. Пациент был обнаружен дома в бессознательном состоянии, с признаками дыхательной недостаточности, что потребовало проведения респираторной поддержки на догоспитальном этапе. При поступлении в клинику военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова у пациента отмечалась картина поражения органов кровообращения с развитием острой ишемии миокарда без его повреждения и реактивным гидроперикардом, органов дыхания в виде гипоксического отека легких, осложненного развитием двусторонней внебольничной пневмонии, гидроторакса и тяжелой дыхательной недостаточности, поражения нервной системы с развитием гипоксической энцефалопатии с утратой сознания и двусторонним пирамидным синдромом, органов пищеварения с развитием реактивной постгипоксической гепатопатии, что потребовало госпитализации пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии. В результате проведенного комплексного лечения пациента удалось в полном объеме купировать тяжелые полиорганные повреждения, которые развились в результате острого гипоксического воздействия. Данный клинический случай наглядно показывает важность неотложной, планомерной и полноценной интенсивной терапии на всех этапах оказания помощи лицам с острыми гипоксическими поражениями органов и систем, включая тяжелую внебольничную пневмонию и гипоксическую миокардиодистрофию. Обсуждается влияние ранних сроков начала проведения интенсивной терапии и своевременной эвакуации на этап квалифицированной и специализированной медицинской помощи на эффективность лечебных мероприятий, что играет основополагающую роль в выживаемости данной категории пациентов. В целом при своевременном и полноценном выполнении лечебных мероприятий, направленных на лечение осложнений, даже тяжелые острые гипоксические поражения органов и систем носят обратимый характер, однако могут потребовать длительного стационарного лечения и реабилитационных мероприятий в условиях военной санаторно-курортной организации терапевтического профиля, а также проведения военно-врачебной экспертизы для установления категории годности к дальнейшей военной службе.

Ключевые слова: бытовой газ; метан; внебольничная пневмония; асфиксия; гипоксия; интенсивная терапия; полиорганная недостаточность; гипоксическая миокардиодистрофия; молодой возраст.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Гайдук С.В., Говердовский Ю.Б., Кузьмич В.Г., Богомолов А.Б., Шаповалов И.Д., Михайлов А.А., Лянгинен Т.В., Власов С.С., Иванов А.А. Редкий случай тяжелой асфиксии вследствие утечки бытового газа // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 521–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107669>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107669>

A RARE CLINICAL CASE OF HOUSEHOLD GAS LEAK LEADING TO SEVERE ASPHYXIA

E.V. Kryukov¹, S.V. Gayduk¹, Y.B. Goverdovskiy¹, V.G. Kuzmich¹, A.B. Bogomolov¹,
I.D. Shapovalov¹, A.A. Mihailov¹, T.V. Lyanginen¹, S.S. Vlasov¹, A.A. Ivanov²

¹ Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Branch № 4 of the 419nd Military clinical hospital, Anapa, Russia

ABSTRACT. A rare case of severe asphyxia in a young patient due to household gas leakage WAS presented. The patient was found in an unconscious state with signs of respiratory failure at home, requiring respiratory support at the prehospital stage. The patient had a picture of damage to the circulatory organs with the development of acute myocardial ischemia without damage and reactive hydropericardium, respiratory organs in the form of hypoxic pulmonary edema, complicated by the development of bilateral community-acquired pneumonia, hydrothorax and severe respiratory failure, damage to the nervous system with the development of hypoxic encephalopathy with loss of consciousness and bilateral pyramidal syndrome, digestive organs with the development of reactive posthypoxic hepatopathy. Upon admission to the clinic of the field therapy of the Military Medical Academy of S.M. Kirov, which required hospitalization of the patient in the intensive care unit. It was possible to fully stop severe multiple organ damage that developed as a result of acute hypoxic exposure as a result of the complex treatment. This clinical case clearly demonstrates the importance of emergency, systematic and full-fledged intensive care at all stages of providing care to people with acute hypoxic lesions of organs and systems, including severe community-acquired pneumonia and hypoxic myocardial dystrophy. The influence of the early intensive care initiation and timely evacuation at the stage of qualified and specialized medical care on the effectiveness of therapeutic measures is discussed as this plays a fundamental role in the survival of this category of patients. In general, with timely and full-fledged therapeutic measure implementation aimed at treating complications, even severe acute hypoxic organs lesions and systems are reversible, although this may require long-term inpatient treatment and rehabilitation measures in a military sanatorium-resort organization condition of a therapeutic profile, as well as conducting a military medical examination to establish the fitness category for further military service.

Keywords: household gas; methane; community-acquired pneumonia; asphyxia; hypoxia; intensive care multiple organ failure; hypoxic myocardial dystrophy; young age.

To cite this article:

Kryukov EV, Gayduk SV, Goverdovskiy YB, Kuzmich VG, Bogomolov AB, Shapovalov ID, Mihailov AA, Lyanginen TV, Vlasov SS, Ivanov AA. A rare clinical case of household gas leak leading to severe asphyxia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):521–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107669>

ВВЕДЕНИЕ

Утечки бытового газа в Российской Федерации (РФ) представляют серьезную проблему для населения газифицированных домохозяйств. По данным публичного акционерного общества «Газпром», на 2021 г. уровень газификации страны магистральным газом составил 71%. Также большое число граждан, чьи дома не подключены к системе централизованного газоснабжения, используют в быту сжиженный газ. Газовое оборудование, используемое населением, не всегда отвечает требованиям безопасности, а система контроля не способна предотвратить все несчастные случаи. Министерство РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий не публикует исчерпывающей статистики по утечкам бытового газа, а общеизвестными становятся, как правило, случаи, заканчивающиеся взрывом или большим числом жертв. По данным открытых источников, ежегодно в РФ случается от 150 до 300 утечек бытового газа. Заметим, что в качестве бытового газа при магистральной газификации применяется метан, а для заправки бытовых газовых баллонов применяется пропан или бутан [1]. Метан сам по себе не оказывает токсического действия на организм человека, однако при утечке газа в закрытом помещении происходит постепенное вытеснение из атмосферы кислорода, что вызывает развитие гипоксии и связанных с ней повреждений органов и систем [2–4]. Так же существует проблема ошибок в диагностике данного состояния и, соответственно, некорректного кодирования по международной классификации болезней (МКБ). В МКБ-10 отсутствует отдельная рубрика для патологических изменений вследствие утечки бытового газа, поэтому, учитывая патогенез состояния, корректно использовать рубрики T71 — асфиксия вследствие попадания в среду с низким содержанием кислорода и дополнительный код W81 — случайное или преднамеренное попадание в среду с низким содержанием кислорода. Однако часто для кодировки диагноза ошибочно используется рубрика T59.9 — токсическое воздействие газов неуточненное, а также другие рубрики, вследствие чего реальная распространенность данной патологии остается неизвестной.

Цель исследования — на клиническом примере рассмотреть подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой асфиксии вследствие утечки бытового газа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Военнослужащий по контракту В., 23 лет, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клиники военно-полевой терапии (ВПТ) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в тяжелом состоянии с нарушением витальных функций вследствие тяжелой гипоксической гипоксии. Пациенту было проведено комплексное клиническое обследование, включавшее

общеклинический, биохимический и токсико-химический анализы, регистрацию показателей системы кровообращения и дыхания, выполнение компьютерной томографии головы, груди, живота, диагностической бронхоскопии, консультации специалистов и контроль выявленных патологических изменений в динамике на фоне проводимой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из анамнеза известно, что 02.11.2021 г. военнослужащий не прибыл на утреннее построение в воинской части и не ответил на звонки. Чуть позже на телефон командира подразделения поступил звонок матери, сообщившей, что при телефонном разговоре с сыном около 07:30 он пожаловался на резкое развитие слабости, после чего разговор прервался. Оперативно прибывшим на место офицерам удалось вскрыть квартиру, в которой В. был обнаружен без сознания на полу, в квартире ощущался сильный запах бытового газа. При проведенном позднее расследовании происшествия было выяснено, что в соседней квартире произошла утечка бытового газа. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент был доставлен в Гатчинскую клиническую межрайонную больницу, во время транспортировки осуществлялась инсуфляция 100% кислорода через маску, налажена внутривенная инфузия кристаллоидных растворов. В лечебном учреждении была зафиксирована утрата сознания до уровня комы 1-й степени и выявлено повышение в сыворотке крови уровня креатинина до 146 мкмоль/л, глюкозы до 17,3 ммоль/л. Был установлен предварительный диагноз: отравление природным газом, кома, токсический панкреатит, токсическая почка. В связи с несостоятельностью самостоятельного дыхания (со слов сопровождающего насыщение крови кислородом (SpO_2) соответствовало 72%), пациент был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с параметрами: фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) 50%, минутный объем дыхания (МОД) 9 л.

Для дальнейшего лечения пациент был переведен в клинику ВПТ, при транспортировке в реанимобиле проводилась ИВЛ. При поступлении сознание на уровне комы 1-й степени, состояние было расценено как тяжелое. Очаговой неврологической симптоматики не выявлялось, определялось диффузное повышение рефлексов по пирамидному типу, умеренное повышение мышечного тонуса, патологических знаков не обнаружено. Астенического телосложения, кожный покров бледной окраски, обычной влажности, высыпания не определялись, температура тела 37,5 °C. Над легкими выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы, преимущественно в нижних отделах. Диурез по мочевого катетеру, сохранен. Со стороны других органов и систем при осмотре патологические изменения

не выявлялись. При лабораторном обследовании была выявлена анемия легкой степени (рис. 1).

Наблюдалось повышение маркеров повреждения кардиомиоцитов — тропонина Т до 440 нг/л, МВ-изофермента креатинфосфокиназы (КФК-МВ) до 52,14 МЕ/л, общей КФК до 296 МЕ/л, что было расценено как признаки гипоксической миокардиодистрофии (рис. 2).

Повышение уровня прокальцитонина (ПКТ) до 2,95 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) до 104 мг/л и Д-димера до 1420 нг/мл расценено как признаки эндотоксемии, вероятно развившейся на фоне внебольничной пневмонии). Повышение уровня печеночных трансаминаз и амилазы расценивалось как гепатопатия постгипоксического генеза (рис. 3).

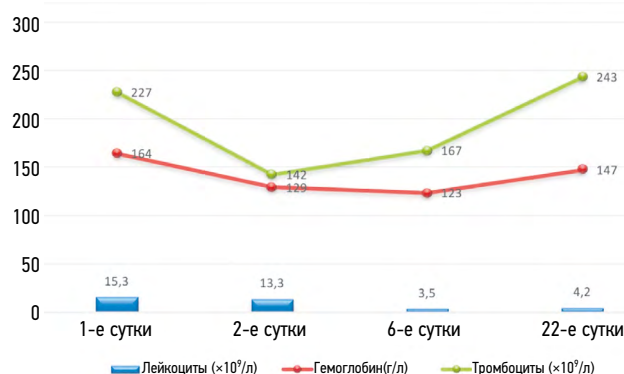


Рис. 1. Динамика показателей клинического анализа крови
Fig. 1. Dynamics of indicators of clinical blood analysis

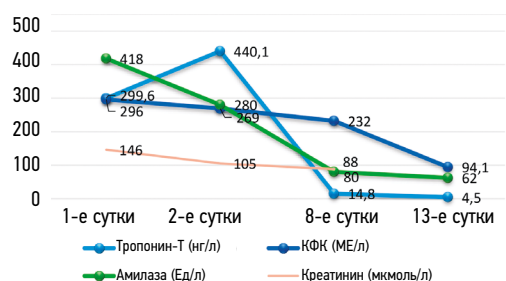


Рис. 2. Динамика некоторых показателей биохимического анализа крови
Fig. 2. Dynamics of some indicators of biochemical blood analysis

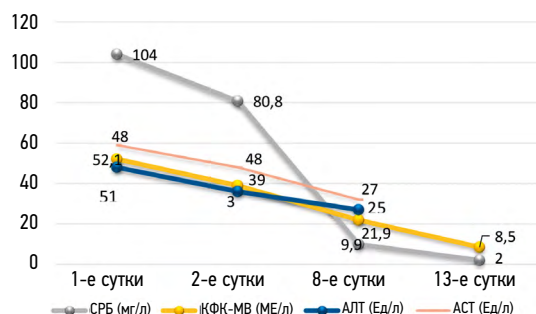


Рис. 3. Динамика некоторых показателей биохимического анализа крови
Fig. 3. Dynamics of some indicators of biochemical blood analysis

Также были выявлены дисметаболические нарушения в виде повышения уровня калия до 6 ммоль/л и незначительного снижения общего белка. При токсико-химическом исследовании биосред в моче были обнаружены следы 1,4-бензодиаземина и трамадола, что было связано с введением данных препаратов при интубации трахеи на предыдущем этапе оказания медицинской помощи. В первые сутки наблюдения была выполнена компьютерная томография (КТ) головы, груди, живота, таза, при которой определялись признаки сливной альвеолярной инфильтрации легочной ткани с преимущественным выполнением объема в задних базальных отделах обоих легких (рис. 4).

На электрокардиограмме (ЭКГ) на фоне нормосистолии с частотой сердечных сокращений 74 уд/мин выявлялась неполная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ), изменение процессов реполяризации в I и aVL отведениях, небольшая горизонтальная депрессия сегмента S-T с инверсией зубца T, на фоне синдрома ранней реполяризации желудочков (рис. 5).

По данным анамнеза, результатам проведенного обследования был установлен предварительный диагноз: асфиксия (МКБ-10 T71). Случайное или преднамеренное попадание в среду с низким содержанием кислорода (МКБ-10 W81).

Осложнения: 1) энцефалопатия смешанного (постгипоксического, дисметаболического) генеза в виде двустороннего пирамидного синдрома, синдрома угнетения сознания. Кома 1-й степени от 02.11.2021 г.; 2) внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. SMART-COP — 3 балла. Дыхательная недостаточность 2-й степени от 02.11.2021 г.; 3) миокардиодистрофия смешанного (постгипоксического, дисметаболического) генеза; 4) гепатопатия смешанного (постгипоксического, дисметаболического) генеза; 5) острое повреждение почек постгипоксического генеза.

Операции и манипуляции: катетеризация правой подключичной вены от 02.11.2021 г.; постановка

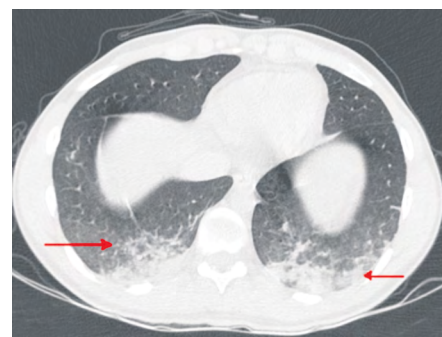


Рис. 4. КТ при поступлении (02.11.2021). Стрелками указаны признаки сливной альвеолярной инфильтрации легочной ткани с преимущественным выполнением объема в задних базальных отделах обоих легких
Fig. 4. CT at admission (02.11.2021). Arrows indicate signs of draining alveolar infiltration of lung tissue with predominant volume in the posterior basal sections of both lungs

мочевому катетеру от 02.11.2021 г.; интубация трахеи и ИВЛ от 02.11.2021 г.; автомедицинская эвакуация от 02.11.2021 г.

В связи со стойким значимым повышением уровня тропонина пациент был осмотрен эндоваскулярным хирургом: учитывая отсутствие признаков кардиологической патологии в анамнезе, отсутствие характерной клинической картины острого коронарного синдрома, нехарактерную для классического инфаркта динамику кардиоспецифических ферментов, отсутствие признаков повреждения на ЭКГ, зон (гипо-)акинезии при ЭхоКГ, маловероятно наличие классического инфаркта миокарда. Кардиохирургическое лечение и выполнение коронароангиографии не показаны, выявленные лабораторно-инструментальные изменения обусловлены миокардиодистрофией смешанного генеза.

В отделении реанимации была продолжена ИВЛ аппаратом HAMILTON C2 в режиме ASV с параметрами FiO_2 50%, МОД 9 л, на этом фоне f -16, V_t 600 мл, SpO_2 99%. Была назначена терапия: антибактериальная (цефтриаксон по 1 г 2 раза в день, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день), антикоагулянтная (надропарин 0,6 мл подкожно 2 раза в день), кардиометаболическая (мельдония дигидрат (милдронат), инозин, тиамин, пиридоксин), нейропротективная (этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин (цитохлорин)), антигипоксическая (метглюмина натрия сукцинат (реамберин)), муколитическая (ацетилцистеин, амброксол, ипратропия бромид + фенотерол) [5, 6].

На фоне проводимой интенсивной терапии на вторые сутки у пациента была отмечена положительная динамика в виде восстановления самостоятельного дыхания и восстановлении сознания до ясного, в связи с чем был экстубирован. После восстановления самостоятельного дыхания контактен, астенизирован, предъявлял жалобы на кашель, головокружение, головную боль, выраженную общую слабость. Был осмотрен в динамике неврологом, диагностировано состояние после постгипоксической энцефалопатии в виде астенического синдрома. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлена МР-картина ликворной кисты прямого синуса твердой мозговой оболочки, арахноидальной кисты височного рога правого бокового желудочка. Признаков повреждения структур головного мозга не выявлено. В рамках дообследования была выполнена эхокардиография, при которой определялись признаки дисплазии соединительной ткани — миксоматозная дегенерация створок митрального клапана (МК), пролапс передней створки МК 1-й степени с митральной регургитацией 1-й степени, приклапанная трикуспидальная регургитация. Фракция выброса составляла 60%, признаков диастолической дисфункции не выявлено. Отмечалась положительная динамика в виде снижения лабораторных показателей — КФК, КФК-МВ, ПКТ, Д-димера, СРБ, что свидетельствовало об обратимом поражении внутренних органов (см. рис. 2, 3). На фоне инфузионно-детоксикационной

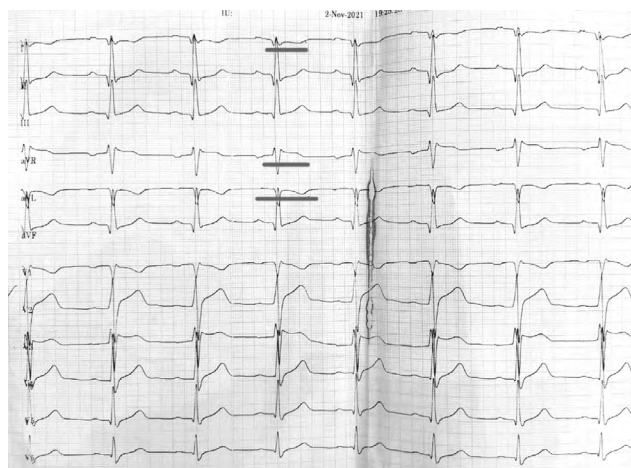


Рис. 5. ЭКГ при поступлении в стационар. Указаны изменения процессов реполяризации в I и aVL отведениях, небольшая горизонтальная депрессия сегмента ST с инверсией зубца T
Fig. 5. Electrocardiogram at hospital admission. Changes in repolarization processes in the I and aVL leads, a small horizontal ST segment depression with T wave inversion are indicated

терапии ко вторым суткам нормализовались уровни электролитов.

На третьи сутки наблюдалась устойчивая положительная динамика состояния пациента. Сознание ясное, ориентирован в полном объеме, астенизирован. Самостоятельное дыхание эффективное, на фоне инсуффляции увлажненного кислорода через носовые канюли, SpO_2 составляла 98–99%, так же при дыхании атмосферным воздухом не снижалась ниже 96%, что свидетельствовало о купировании дыхательной недостаточности. Был расширен двигательный режим в пределах палаты, в связи с чем был удален мочевой катетер, диурез адекватен водной нагрузке. По данным ЭКГ отмечалась положительная динамика нарушений процессов реполяризации, нормализация сегмента S–T. Была выполнена контрольная КТ груди, при которой определялся правосторонний малый гидроторакс, гидроперикард, в динамике — уменьшение объема альвеоларно-интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы. Также была выполнена лечебно-диагностическая санационная бронхоскопия, при которой выявлены признаки ларингита, слизисто-гнойного эндотрахеобронхита, взяты промывные воды для бактериологического исследования. По результатам посевов рост микроорганизмов не обнаружен, в связи с чем антибактериальная терапия была назначена эмпирически. Лабораторно в динамике определялось снижение уровней СРБ, КФК, КФК-МВ (см. рис. 2, 3).

В дальнейшем состояние улучшалось, сохранялись жалобы на малопродуктивный кашель, умеренную общую слабость, однако в связи с выраженными полиорганными нарушениями пациент продолжал находиться в ОРИТ. На восьмые сутки было проведено контрольное лабораторно-инструментальное обследование, по результатам которого отмечена нормализация показателей

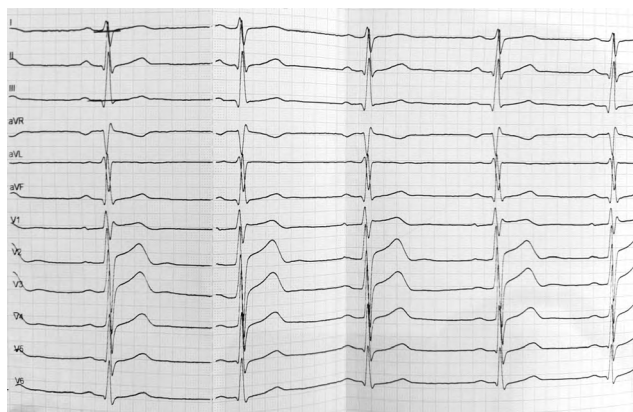


Рис. 6. ЭКГ на 9-е сутки лечения. Без патологических изменений, вариант нормы

Fig. 6. ECG on the 9th day of treatment. A variant of the norm without pathological changes

клинического анализа крови (см. рис. 1), уровней КФК, КФК-МВ, тропонина Т, амилазы, АЛТ, АСТ (см. рис. 2, 3). Сохранялось незначительное повышение уровня СРБ. На девятые сутки ЭКГ соответствовала норме (рис. 6).

Рентгенологически очаговые и инфильтративные изменения легочной паренхимы разрешились, данных о наличии жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не получено (рис. 7).

В связи с разрешением инфильтрации легочной ткани была отменена антибактериальная терапия, и пациент был переведен в терапевтическое отделение, где пациенту было проведено комплексное обследование с целью определения тяжести увечья и вынесения экспертного заключения о годности к дальнейшему прохождению военной службы.

По результатам проведенного лабораторно-инструментального обследования все ранее измененные показатели нормализовались. В клиническом анализе крови сохранялся относительный лимфоцитоз с незначительной нейтропенией (см. рис. 1).

Учитывая, что бытовой газ (метан) не оказывает самостоятельного токсического действия на человека, в результате перенесенной асфиксии при попадании в среду с низким содержанием кислорода развилась картина поражения органов кровообращения с развитием острой ишемии миокарда без его повреждения и реактивным гидроперикардом, органов дыхания в виде гипоксического отека легких, осложненного развитием двусторонней внебольничной пневмонии, гидроторакса и дыхательной недостаточности 3-й степени, поражения нервной системы с развитием гипоксической энцефалопатии с утратой сознания и двусторонним пирамидным синдромом, органов пищеварения с развитием реактивной постгипоксической гепатопатии, потребовавших лечения пациента в ОРИТ. На момент получения травмы развились нарушения функции органов нервной системы, дыхания, оцениваемые как тяжелые, и нарушения органов кровообращения и пищеварения с умеренным нарушением функции, которые



Рис. 7. КТ от 15.11.2021. Разрешение признаков альвеолярной инфильтрации легочной паренхимы

Fig. 7. CT from 11.15.2021. Resolution of signs of alveolar infiltration of the pulmonary parenchyma

в результате проведенного лечения были купированы без формирования выраженных остаточных последствий для здоровья.

По результатам комплексного обследования и лечения пациент был осмотрен врачом медицинской реабилитации. С целью восстановления функций систем кровообращения и дыхания, купирования астенического синдрома и повышения толерантности к физической нагрузке было рекомендовано направление пациента для реализации мероприятий 3-го этапа медицинской реабилитации в условиях военной санаторно-курортной организации терапевтического профиля.

Выраженность нарушений функций органов и систем органов, развившихся при асфиксии после завершения основного курса лечения, были расценены военно-врачебной комиссией как легкое увечье. На основании Постановления правительства РФ от 04.07.2013 № 565, в связи с тяжестью перенесенных осложнений, а также сохранением астении после завершения курса лечения, военнослужащий В. признан военно-врачебной комиссией временно не годным к военной службе (категория годности к военной службе «Г»), и вынесено решение о направлении пациента в военную санаторно-курортную организацию для проведения реабилитационного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Утечки бытового газа — актуальная проблема в странах с высоким уровнем газификации. К сожалению, даже современные профилактические мероприятия, проводимые газовой службой, не позволяют полностью исключить данные аварии. Несмотря на то, что природный газ (метан) не оказывает прямого токсического действия на организм человека, вытеснение из атмосферного воздуха кислорода приводит к гипоксическому повреждению органов и систем организма, что было ярко продемонстрировано данным клиническим случаем. В ранней диагностике большое значение имеет четкое указание на утечку

бытового газа. Как и при любом гипоксическом состоянии другого генеза, мероприятия первой помощи должны быть направлены на немедленное обеспечение доступа кислорода, проходимости дыхательных путей, а при остановке самостоятельного дыхания — принудительная вентиляция легких через интубационную трубку либо при помощи мешка Амбу. На этапе специализированной медицинской помощи дальнейшее лечение должно быть направлено

на купирование тканевой гипоксии и ее последствий, а также развившихся осложнений. Как показал анализ клинического случая, при своевременном и полноценном выполнении лечебных мероприятий, направленных на лечение осложнений, даже тяжелые острые гипоксические поражения органов и систем носят обратимый характер, но могут требовать длительного стационарного лечения и реабилитационных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Журавлев А.А., Пискулов Н.С., Кириченко Е.П., Крупина Н.А. Отравления компонентами бытового газа // Судебная медицина. 2016. Т. 2, № 2. С. 84.
2. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология. Москва: Практическая медицина, 2017. 776 с.
3. Янковский В.Э., Шадымов А.Б., Казымов М.А., Юрченко А.Ю. Смерть от вдыхания бытового газа — это отравление или...? // Вестник судебной медицины. 2014. Т. 3, № 2. С. 39–41.
4. Калинина Е.Ю. Особенности судебно-медицинской диагностики отравлений бытовым газом у живых лиц // Со-

- временные проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 248.
5. Евсеева М.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2008. Т. 6, № 1. С. 3–25.
6. Ливанов Г.А., Александров М.В., Батоцыренов Б.В., и др. Пути предупреждения и лечения токсико-гипоксической энцефалопатии у больных с острыми тяжелыми отравлениями // Клиническая медицина. 2011. Т. 89, № 6. С. 56–59.

REFERENCES

1. Zhuravlev AA, Piskulov NS, Kirichenko EP, Krupina NA. Otravleniya komponentami bytovogo gaza. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2016;2(2):84. (In Russ.).
2. Litvitskii PF. *Klinicheskaya patofiziologiya*. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2017. 776 p. (In Russ.).
3. Yankovsky VE, Shadymov AB, Kazymov MA, Yurchenko AY. Death by inhalation of city gas - is it poisoning or...? *Vestnik sudebnoi meditsiny*. 2014;3(2):39–41. (In Russ.).
4. Kalinina EYu. Characteristics of forensic medical diagnosis of poisoning by household gas in living persons. *Modern*

- Problems of Science and Education. Surgery*. 2015;(6):248. (In Russ.).
5. Evseeva MA, Evseev AV, Pravdivtsev VA, Shabanov PD. Mekhanizmy razvitiya ostroi gipoksii i puti ee farmakologicheskoi korrektsii. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2008;6(1):3–25. (In Russ.).
6. Livanov GA, Aleksandrov MV, Batotsyrenov BV, et al. Methods for the prevention and treatment of toxico-gipocical encephalopathy in patients with acute severe poisoning. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2011;89(6):56–59. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Илья Дмитриевич Шаповалов**, адъюнкт;
e-mail: ilshapovalov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7986-3359;
eLibrary SPIN: 9775-9491

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867;
Researcher Id: AAO-9491-2020; eLibrary SPIN: 3900-3441

Сергей Валентинович Гайдук, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: gaiduksergey@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-1524-9493; eLibrary SPIN: 8602-4922

AUTHORS INFO

***Ilya D. Shapovalov**, adjunct; e-mail: ilshapovalov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-7986-3359; eLibrary SPIN: 9775-9491

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936;
SCOPUS: 57208311867; Researcher Id: AAO-9491-2020;
eLibrary SPIN: 3900-3441

Sergey V. Gaiduk, doctor of medical sciences, associate Professor; e-mail: gaiduksergey@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-1524-9493; eLibrary SPIN: 8602-4922

Юрий Борисович Говердовский, доктор медицинских наук;
e-mail: goverdoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1241-9725;
eLibrary SPIN: 2605-7097

Владимир Геннадьевич Кузьмич, кандидат медицинских наук;
e-mail: q-zmich1978@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-7754-3634; eLibrary SPIN: 7135-6357

Алексей Борисович Богомолов, кандидат медицинских наук;
e-mail: Bg-ab@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6110-1097;
eLibrary SPIN: 4175-2774

Алексей Анатольевич Михайлов, адъюнкт;
e-mail: auri8@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5656-2764;
eLibrary SPIN: 3957-6107

Тимофей Владимирович Лянгинен, кандидат медицинских наук;
e-mail: finn_off@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3816-9242;
eLibrary SPIN: 3494-6532

Станислав Сергеевич Власов, кандидат медицинских наук;
e-mail: vlasovstass@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3407-1096;
eLibrary SPIN: 8827-0797

Артем Александрович Иванов, ординатор;
e-mail: rusfanstar@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1009-6096

Yuriy B. Goverdovskiy, doctor of medical sciences;
e-mail: goverdoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1241-9725;
eLibrary SPIN: 2605-7097

Vladimir G. Kuzmich, candidate of medical sciences;
e-mail: q-zmich1978@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7754-3634;
eLibrary SPIN: 7135-6357

Alexey B. Bogomolov, candidate of medical sciences;
e-mail: Bg-ab@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6110-1097;
eLibrary SPIN: 4175-2774

Alexey A. Mihailov, adjunct; e-mail: auri8@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-5656-2764; eLibrary SPIN: 3957-6107

Timofei V. Lyanginen, candidate of medical sciences;
e-mail: finn_off@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3816-9242;
eLibrary SPIN: 3494-6532

Stanislav S. Vlasov, candidate of medical sciences;
e-mail: vlasovstass@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3407-1096;
eLibrary SPIN: 8827-0797

Artem A. Ivanov, resident; e-mail: rusfanstar@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-1009-6096

УДК 578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108468>

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА

М.А. Харитонов, В.В. Иванов, С.Л. Гришаев, О.А. Мальцева, Е.С. Булка, К.А. Булка

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Появление в 2020 г. новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2 поставило перед врачами различных специальностей задачи по быстрой ее диагностике, лечению и разработке эффективных курсов реабилитационных мероприятий. Познания медицинского сообщества о патогенезе течения поражения респираторного тракта при COVID-19 совершенствуются, однако расстановка ключевых акцентов в понимании течения этой патологии продолжается и сегодня. Предполагаемые реперные точки вируса SARS-CoV-2: васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы, напоминающие клинику антифосфолипидного синдрома. Несмотря на более высокий риск развития вторичных инфекционных осложнений у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями и высоким риском тяжелого течения COVID-19, ее лечение проводится в соответствии с общими рекомендациями, ориентированными на среднестатистического пациента. На отдельном примере продемонстрирован успешный опыт лечения в стационаре пациента, страдающего коморбидной легочной патологией и новой коронавирусной инфекцией. Длительность лечения и сложность подбора курса реабилитационных мероприятий обуславливались наличием у пациента в анамнезе центрального плоскоклеточного рака легкого, перенесенного по этому поводу оперативного вмешательства (билобэктомии), лучевой и химиотерапии, а также осложнения в виде тромбоэмболии легочной артерии. В ходе обследования и лечения дифференцирована сопутствующая респираторная патология — хроническая обструктивная болезнь легких, подобрана ее базисная терапия, что сделало более эффективным этап медицинской реабилитации. Состояние пациента потребовало более тщательного подбора проводимой комбинированной противовоспалительной, бронхолитической, муколитической и антибактериальной терапии, чем у пациентов без сопутствующей патологии. В результате диагностики сопутствующей бронхолегочной патологии, проведенного лечения и комплекса реабилитационных мероприятий удалось добиться нормализации респираторной функции, компенсации сопутствующей бронхолегочной патологии. Важными факторами в подборе адекватной терапии пациентам пожилого возраста, страдающим коронавирусной инфекцией с коморбидной легочной патологией, являются тщательный диагностический поиск и оптимальное лечение всей соматической патологии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; рак легких; курение; Д-димер; тромбоэмболия легочной артерии; компьютерная томография; хроническая обструктивная болезнь легких; бронхолитик; реабилитация.

Как цитировать:

Харитонов М.А., Иванов В.В., Гришаев С.Л., Мальцева О.А., Булка Е.С., Булка К.А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у коморбидного пациента // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 529–536. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108468>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108468>

COURSE FEATURES OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN A COMORBID PATIENT

M.A. Kharitonov, V.V. Ivanov, S.L. Grishaev, O.A. Maltseva, E.S. Bulka, K.A. Bulka

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The appearance of a new coronavirus infection (COVID-19) in 2020 caused by the SARS-CoV-2 virus set tasks for doctors of various specialties to quickly diagnose, treat, and develop effective rehabilitation measures. The medical community's knowledge about the respiratory tract lesions pathogenesis course in COVID-19 is going to improve, but the key accents placement in understanding this pathology course continues today. Suspected SARS-CoV-2 virus reference points are as follows: vascular endothelial dysfunction, coagulopathy, thrombosis resembling the antiphospholipid syndrome. Treatment is carried out in accordance with general recommendations aimed at the average patient despite the higher secondary infectious complications risk in patients suffering from cancer and a high severe COVID-19 risk. A successful inpatient treatment experience in patients suffering from comorbid pulmonary pathology and a new coronavirus infection is demonstrated on a separate example. The treatment duration and the complexity of selecting a rehabilitation measures course were due to the patient's history of central squamous cell lung cancer, surgical intervention (bilobectomy), radio- and chemotherapy, as well as complications in the form of pulmonary embolism. The concomitant respiratory pathology was differentiated (chronic obstructive pulmonary disease) during examination and treatment and basic therapy was selected, which made the medical rehabilitation stage more effective. The patient's condition required a more careful selection of combined anti-inflammatory, broncholytic, mucolytic, and antibacterial therapy than in patients without concomitant pathology. Treatment and a complex of rehabilitation measures, normalization of respiratory function, compensation for concomitant bronchopulmonary pathology was possible to be achieved as a result of the diagnosis of concomitant bronchopulmonary pathology. Careful diagnostic search and optimal treatment of all somatic pathology are important factors in the selection of adequate therapy for elderly patients suffering from coronavirus infection with comorbid pulmonary pathology.

Keywords: new coronavirus infection; lung cancer; smoking; d-dimer; pulmonary artery embolism; computed tomography; chronic obstructive lung disease; bronchodilator; rehabilitation.

To cite this article:

Kharitonov MA, Ivanov VV, Grishaev SL, Maltseva OA, Bulka ES, Bulka KA. Course features of a new coronavirus infection in a comorbid patient. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):529–536. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108468>

ВВЕДЕНИЕ

К началу 2022 г. в мире зарегистрировано более 400 млн случаев COVID-19 и приблизительно 6 млн смертей [1]. На сегодняшний день медицинское сообщество продолжает искать единую точку зрения на патогенез, профилактику и лечение новой коронавирусной инфекции [2–9]. Пневмония, вызванная вирусом SARS-CoV-2, отличается от бактериальной инфекции [6–9]. У пациентов с критическим течением COVID-19 развиваются васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам с клинической картиной, напоминающей выраженный антифосфолипидный синдром. Появление COVID-19 в мире поставило перед специалистами разного профиля здравоохранения задачи, связанные не только с быстрой диагностикой и лечением, но и с оказанием качественной медицинской помощи, включающей реабилитационные мероприятия после и во время перенесения новой коронавирусной инфекции [9]. Несмотря на более высокий риск развития вторичных инфекционных осложнений у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями и имеющих высокий риск тяжелого течения COVID-19, лечение новой коронавирусной инфекции проводится в соответствии с общими рекомендациями для пациентов, страдающих COVID-19, но более тщательным мониторингом состояния пациентов, контролем уровня С-реактивного белка (СРБ) и других маркеров системного воспаления [5].

Цель исследования — на отдельном клиническом примере продемонстрировать необходимость сохранения принципов индивидуализированного подхода в дифференциальной диагностике, выборе тактики и объема лечебных мероприятий у коморбидных пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент В., 60 лет, с длительным стажем курения в анамнезе (40 пачколет), без установленных диагнозов со стороны органов дыхания, обратился за медицинской помощью в стационар с жалобами на влажный кашель с отделением мокроты слизисто-гнойного характера, больше по утрам. Принимая во внимание неблагоприятную эпидобстановку, возраст, жалобы и анамнестические данные, была выполнена компьютерная томография груди. По данным первичной спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК) в области бифуркации сегментарных 8-го и 9-го бронхов перибронхиально определялось образование с нечеткими неровными контурами, размером 20 × 16 мм, включающее в себя лимфатический узел, 8-й бронх — с признаками сужения до 3 мм на протяжении 10 мм, 9-й бронх — без признаков сужения, соответствующие сегментарные артерии интимно прилежали к образованию, пневматизация легочной ткани — неравномерная за счет участков центрилобулярной и парасептальной эмфиземы в верхних долях обоих легких, дисковидный ателектаз в S10 правого легкого (рис. 1).

По результатам СКТ ОГК врачом-консультантом была рекомендована консультация онколога. Пациент был направлен в онкологический диспансер, где после проведения ряда обследований выставлен предварительный диагноз: центральный перибронхиальный рак нижней доли правого легкого T2N1M0, стадия IIB.

Через месяц было проведено оперативное вмешательство: торакотомия справа, расширенная нижняя билобэктомия. Выполнено прижизненное патологоанатомическое исследование операционного материала, по результатам которого выдано заключение: немелкоклеточный рак

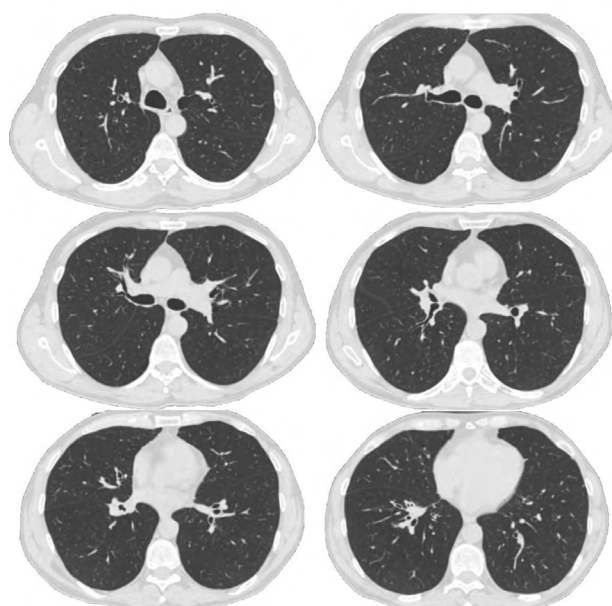


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента В. при первичном обследовании
Fig. 1. Spiral computed tomography of patient B's chest organs during initial examination

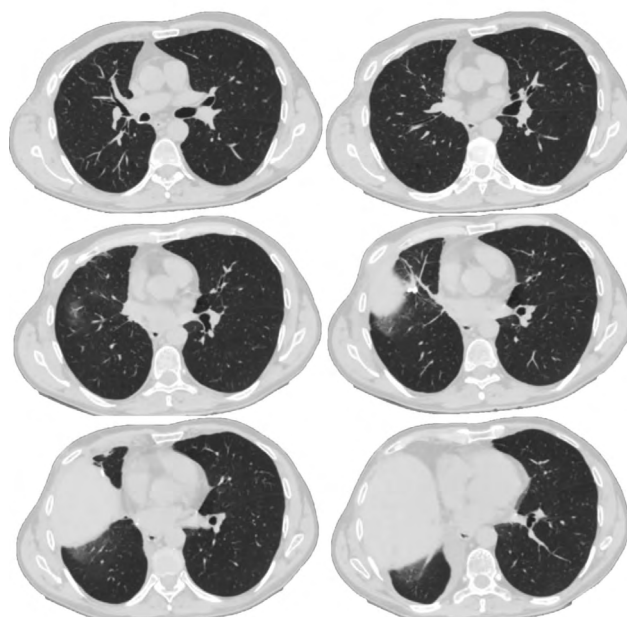


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента В. после билобэктомии в период проведения химиотерапии

Fig. 2. Spiral computed tomography of patient B's chest organs after bilobectomy during chemotherapy

правого нижнедолевого бронха (около 70% — плоско-клеточный рак G3; имеются участки (около 30%) гнездового строения — нельзя исключить крупноклеточный нейроэндокринный компонент); имеется периневральная инвазия 4,5 см в наибольшем измерении, обтурирующая просвет бронха; опухоль в крае резекции дополнительно досеченого промежуточного бронха с метастазами в различные группы лимфоузлов правого легкого. По результатам гистологического заключения диагноз был скорректирован: центральный перибронхиальный рак нижней доли правого легкого pT2b pN2 cM0 стадия IIIA.

Проведены 3 курса химиотерапии (через месяц после оперативного вмешательства) по схеме: паклитаксел + + цисплатин, осложнившиеся полинейропатией 2–3-й степени и болевым синдромом в костях 2-й степени, слабостью 2-й степени. На рисунке 2 представлены результаты СКТ ОГК от 18.05.2021 г.: в области культы средне- и нижнедолевых бронхов узловых образований не выявлено, верхняя доля расправлена; в правой плевральной полости жидкость толщиной слоя 12 мм; в верхних долях обоих легких центрилобулярная и парасептальная эмфизема; в S10 слева кальцинированные очаги до 2 мм; в легких плотные полиморфные очаги до 4 мм без динамики, вероятно фиброзного генеза; лимфоаденопатия не выявляется. Исследование проводилось в период проведения химиотерапии.

Через полтора месяца после химиотерапии проведена лучевая терапия. В последующем наблюдался у онколога без признаков рецидива. Через полгода во время планового обследования у онколога, в рамках которого проводилось СКТ ОГК (изображение не сохранено), выявлена

тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА), рекомендован прием антикоагулянтной терапии с последующей плановой консультацией кардиолога. Постепенно пациент стал отмечать нарастание одышки, делающей невозможным выполнение простых бытовых действий, в связи с чем через три дня обратился за консультацией к кардиологу. Из кабинета врача кардиолога по неотложным показаниям бригадой скорой помощи был доставлен в многопрофильный стационар, где был установлен диагноз: ТЭЛА мелких ветвей, как осложнение течения онкологического процесса. На фоне проводимой антикоагулянтной терапии (ривароксабан) пациент отмечал улучшение общего самочувствия. Через неделю от начала лечения без проведения контрольных инструментальных исследований пациент В. в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторный этап под наблюдение участкового врача.

Однако вечером в день выписки пациент отметил нарастание озноба, выраженной общей слабости, повышение температуры тела до фебрильных значений (38–39°C), не купируемые приемом противовоспалительных препаратов. Через три дня амбулаторно был выполнен анализ на SARS-CoV-2, результат которого оказался положительным. Участковым терапевтом была назначена противовирусная и антибактериальная терапия (фавипиравир, левофлоксацин) на дому. Амбулаторное лечение оказалось неэффективным. В связи с сохраняющейся лихорадкой, нарастанием слабости и одышки по неотложным показаниям бригадой скорой медицинской помощи был доставлен в многопрофильный стационар с диагнозом: коронавирусная инфекция,

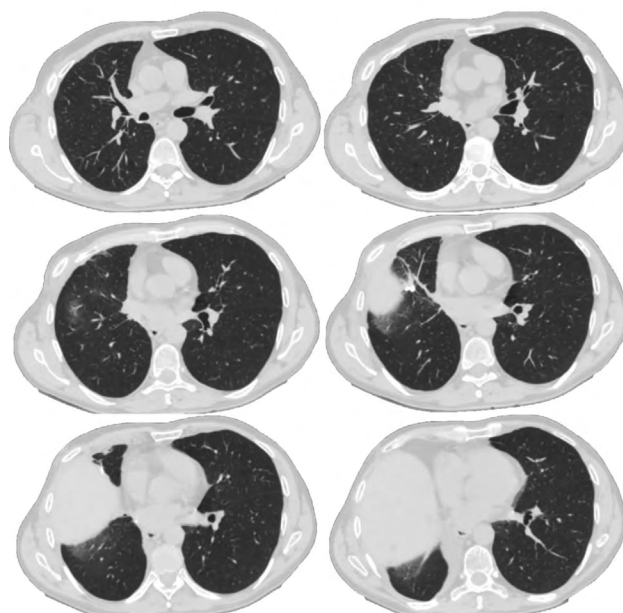


Рис. 3. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента В. при поступлении на реабилитационное лечение

Fig. 3. Spiral computed tomography of patient B's chest organs upon admission to rehabilitation treatment

вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелого течения, осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией (КТ-3) с дыхательной недостаточностью 3-й степени.

Выполнена СКТ ОГК (изображение не сохранено), где на фоне правосторонней нижней билобэктомии определялись фокусы инфильтрации по типу «матового стекла» с нечеткими контурами с тяжистыми уплотнениями; объем поражения — 55–65%; частично осумкованная жидкость в плевральной полости толщиной слоя 24 мм.

На фоне проводимой противовирусной, антибактериальной, антикоагулянтной и муколитической терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения кашля, одышки, повышения толерантности к физической нагрузке. При контрольной СКТ ОГК через три недели от заболевания (изображение не сохранено) отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема и интенсивности ранее выявленных участков инфильтрации с преобразованием их в ретикулярные уплотнения. Объем повреждения до 40% справа, 60% слева; частично осумкованная жидкость в плевральной полости толщиной слоя 13 мм.

Был выписан из стационара в стабильном состоянии, рекомендовано продолжение антикоагулянтной терапии. Перед выпиской выполнен лабораторный контроль крови: Д-димер 1319 нг/мл, СРБ 0,03 мг/дл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 4 мм/ч. Несмотря на высокий уровень Д-димера, антикоагулянтная терапия не была назначена.

В течение недели после выписки, находясь на амбулаторном лечении по месту жительства, стал отмечать нарастание одышки, усиление продуктивного кашля

с отхождением мокроты гнойного характера, снижение толерантности к физическим нагрузкам. В связи с этим вновь обратился за медицинской помощью и был госпитализирован в клинику терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. При поступлении в отделение скорой медицинской помощи по *cito!* был выполнен лабораторный контроль: Д-димер 1560 нг/мл, СОЭ 61 мм/ч. На этом фоне предъявлял жалобы на общую слабость, одышку смешанного характера при минимальной физической нагрузке и в покое, кашель с отхождением незначительного количества гнойной мокроты. При объективном осмотре обращало на себя внимание снижение сатурации 85–86% при дыхании атмосферным воздухом. Данные СКТ ОГК при поступлении на реабилитационное лечение представлены на рисунке 3. Определялось расширение корня правого легкого с наличием перибронхиального уплотнения на уровне оперативного вмешательства; полисегментарно в обоих легких определялись субплевральные и перибронхиальные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», сливающиеся между собой, в сочетании с ретикулярными изменениями в виде утолщения внутривдольковых и междольковых перегородок; отмечалась эмфизематозная перестройка легочной ткани за счет наличия участков центрилобулярной и парасептальной эмфиземы; в S10 левого легкого выявлены кальцинаты диаметром до 0,3 см; в S5 левого легкого определялся дисковидный ателектаз; в базальных отделах обоих легких прослеживались плевродиафрагмальные спайки; средостение смещено вправо, не расширено, образований в нем не выявлено, лимфоаденопатии нет; стенки сегментарных и субсегментарных бронхов уплотнены, не расширены.



Рис. 4. Обзорная рентгенография пациента В. в конце реабилитационного периода
Fig. 4. Overview radiography of patient B at the end of the rehabilitation period

По данным бактериологического исследования мокроты определялись 105 колониеобразующих единиц *Streptococcus viridans* и 105 КОЕ *Enterococcus faecalis*.

В итоге, мы столкнулись со сложной сочетанной патологией в виде последствий лобэктомии справа, химио- и лучевой терапии центрального рака легких, осложнений в виде тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии и присоединением опасного инфекционного агента (SARV-COV-2). Также мы выявили факт того, что ни на одном из предыдущих этапов лечения не был выставлен диагноз хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и, соответственно, не была подобрана базисная терапия. Известно, что хроническое экспираторное ограничение воздушного потока приводит к возникновению в легочной ткани участков гиперинфляции и развитию в дистальных респираторных отделах вялотекущего воспалительного инфекционного процесса. Присоединение COVID-19 на скомпроментированный респираторный тракт в нашем случае грозило развитием некурабельной микст-инфекции.

Состояние пациента потребовало более тщательного подбора проводимой комбинированной противовоспалительной (метилпреднизолон), бронхолитической (раствор амброксола, раствор фенотерола / ипротропия бромид + раствор натрия хлорида 0,9%, через небулайзер), муколитической (эрдостеин), антибактериальной (левофлоксацин) терапии, на фоне которой отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения кашля, улучшения экспекторации мокроты, увеличения толерантности к физической нагрузке, увеличения показателей сатурации крови при дыхании атмосферным воздухом в покое и при нагрузке. На этом фоне пациент отмечал улучшение общего самочувствия.

Впервые была подобрана эффективная базисная ингаляционная бронхолитическая терапия (тиотропия бромид / олодатерол 2,5/2,5 мг) ХОБЛ. Перед выпиской выполнен лабораторный контроль: Д-димер 765 нг/мл,

СО₂ 33 мм/ч, сатурация 95–97% при дыхании атмосферным воздухом.

После окончания реабилитации был выполнен рентген-контроль (рис. 4). Очагов и фокусов уплотнения легочной ткани не определялось; сохранялось уплотнение и утолщение межзубочной ткани в виде сетчатой и полисегментарной сетчато-тяжистой деформации легочного рисунка. Корень левого легкого уплотнен, культя правого не расширена.

Таким образом, за время пребывания в клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с учетом данных анамнеза (курение 40 пачколет) и спирографии (снижение объема форсированного выдоха (ОФВ₁) до 53%, ОФВ₁ / форсированная жизненная емкость легких менее 0,7), в дополнение к вышеописанному был выставлен диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких III степени тяжести, тип С по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), смешанный фенотип (эмфизематозный, бронхитический) в фазе обострения. Наличие у коморбидного пациента выраженной бронхообструкции привело к расширению схемы лекарственной терапии и физиотерапевтических (индивидуальная дыхательная гимнастика, вибрационно-компрессионное воздействие и т. д.) способов лечения. Это сделало весьма эффективным этап лечения и последующей медицинской реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считаем, что наличие сложной коморбидной легочной патологии не должно приводить к фактическому отсутствию диагностического поиска других заболеваний респираторного тракта и каждый подобный отдельный клинический случай требует индивидуального подхода и разработки комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайковская А.В., Гладышева А.В., Карташов М.Ю., и др. Изучение в условиях *in vitro* биологических свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к различным генетическим вариантам // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 1. С. 94–100. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-94-100
2. Гаврилов Д.В., Кирилкина А.В., Серова Л.М. Алгоритм формирования подозрения на новую коронавирусную инфекцию на основе анализа симптомов для использования в системах поддержки принятия врачебных решений // Врач и информационные технологии. 2020. № 4. С. 51–58. DOI: 10.37690/1811-0193-2020-4-51-58
3. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 4. С. 361–367. DOI: 10.15690/vramn1582
4. Жданов К.В., Козлов К.В., Буланков Ю.И., и др. Оптимизация диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с использованием полимеразной цепной реакции в крупном многопрофильном стационаре // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 70, № 2. С. 7–10. DOI: 10.17816/brmma.02
5. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М., и др. Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 6. С. 661–668. DOI: 10.15690/vramn1583
6. Крюков Е.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., и др. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие. Санкт-Петербург: Веда Принт, 2021. 36 с.
7. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/brmma83094
8. Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии // Медицинский совет. 2021. № 12. С. 162–172. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172
9. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Фролов Д.В., и др. Физическая реабилитация пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) в стационаре // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 9. С. 13–19. DOI: 10.17816/RMMJ82354

REFERENCES

1. Zaykovskaya AV, Gladysheva AV, Kartashov MYu, et al. *In vitro* study of Biological Properties of SARS-CoV-2 Coronavirus Strains Related to Various Genetic Variants. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(1):94–100. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-94-100
2. Gavrilov DV, Kirilkina AV, Serova LM. Algorithm for forming a suspicion of a new coronavirus infection based on the analysis of symptoms for use in medical decision support systems. *Medical Doctor and IT*. 2020;(4):51–58. (In Russ.). DOI: 10.37690/1811-0193-2020-4-51-58
3. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, et al. A Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity after a New Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):361–367. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1582
4. Zhdanov KV, Kozlov KV, Bulankov YI, et al. Optimization of diagnosis of SARS-CoV-2 infection using polymerase chain reaction in a large multi-specialty hospital. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;70(2):7–10. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma.02
5. Kryukov EV, Trishkin DV, Ivanov AM, et al. Comparative Cohort Epidemiological Study of Collective Immunity against New Coronavirus Infection among Different Groups of Military Personnel. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6): 661–668. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1583
6. Kryukov EV, Shulenin KS, Cherkashin DV, et al. *Patogenez i klinicheskie proyavleniya porazheniya serdechno-sosudistoi sistemy u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19): uchebnoe posobie*. Saint Petersburg: Veda Print, 2021. 36 p. (In Russ.).
7. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Bucenko SA. Results of the work of the Military Medical Academy Research Institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma83094
8. Salukhov VV, Kryukov EV, Chugunov AA, et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Medical Council*. 2021;(12):162–172. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172
9. Trishkin DV, Kryukov EV, Frolov DV, et al. Physical rehabilitation of patients with a new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19) in a hospital. *Russian Military Medical Journal*. 2020;341(9):13–19. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ82354

ОБ АВТОРАХ

***Кирилл Александрович Булка**, кандидат медицинских наук;
e-mail: visoret@list.ru; ORCID: 0000-0002-8871-0335;
eLibrary SPIN: 2831-2165

Михаил Анатольевич Харитонов, доктор медицинских наук;
ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Владимир Владимирович Иванов, кандидат медицинских наук;
e-mail: sea-89@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1736-8285

Сергей Леонидович Гришаев, доктор медицинских наук;
e-mail: grishaev_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4830-5220;
eLibrary SPIN: 3854-1566

Ольга Александровна Мальцева, врач-пульмонолог;
e-mail: vmeda-nio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3131-9204;
eLibrary SPIN: 8699-2511

Елена Сергеевна Булка, слушатель ординатуры;
e-mail: elena.l-saburova@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-9782-4599; eLibrary SPIN: 9209-7789

AUTHORS INFO

***Kirill A. Bulka**, candidate of medical sciences;
e-mail: visoret@list.ru; ORCID: 0000-0002-8871-0335;
eLibrary SPIN: 2831-2165

Michail A. Kharitonov, doctor of medical sciences;
ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Vladimir V. Ivanov, candidate of medical sciences;
e-mail: sea-89@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1736-8285

Sergey L. Grishaev, doctor of medical sciences;
e-mail: grishaev_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4830-5220;
eLibrary SPIN: 3854-1566

Olga A. Maltseva, pulmonologist; e-mail: vmeda-nio@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-3131-9204; eLibrary SPIN: 8699-2511

Elena S. Bulka, residency student;
e-mail: elena.l-saburova@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-9782-4599; eLibrary SPIN: 9209-7789

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.24-248

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108519>

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

М.А. Харитонов, Ю.С. Буркова, В.В. Салухов, А.С. Сапронова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Всемирная организация здравоохранения официально признала вспышку новой коронавирусной инфекции глобальной пандемией с 11 марта 2020 г. В настоящее время пандемия постепенно отступает, количество больных неуклонно снижается. Однако данные обстоятельства не являются основанием для того, чтобы считать, что вирус побежден окончательно и бесповоротно. По этой причине мировая врачебная общественность, по-прежнему, обеспокоена влиянием коронавируса на течение и исход различных хронических бронхолегочных заболеваний. На протяжении всей истории человечества и медицины бронхиальная астма признается одной из ведущих форм соматической патологий человека. Вполне закономерно, что в центре внимания исследователей оказались вопросы о воздействии вируса SARS-CoV-2 на организм пациентов, страдающих бронхиальной астмой, начиная от особенностей течения сочетанной патологии и заканчивая особенностями проводимой терапии и последующей реабилитацией. Рассмотрены вопросы патогенеза коронавирусной инфекции и бронхиальной астмы. Проанализированы и обобщены данные исследований о некоторых особенностях развития и течения новой коронавирусной инфекции у больных указанного профиля. В числе таких особенностей показаны низкая распространенность коронавирусной инфекции среди больных аллергической формой бронхиальной астмы по сравнению с другими фенотипами, представлены данные о влиянии эозинофилии на течение инфекции, показано позитивное влияние базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и/или моноклональными антителами (биологическая терапия) при тяжелой астме в виде протективного эффекта, обеспечивающего более легкое течение коронавирусной инфекции. Основными особенностями ведения пациентов, страдающих бронхиальной астмой, в условиях пандемии показаны организация стабильного врачебного контроля в режиме онлайн-телемедицины 1 раз в месяц, регулярные осмотры в соответствии с тяжестью течения заболевания и коррекция базисной терапии для достижения полного контроля над течением астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма; коронавирусная инфекция; фактор риска; ангиотензинпревращающий фермент; ингаляционные глюкокортикостероиды; биологическая терапия; ингаляционные глюкокортикостероиды; моноклональные антитела.

Как цитировать:

Харитонов М.А., Буркова Ю.С., Салухов В.В., Сапронова А.С. Некоторые особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов, страдающих бронхиальной астмой // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 537–546. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108519>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108519>

SOME FEATURES OF THE CORONAVIRUS INFECTION COURSE IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

M.A. Kharitonov, Y.S. Burkova, V.V. Salukhov, A.S. Sapronova

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The outbreak of a new coronavirus infection was officially recognized by the World Health Organization as a global pandemic since March 11, 2020. The pandemic is currently gradually receding, the number of patients is also steadily decreasing. However, these circumstances are not grounds to believe that the virus has been definitively and irrevocably defeated. For this reason, the world medical community is still concerned about the coronavirus' impact on the course and outcome of various chronic bronchopulmonary diseases. Bronchial asthma has been recognized as one of the leading forms of human somatic pathology throughout the history of mankind and medicine. It is quite natural that the focus of the researchers' attention turned out to be questions about the SARS-CoV-2 virus' impact on patients suffering from bronchial asthma, starting with the peculiarities of the course of combined pathology and ending with the peculiarities of therapy and subsequent rehabilitation. The issues of coronavirus infection and bronchial asthma pathogenesis were considered. The research data on some features of the development and course of a new coronavirus infection in patients with this profile were analyzed and summarized. The low coronavirus infection prevalence among patients with an allergic bronchial asthma form compared with other phenotypes is shown among such features, data on the effect of eosinophilia on the course of infection are presented, and the basic therapy's positive effect using inhaled glucocorticosteroids and/or monoclonal antibodies (biological therapy) in severe asthma, is shown in the form of a protective effect that provides a lighter coronavirus infection course. The main features of patient management suffering from bronchial asthma in the conditions of a pandemic are the organization of stable medical control in online telemedicine once monthly, regular examinations in accordance with the severity of the course of the disease and the correction of basic therapy to achieve complete control over the course of asthma.

Keywords: bronchial asthma; coronavirus infection; factor of risk; angiotensin converting enzyme; inhaled glucocorticosteroids; biological therapy; inhaled glucocorticosteroids; monoclonal antibodies.

To cite this article:

Kharitonov MA, Burkova YS, Salukhov VV, Sapronova AS. Some features of the coronavirus infection course in bronchial asthma patients. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):537–546. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108519>

Received: 03.06.2022

Accepted: 11.08.2022

Published: 25.09.2022

Уже два года как человечество продолжает активную борьбу с опасным вирусом, именуемым Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром) и уносящим ежедневно тысячи жизней [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, к концу января зарегистрировано более 370 млн случаев подтвержденной коронавирусной инфекции, а также более 5,6 млн смертей во всем мире. Впервые за полвека проблема неинфекционных заболеваний, среди которых сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, уступила «лидерство» в пользу коронавирусной инфекции (COVID-19).

Современный коронавирус, именуемый как SARS-CoV-2, набирает обороты, постоянно мутирует и в течение двух лет уже привел к самой массовой заболеваемости за последние полвека. В Российской Федерации, согласно официальным подсчетам, к концу января 2022 г. заболеваемость составила более 11 млн человек, среди которых более 330 тыс. закончились летальным исходом.

К наиболее распространенным симптомам коронавирусной инфекции относят лихорадку, кашель, одышку, возможное развитие вирусной пневмонии [2]. При большом объеме поражения легочной ткани пациентам может потребоваться искусственная вентиляция легких. Как известно, коронавирусная инфекция может приводить к развитию так называемого цитокинового шторма, при котором происходит гиперпродукция интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа, гамма-интерферона и других активных сигнальных молекул воспалительного ответа. Массовое высвобождение цитокинов в итоге приводит к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Промежуток между развитием цитокинового шторма и ОРДС может составлять менее 1 суток [3].

Повышенному риску развития COVID-19 тяжелого течения с высокой летальностью подвержены люди пожилого возраста и пациенты, страдающие хроническими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких и многие другие [4]. На особом месте находятся пациенты, страдающие бронхиальной астмой (БА).

В настоящее время приоритетом для всего мирового общества является поиск эффективных способов терапии и профилактики коронавирусной инфекции. По мере изучения данного заболевания происходит оптимизация подходов и пересмотр ранее известных схем лечения в различных когортах больных (по возрасту, индексу массы тела и характеру коморбидности) [5].

Общеизвестно, что заболеванию БА подвержены люди различных возрастов и социальных групп. Даже при обширном использовании общепринятых клинических рекомендаций зачастую сложно достичь контроля над заболеванием, а в условиях пандемии данная задача существенно усложняется. В настоящее время

перед клиницистами стоит главная задача — победить пандемию, а также снизить влияние COVID-19 на частоту обострений БА и ее последствий [6].

Сегодня во всем мире БА страдает более 358 млн человек. По прогнозам к 2025 г. этот показатель может увеличиться до 400 млн. Во всем мире ежегодно от БА умирают около 180 тысяч человек [7]. Смертность обусловлена недостаточным и несвоевременным применением противовоспалительных препаратов, несоблюдением больными врачебных рекомендаций или неадекватной оценкой тяжести заболевания медицинскими работниками [8].

Согласно международному документу Global Initiative for Asthma (GINA) 2020 БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей с наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, заложенность в груди и кашель, экспираторная одышка, которые неоднозначны по времени и должны дифференцироваться с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

Главная причина заболевания кроется в патологической иммунной реакции организма. Даже в случае, когда симптомы не беспокоят пациента, воспалительный процесс при БА касается всех отделов дыхательной системы. В результате хронического течения заболевания формируется гиперчувствительность дыхательных путей с различной степенью выраженности бронхиальной обструкции [9].

В классификации БА особое внимание уделяют степени тяжести заболевания и уровню его контроля. Тяжесть БА устанавливается на основании того, на какой ступени лечения удастся достичь ремиссии. Выделяют полный контроль, частичный и его отсутствие. Важно оценивать возможные будущие риски при оценке контроля над БА в виде обострений, ухудшений функции легких, побочных эффектов препаратов. Зачастую, при отсутствии учета механизмов воспаления БА, характеризующих клиническое течение, теряется возможность полного контролирования заболевания. Риск развития тяжелых обострений БА может наблюдаться при любой степени тяжести заболевания. Считается, что даже при легкой степени на 1–2-й ступени терапии БА каждый четвертый пациент переносит тяжелые обострения в течение 1 года [10]. Даже хорошая приверженность традиционной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) не всегда полностью защищает от обострений БА, особенно при инфекционно-зависимом клинко-патогенетическом фенотипе [11].

Известен тот факт, что любая вирусная инфекция, включая коронавирусную, усиливает воспалительные изменения в дыхательной системе, что может приводить к развитию стойкой бронхиальной гиперреактивности и бронхообструктивному синдрому, особенно у скомпрометированных лиц, страдающих хронической бронхолегочной патологией. Под воздействием инфекционного воспалительного процесса может происходить необратимое ремоделирование бронхов, характеризующееся

гиперплазией бокаловидных клеток, желез подслизистого слоя бронхов, гиперплазией и гипертрофией гладкой мускулатуры стенок бронхов, накоплением коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, и развитие субэпителиального фиброза [12]. Неконтролируемые персистирующие симптомы астмы возникают благодаря воспалению 2-го типа.

В патогенезе БА ведущая роль отводится Т-хелперам, Т-супрессорам, эозинофилам, В-лимфоцитам, тучным клеткам [13]. Так, при БА существует дисбаланс в системе Т-хелперов, проявляющийся преобладанием Т-хелперов 2-го типа (Th-2) и относительным снижением активности Т-хелперов 1-го типа (Th-1) [14]. Молекулярные механизмы Th-2 хелперного ответа связаны с неодинаковым уровнем транскрипции генов цитокинов. У здорового человека в норме преобладает генерация Th-1 лимфоцитов, продуцирующая преимущественно гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-12 и лимфотоксин. Гамма-интерферон способен ингибировать формирование Th-2 и индуцировать превращение Th-0 в Th-1 [15]. Установлено, что у большинства пациентов, страдающих БА, хроническое воспаление дыхательных путей может быть связано с Th-2 лимфоцитами, которые продуцируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-33 [16]. Указанные цитокины участвуют в формировании гуморального иммунного ответа, а также усиливают продукцию иммуноглобулина Е (IgE). По данным Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (European Academy of Allergy and Clinical Immunology — EAACI) у больных БА наблюдается снижение выработки интерферонов (ИФН) групп α , β , λ , что приводит к неполноценности иммунного ответа против возбудителей респираторных инфекций. Связывание IgE с рецептором, расположенным на поверхности плазматическоидной дендритной клетки, обуславливает снижение выработки ИФН- α , что характеризуется слабым противовирусным ответом [17].

Важную роль в иммунологии БА играют Treg-клетки, так называемые Т-супрессоры. Именно они участвуют в механизмах формирования и регуляции иммунного ответа. Они играют существенную роль в патогенезе аллергических заболеваний. Изменение их количества приводит к развитию иммунных нарушений. Известно, что Treg-клетки играют роль в сохранении гомеостаза легочного иммунитета, а также обеспечивают иммунологическую толерантность в респираторном тракте. При легком течении БА их количество снижается, а при тяжелой форме, наоборот, увеличивается. Важную роль при БА отводят и В-лимфоцитам. При обострении БА наблюдается повышение их уровня, которое свидетельствует об активации В-клеточного звена иммунной системы. Установлено, что при аллергической форме БА существенно повышается количество как Т-, так и В-лимфоцитов. В-лимфоциты появляются вблизи крупных дыхательных путей через 24 ч после контакта с аллергеном [18]. Кроме того, В-лимфоциты усугубляют течение БА путем

продукции IgE, но одновременно выполняют и защитную функцию при формировании иммунного ответа [19, 20].

Тучные клетки и базофилы играют ключевую роль в патогенезе немедленных аллергических реакций. Гранулы базофилов содержат большое количество медиаторов аллергии, таких как гистамин, серотонин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, принимающих участие в патогенезе БА, определяющих иммунный ответ по Th-2 типу [21].

Любая респираторная вирусная инфекция может служить одной из причин развития обострения БА. Респираторные вирусы, включая коронавирус, имея тропность к эпителиальным клеткам слизистой дыхательных путей, снижают барьерную функцию эпителия и повышают ее проницаемость для аллергенов и раздражителей. Это стимулирует процессы дегрануляции тучных клеток и инфильтрацию слизистой дыхательных путей. По мнению И. Вальчука [22], К. Nicholson, J. Kent, D. Ireland [23], респираторные инфекции способны менять иммунный ответ человека, активируя Th-2 клетки, увеличивая продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, фактора некроза опухоли, IgE. Даже легкое обострение БА может запустить воспалительный каскад в дыхательных путях. Интенсивность воспалительного процесса при вирусной инфекции связана со степенью тяжести бронхиальной обструкции у пациентов, страдающих БА. Выраженная секреция провоспалительных цитокинов индуцирует более сильный ответ на вирусную инфекцию и вследствие этого развитие более яркой «клинической картины» заболевания [24]. В недавних отчетах на официальном сайте GINA были собраны доказательства того, что распространенность COVID-19 среди больных аллергической формой БА ниже, чем ожидалось, по сравнению с больными, страдающими другими сопутствующими заболеваниями (ИБС, АГ, ожирение, СД и др.) [25]. Вероятнее всего, это может быть объяснено более сильным иммунным ответом у пациентов, страдающих БА. Существует гипотеза о вероятно существующих механизмах защиты у больных БА, которые могут влиять на восприимчивость их к инфекции SARS-CoV-2 и на тяжесть течения данного заболевания [26–28].

Описаны различные варианты иммунного ответа на внедрение вирусной инфекции SARS-CoV-2 у пациентов, страдающих БА. Так, по данным U. Radzikowska, M. Ding, G. Tan [29], на количественное соотношение и активность работы в клетках респираторного эпителия таких внутриклеточных ферментов, как трансмембранная протеаза, серин-2, эндосомные протеазы, во время инфекции SARS-CoV-2 влияют следующие факторы: генотип хозяина, пол, возраст, сопутствующая патология, способность врожденного иммунитета передавать сигналы на выработку интерферонов и муцина, особенности аллергических реакций 2-го типа, а также микробные инфекции, персистирующие в организме.

Достаточно сложен механизм развития «респираторной» аллергии и ее влияния на течение коронавирусной инфекции у пациентов, страдающих БА. Приводятся данные

о том, что при БА и респираторной аллергии снижается экспрессия генов, отвечающих за количество рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ-2), белков-фуринов в клетках дыхательных путей, что, в свою очередь, может быть связано с прямым воздействием аллергенов на дыхательный эпителий, искажением иммунных реакций 2-го типа на фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов, угнетающих иммунный ответ [30, 31].

В то же время получены данные, что трансмембранная протеаза, серин-2 (TMPRSS2) являются неотъемлемой частью слизи, секретируемой бокаловидными клетками дыхательного эпителия. TMPRSS2 активно регулируется аллергическим воспалением 2-го типа, а именно ИЛ-13, что может усиливать проникновение вируса в здоровую клетку [32].

Интересные данные получены при исследовании влияния эозинофильного звена у пациентов, страдающих БА, при заражении коронавирусной инфекцией. Так, потенциальная роль эозинофилов может заключаться в обеспечении нейтрализации вируса и противовирусной защиты хозяина [33, 34]. Не исключено, что Th2-фенотип иммунного ответа и способность к гиперпродукции эозинофилов у больных БА могут объяснить более низкую распространенность COVID-19 среди пациентов, страдающих БА [35, 36].

В исследовании J. Zhang, X. Dong, Y. Cao [37] было показано, что более половины (53%) пациентов, поступивших с диагнозом COVID-19, имели эозинопению в первый день госпитализации. Аналогичным образом в ретроспективном исследовании летальных случаев от COVID-19 авторами было отмечено, что 81% пациентов имели абсолютное количество эозинофилов ниже нормального диапазона на момент госпитализации. Отсюда вытекает гипотеза о том, что одним из прогностически неблагоприятных факторов тяжелого течения COVID-19 служит эозинопения периферической крови. Патофизиология эозинопении при COVID-19 пока остается неясной, но, вероятно, является многофакторной, включая ингибирование выхода эозинофилов из костного мозга, блокаду эозинофилопоэза, снижение экспрессии хемокиновых рецепторов, факторов адгезии, а также прямой апоптоз эозинофилов, индуцированный интерферонами 1-го типа, высвобождаемыми во время острой фазы инфекции COVID-19 [38–40].

Таким образом, на сегодняшний день нет однозначного мнения о влиянии эозинофилов на течение инфекции COVID-19 у пациентов, страдающих БА. Гипотетически наличие эозинопении могло бы помочь клиницистам спрогнозировать дальнейшее течение заболевания. Однако для того чтобы считать, что эозинофилы обладают защитным действием от вирусной инфекции, необходимо дальнейшее изучение вопроса [41].

Необходимо также отметить, что для оценки прогноза течения COVID-19 у больных БА нужно обязательно учитывать фенотип, тяжесть течения и уровень контроля астмы [2]. Установлено, что высокий риск тяжелого

течения заболевания COVID-19 среди лиц, страдающих БА, чаще всего наблюдается у людей пожилого возраста (≥ 55 лет) преимущественно женского пола, имеющих в анамнезе другие сопутствующие заболевания, такие как ГБ, СД, ожирение. Кроме того, на тяжесть течения коронавирусной инфекции влияют фенотип БА, наличие вредных привычек, таких как курение, применение малых доз ингаляционных глюкокортикостероидов, высоких доз применяемых иммуносупрессивных препаратов типа моноклональных антител при тяжелых формах БА, а также длительная эндотрахеальная интубация в анамнезе [42–45].

Таким образом, можно констатировать, что в настоящий момент существует ряд противоположных мнений по поводу течения COVID-19 у пациентов, страдающих БА. По мнению одних исследователей, такие больные менее подвержены заражению вирусом SARS-CoV-2 вследствие особенностей иммунных реакций организма в клетках, где может создаваться биологический барьер для проникновения вируса [46]. Другое мнение, представленное P. Wark, P. Pathinayake, M. Eapen [31], свидетельствует, что при определенном генотипе хозяина и соответствующем генотипу фенотипе БА, а также вышеупомянутых факторах происходит изменение уровня экспрессии генов к рецептору АПФ-2, TMPRSS2, усиление активности эндосомальных протеаз, что, в свою очередь, приводит к созданию условий для активного проникновения коронавируса в здоровые клетки организма. Отмечается также, что важную роль играют соотношение содержания АПФ-2 рецепторов и преобладание Th-2 клеточного ответа у пациентов, страдающих БА, в ходе которого снижается продукция протективного ИФН- α и повышается выработка IgE.

Помимо вышеизложенного, другой проблемой, стоящей перед врачами-инфекционистами, пульмонологами и терапевтами при лечении COVID-19, является проблема коррекции базисной терапии пациентов, страдающих БА, при заражении коронавирусной инфекцией. Надо что-либо изменять или нет?

В первую очередь обсуждалось продолжение применения ИГКС и биологической терапии синтетическими моноклональными антителами, влияющими на иммунологические параметры организма пациентов БА. Многие клиницисты обеспокоены тем фактом, что ИГКС являются иммунодепрессивными препаратами, поэтому ставят под сомнение факт продолжения «базисной» терапии ИГКС при БА и инфицировании SARS-CoV-2. Однако ряд проведенных исследований позволил, наоборот, предположить, что прием ИГКС может быть полезным в борьбе с вирусной инфекцией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [47–48].

Известно, что ИГКС представляют собой эффективные препараты первой линии для контроля БА. При использовании этих препаратов доставка действующего вещества осуществляется непосредственно к эпителию бронхов,

что позволяет довольно быстро подавлять воспаление посредством регуляции уровня провоспалительных цитокинов. Кроме того, показано что ИГКС способствуют повышению активности местного противовирусного ответа [49, 50], и замечена их способность снижать экспрессию генов к рецепторам АПФ-2 и TMPRSS2 в клетках дыхательного эпителия, предотвращая проникновение коронавируса [32].

Отмена ИГКС может привести к ухудшению течения БА, что опасно при наличии вирусного поражения легких коронавирусной инфекцией. По данным М. Yamaa, Н. Nishimura, X. Deng [39], предварительная обработка клеток респираторного эпителия человека *in vitro* будесонидом в сочетании с гликопирронием и формотеролом оказывает ингибирующее действие на репликацию коронавируса и продукцию цитокинов. Более того, ранние еще не прошедшие экспертную оценку данные предполагают, что будесонид блокирует репликацию рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 *in vitro* и подавляет его цитопатическую активность [40]. Такой эффект может иметь большое значение для снижения риска развития COVID-19 или уменьшения тяжести течения заболевания. Не подвергается сомнению тот факт, что терапия ИГКС снижает частоту обострений астмы [2]. Примерно 80% обострений астмы вызваны вирусными инфекциями, включая новую коронавирусную инфекцию [24–25]. Следовательно, использование ИГКС должно либо снизить риск заражения, либо изменить последующую воспалительную реакцию и повреждение легких [21].

S. Ramakrishnan, D. Nicolau, B. Langford [51] указывают на то, что на базе Оксфордского университета было проведено исследование *Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC)*, посвященное применению будесонида в виде ингаляций у взрослых пациентов без сопутствующего диагноза БА. В исследовании были рандомизированы 146 амбулаторных пациентов с подтвержденным заболеванием COVID-19, у 139 была проведена статистическая оценка результатов. Основная группа ($n = 70$) принимала дважды в день 800 мкг ИГКС (будесонид). Контрольная группа ($n = 69$) получала стандартное лечение. В результате исследования было показано, что раннее применение будесонида на 90% снижало потребность в неотложной помощи и госпитализации у пациентов, страдающих COVID-19. Применение будесонида также ассоциировалось с сокращением времени до выздоровления. Среднее время до выздоровления составило 8 суток в группе будесонида и 11 — в группе стандартной терапии. Авторы исследования сочли эти результаты очень многообещающими и намерены проверить их в более крупных исследованиях. Исследователи предположили, что ИГКС, применяемые для лечения БА, могут оказывать протективный эффект, обеспечивающий более легкое течение COVID-19 [17–19].

Относительно возможности применения или продолжения биологической терапии тяжелых форм БА (5 степень

по GINA) у пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией, показано, что для профилактики вирус-индуцированных обострений тяжелой БА целесообразно применение зарегистрированных биологических препаратов, таких как омализумаб, дупилумаб, так как их действие направлено на ингибирование взаимодействия IgE с высокоаффинным рецептором FcεRI плазматоидных дендритных клеток. В результате этого происходит повышение концентрации ИНФ-α, который, в свою очередь, подавляет IgE-опосредованное воспаление, что подтверждается снижением уровня эозинофилов в крови и тканях и медиаторов воспаления, включая ИЛ-4, ИЛ-5. В итоге, увеличение концентрации ИНФ-α оказывает благоприятное воздействие на течение БА, так как подавляется воспаление Th-2 типа в дыхательных путях, а также уменьшается количество обострений, риск и длительность острых респираторных вирусных инфекций [48]. Именно поэтому, основываясь на механизмах патогенеза, по мнению ряда авторов [14–20], целесообразно использовать таргетную терапию моноклональными антителами.

В дополнение к биологическим препаратам оптимально использование ИГКС в совокупности с β-2-агонистами, так как ИГКС способны сразу воздействовать на клетки респираторного эпителия и снижать продукцию цитокинов, а действие β-2-агонистов в комплексе с ИГКС направлено как на пролонгирование противовоспалительного эффекта, так и на ингибирование репликации коронавируса.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что больным БА во время пандемии, вызванной вирусной инфекцией COVID-19, рекомендуется продолжать базисную терапию в обычном режиме, как в виде монотерапии ингаляционными кортикостероидами, так и в сочетании с длительно действующими β-агонистами [2], а больным тяжелой астмой по показаниям можно назначать или продолжать таргетную терапию моноклональными антителами [48–51].

В настоящее время доказано, что риск тяжелого течения COVID-19 у больных БА может быть даже ниже, чем в общей популяции, и оснований для повышенного беспокойства у пациентов с контролируемым течением заболевания нет [25, 28]. Тем не менее больным БА в период пандемии может потребоваться психологическая поддержка и при необходимости коррекция базисной терапии. В связи с этим ведущими международными экспертами были разработаны рекомендации по ведению больных БА в период пандемии COVID-19, согласно которым пациенты, страдающие БА, не должны отменять базисную терапию, даже если у них есть симптомы COVID-19. Контроль над симптомами БА может обеспечиваться только путем соблюдения адекватного объема базисной терапии, поскольку при прекращении лечения существует риск развития обострений. Показано проведение незамедлительных осмотров в случае возникновения экстренной ситуации с решением вопроса

о госпитализации пациентов, а после стационарного лечения создание индивидуальной программы реабилитационных мероприятий [32].

При развитии серьезного обострения БА требуется госпитализация больного в отделение неотложной помощи или интенсивной терапии, где дополнительно повышается риск внутригоспитального инфицирования [42, 43]. При этом лечение обострения БА зачастую диктует необходимость применения небулайзерной терапии, что в стационарных условиях при COVID-19 категорически запрещено, так как применение небулайзеров увеличивает риск распространения вирусной инфекции к другим пациентам и медицинскому персоналу. В таких условиях лечение обострения проводится другим арсеналом противовоспалительных и бронхолитических препаратов. Поэтому своевременная коррекция базисной терапии, формирование приверженности к ней, стремление к достижению контроля над БА, а также психологическая поддержка пациентов, помогут избежать обострения заболевания на фоне инфицирования COVID-19 и уменьшить вероятность госпитализации [34–35].

Все пациенты должны иметь письменный план лечения астмы, который включает следующие инструкции от врача-пульмонолога: увеличение базисной терапии и препаратов «скорой помощи» при ухудшении течения астмы; применение коротких курсов пероральных кортикостероидов при тяжелых обострениях астмы; а также разработанные алгоритмы по обращению за медицинской помощью при необходимости [25].

Основными особенностями ведения пациентов, страдающих БА, в условиях пандемии COVID-19 являются организация стабильного врачебного контроля в режиме онлайн-телемедицины 1 раз в месяц, регулярные осмотры в соответствии с тяжестью течения заболевания, контролем над течением астмы с помощью оценки симптомов, своевременной коррекции объема проводимой терапии, динамики измерений пиковой скорости выдоха, ведения пациентом собственного дневника наблюдения.

Таким образом, в настоящее время остается много нерешенных и спорных вопросов о влиянии коронавирусной инфекции на течение БА. Однако большинство исследователей сходятся во мнении о том, что БА не является фактором риска инфицирования COVID-19, а в некоторых случаях, наоборот, обладает определенным иммунопротективным действием, поскольку имеется взаимосвязь некоторых звеньев иммунного ответа БА и коронавирусной инфекции. Эта взаимосвязь влияет на течение и прогноз обоих заболеваний, а также на некоторые особенности проводимой терапии как в лечении БА, так и новой коронавирусной инфекции.

Неоспоримым является факт того, что подход к лечению с соблюдением принципов базисной терапии, динамического наблюдения пациентов, страдающих БА и переносящих коронавирусную инфекцию, обязательно должен носить индивидуальный характер с учетом фенотипа БА и тяжести COVID-19, что, несомненно, будет определять прогноз и исход обоих заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ochani R.K., Asad A., Yasmin F., et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management // *Infections in Medicine*. 2021. Vol. 29, No. 1. P. 20–36.
2. Фисун А.Я., Аганов Д.С., Базилевич С.Н. COVID-19 и заболевания внутренних органов: особенности ведения пациентов // *Временные клинические рекомендации*. 2020. С. 131–144.
3. Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Витамин D – стратегический удар по коронавирусной инфекции // *Медицинский совет*. 2020. № 21. С. 218–228. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-218-228
4. Broadhurst R., Peterson R., Wisnivesky J.P., et al. Asthma in COVID-19 Hospitalizations: An Overestimated Risk Factor? // *Ann Am Thorac Soc*. 2020. Vol. 17, No. 12. P. 1645–1648. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202006-613RL
5. Sunjaya A.P., Allida S.M., Di Tanna G.L., Jenkins C.R. Asthma and Coronavirus Disease 2019 Risk: a systematic review and meta-analysis // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 14, No. 2. P. 210. DOI: 10.1183/13993003.01209-2021
6. Caminati M., Vultaggio A., Matucci A., et al. Asthma in a large COVID-19 cohort: Prevalence, features, and determinants of COVID-19 disease severity // *Respir Med*. 2021. Vol. 176, No. 7. ID 106261. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106261
7. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденко К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // *Пульмонология*. 2018. Т. 28, № 3. С. 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
8. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // *Медицинский совет*. 2020. № 21. С. 96–102. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
9. Рудаков Ю.В., Митин Ю.А. Иммунологические особенности бронхиальной астмы у больных, с дебютом заболевания в возрасте старше 60 лет // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 1. С. 94–96.
10. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Орлова Е.А. Больные бронхиальной астмой, перенесшие COVID-19 // *Фарматека*. 2021. № 5. С. 76–80. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.5.76-80
11. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. Санкт-Петербург: Нормедиздат, 2006. 308 с.
12. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) // *Медицинский совет*. 2021. № 16. С. 60–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-60-77

13. Калиниченко У.Ю., Шварц В.Д. Коронавирусная инфекция COVID-19 и БА // *Forcipe*. 2021. Т. 4, № 1. С. 833–834.
14. Гайсина А.Р., Шкловский И.П., Никонова А.А., и др. Изучение баланса Th1/Th2-иммунного ответа при вирус-индуцированных осложнениях бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2016. Т. 13, № 4–5. С. 20–28. DOI: 10.36691/RJA347
15. Асирян Е.Г., Матющенко О.В., Мацук О.Н. Патогенетические аспекты бронхиальной астмы // *Охрана материнства и детства*. 2020. № 1. С. 102–107.
16. Tsai S.-C., Lu C.-C., Bau D.-T., et al. Approaches towards fighting the COVID-19 pandemic (Review) // *Int J Mol Med*. 2021. Vol. 47, No. 1. P. 3–22. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4794
17. Осипова В.В., Осипова Г.Л., Зарянова Е.А., Терехов В.Д. БА и COVID-19: обзор рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19 // *Пульмонология*. 2021. Т. 31, № 5. С. 663–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-663-670
18. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // *Практическая пульмонология*. 2014. № 2. С. 2–11.
19. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., и др. БА и COVID-19: вопросы коморбидности // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 99, № 9. С. 6–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14
20. Choi Y.J., Park J.-Y., Lee H.S., et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19 // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 57, No. 3. P. 2226. DOI: 10.1183/13993003.02226-2020
21. Anka A.U., Tahir M.I., Abubakar S.D., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management // *Scand J Immunol*. 2020. Vol. 6, No. 2. ID 1298. DOI: 10.1111/sji.12998
22. Вальчук И.Н. Современные проблемы острых респираторных инфекций и бронхиальной астмы: сборник научных трудов Белорусского государственного медицинского университета. Т. 1. Минск: ГУ РНМБ, 2011. С. 7.
23. Nicholson K., Kent J., Ireland D. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults // *BMJ*. 1993. Vol. 307, No. 6910. P. 982–986. DOI: 10.1136/bmj.307.6910.982
24. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study // *BMJ*. 2021. Vol. 372, No. 49. P. 693. DOI: 10.1136/bmj.n693
25. Global Initiative for Asthma. GINA guidance about COVID-19 and asthma 2022. 223 p.
26. Green I., Merzon E., Vinker S., Golan-Conen A. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. 9, No. 2. P. 684–692. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.020
27. Izquierdo J.L., Almonacid C., Gonzalez Y., et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 57, No. 3. P. 2142. DOI: 10.1183/13993003.03142-2020
28. Rosenberg H.F., Foster P.S. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies // *Semin Immunopathol*. 2021. Vol. 43, No. 3. P. 383–392. DOI: 10.1007/s00281-021-00850-3
29. Radzikowska U., Ding M., Tan G., et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors // *Allergy*. 2020. Vol. 75, No. 11. P. 2829–2845. DOI: 10.1111/all.14429
30. Skevaki C., Karsonova A., Karaulov A., et al. Asthma-associated risk for COVID-19 development // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, No. 6. P. 1295–1301. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.09.017
31. Wark P.A.B., Pathinayake P.S., Eapen M.S., Sohal S.S. Asthma, COPD and SARS-CoV-2 infection (COVID-19): potential mechanistic insights // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 58, No. 2. ID 2100920. DOI: 10.1183/13993003.00920-2021
32. Gagne M., Cheung J.L.S., Kouri A., et al. A patient decision aid for mild asthma: Navigating a new asthma treatment paradigm // *Respir Med*. 2021. ID 106568. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106568
33. Davido B., Partouche B., Jaffal K., et al. Eosinopenia in COVID-19: What we missed so far? // *J Microbiol Immunol Infect*. 2021. Vol. 54, No. 5. P. 1006–1007. DOI: 10.1016/j.jmmi.2021.01.013
34. Lieberman-Cribbin W., Rapp J., Alpert N., et al. The Impact of Asthma on Mortality in Patients With COVID-19 // *Chest*. 2020. Vol. 158, No. 6. P. 2290–2291. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.575
35. Gasmi A., Peana M., Pivina L., et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders // *Clin Immunol*. 2021. Vol. 224, No. 28. P. 108. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108651
36. Передельская М.Ю., Ненашева Н.М. БА и COVID-19: что известно о сочетании двух диагнозов у одного больного // *Астма и аллергия*. 2021. № 2. С. 3–8.
37. Zhang J.-J., Dong X., Cao Y.-Y. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy*. 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238
38. Zhao L., Zhang Y.-P., Yang X., Liu X. Eosinopenia is associated with greater severity in patients with coronavirus disease 2019 // *Allergy*. 2021. Vol. 76, No. 2. P. 562–564. DOI: 10.1111/all.14455
39. Yamaya M., Nishimura H., Deng X., et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells // *Respir Investig*. 2020. Vol. 58, No. 3. P. 155–168. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005
40. Agusti A., Torres F., Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19 // *Lancet Respir Med*. 2021. Vol. 9, No. 7. P. 682–683. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00171-5
41. Хлудова Л.Г. БА и COVID-19 // *Астма и аллергия*. 2020. № 1. С. 3–5.
42. Hojo M., Terada-Hirashima J., Sugiyama H. COVID-19 and bronchial asthma: current perspectives // *Global Health and Medicine*. 2021. Vol. 3, No. 2. P. 67–72. DOI: 10.35772/ghm.2020.01117
43. Johnston S.L. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? // *Allergy*. 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1543–1545. DOI: 10.1111/all.14348
44. Riegel B., Westland H., Iovino P., et al. Characteristics of self-care interventions for patients with a chronic condition: A scoping review // *Int J Nurs Stud*. 2021. Vol. 116, No. 2. P. 103713. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103713
45. Eger K., Bel E.H. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 57, No. 3. ID 2004451. DOI: 10.1183/13993003.04451-2020
46. Heffler E., Detoraki A., Contoli M., et al. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: clinical features, impact of comorbidities and treatments // *Allergy*. 2020. Vol. 15, No. 4. P. 111–123. DOI: 10.22541/au.159335800.09668428
47. Denneny E.K., Garthwaite H.S., Heightman M.J., Porter J.C. A Role for Steroids in COVID-19-associated Pneumonitis at Six-Week Follow-Up? // *Ann Am Thorac Soc*. 2021. Vol. 18, No. 6. P. 1082–1083. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202101-048LE

48. Tabatabaia F., Ledford D.K. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history // *J Asthma Allergy*. 2018. Vol. 11, No. 5. P. 53–61. DOI: 10.2147/JAA.S107982
49. Петров Д.В., Белевский А.С. Ведение пациентов с бронхиальной астмой в условиях пандемии COVID-19 // *Астма и аллергия*. 2020. № 1. С. 6–11.

REFERENCES

1. Ochani RK, Asad A, Yasmin F, et al COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infections in Medicine*. 2021;29(1):20–36.
2. Fisun AYa, Aganov DS, Bazilevich SN. COVID-19 i zabolevaniya vnutrennikh organov: osobennosti vedeniya patsientov. *Vremennye klinicheskie rekomendatsii*. 2020. P. 131–144. (In Russ.).
3. Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Vitamin D is a strategic blow to coronavirus infection. *Medical Council*. 2020;(21):218–228. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-218-228
4. Broadhurst R, Peterson R, Wisnivesky JP, et al. Asthma in COVID-19 Hospitalizations: An Overestimated Risk Factor? *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(12):1645–1648. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202006-613RL
5. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins CR. Asthma and Coronavirus Disease 2019 Risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2021;14(2):210. DOI: 10.1183/13993003.01209-2021
6. Caminati M, Vultaggio A, Matucci A, et al. Asthma in a large COVID-19 cohort: Prevalence, features, and determinants of COVID-19 disease severity. *Respir Med*. 2021;176(7):106261. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106261
7. Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudnikov KV, et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):341–358. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
8. Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Medical Council*. 2020;(21):96–102. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
9. Rudakov JV, Mitin JA. The immunology special features of bronchial asthma in the patients, with the debut of disease at the age are older than 60 years. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2009;(1):94–96. (In Russ.).
10. Trushina EYu, Kostina EM, Orlova EA. Patients with bronchial asthma who have undergone COVID-19. *Farmateka*. 2021;(5):76–80. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateka.2021.5.76-80
11. Fedoseev GB, Trofimov VI. *Bronkhial'naya astma*. Saint Petersburg: Normedizdat, 2006. 308 p. (In Russ.).
12. Kharitonov MA, Salukhov VV, Kryukov EV, et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). *Medical Council*. 2021;(16):60–77. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-60-77
13. Kalinichenko UYu, Shvarts VD. Koronavirusnaya infektsiya COVID-19 I BA. *Forcipe*. 2021;4(1):833–834. (In Russ.).
14. Gaisina AR, Shilovskiy IP, Nikonova AA, et al. The study of balance of Th1/Th2 immune response during virus-induced asthma exacerbation. *Russian Journal of Allergy*. 2016;13(4–5):20–28. (In Russ.). DOI: 10.36691/RJA347
15. Asiryng EG, Matyushenko OV, Matsuk ON. Pathogenetic aspects of bronchial asthma. *Maternal and child health*. 2020;(1):102–107. (In Russ.).
16. Tsai S-C, Lu C-C, Bau D-T, et al. Approaches towards fighting the COVID-19 pandemic (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(1):3–22. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4794
17. Osipova VV, Osipova GL, Zaryanova EA, Terekhov DV. Asthma and COVID-19: An overview of the guidelines for the management of asthma patients during the COVID-19 pandemic. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):663–670. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-663-670
18. Nenasheva NM. Fenotipy bronkhial'noi astmy i vybor terapii. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2014;(2):2–11. (In Russ.).
19. Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevskiy AV, et al. Bronchial Asthma and COVID-19: Comorbidity Issues. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(9):6–14. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14
20. Choi YJ, Park J-Y, Lee HS, et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2226. DOI: 10.1183/13993003.02226-2020
21. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2020;6(2):1298. DOI: 10.1111/sji.12998
22. Val'chuk IN. *Sovremennye problemy ostrykh respiratornykh infektsii i bronkhial'noi astmy: sbornik nauchnykh trudov Belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. T. 1. Minsk: GU RNMB, 2011. P. 7. (In Russ.).
23. Nicholson K, Kent J, Ireland D. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993;307(6910):982–986. DOI: 10.1136/bmj.307.6910.982
24. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372(49):693. DOI: 10.1136/bmj.n693
25. Global Initiative for Asthma. *GINA guidance about COVID-19 and asthma 2022*. 223 p.
26. Green I, Merzon E, Vinker S, Golan-Conen A. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):684–692. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.020
27. Izquierdo JL, Almonacid C, Gonzalez Y, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2142. DOI: 10.1183/13993003.03142-2020
28. Rosenberg HF, Foster PS. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. *Semin Immunopathol*. 2021;43(3):383–392. DOI: 10.1007/s00281-021-00850-3

29. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020;75(11):2829–2845. DOI: 10.1111/all.14429
30. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, et al. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1295–1301. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.09.017
31. Wark PAB, Pathinayake PS, Eapen MS, Sohal SS. Asthma, COPD and SARS-CoV-2 infection (COVID-19): potential mechanistic insights. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2100920. DOI: 10.1183/13993003.00920-2021
32. Gagne M, Cheung JLS, Kouri A, et al. A patient decision aid for mild asthma: Navigating a new asthma treatment paradigm. *Respir Med*. 2021;106568. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106568
33. Davido B, Partouche B, Jaffal K, et al. Eosinopenia in COVID-19: What we missed so far? *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(5):1006–1007. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.01.013
34. Lieberman-Cribbin W, Rapp J, Alpert N, et al. The Impact of Asthma on Mortality in Patients With COVID-19. *Chest*. 2020;158(6):2290–2291. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.575
35. Gasmi A, Peana M, Pivina L, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol*. 2021;224(28):108. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108651
36. Peredel'skaya MYu, Nenasheva NM. BA i COVID-19: chto izvestno o sochetanii dvukh diagnozov u odnogo bol'nogo. *Astma i allergiya*. 2021;(2):3–8. (In Russ.).
37. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238
38. Zhao L, Zhang Y-P, Yang X, Liu X. Eosinopenia is associated with greater severity in patients with coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2021;76(2):562–564. DOI: 10.1111/all.14455
39. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58(3):155–168. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005
40. Agusti A, Torres F, Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):682–683. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00171-5
41. Khludova LG. BA i COVID-19. *Astma i allergiya*. 2020;(1):3–5. (In Russ.).
42. Hojo M, Terada-Hirashima J, Sugiyama H. COVID-19 and bronchial asthma: current perspectives. *Global Health and Medicine*. 2021;3(2):67–72. DOI: 10.35772/ghm.2020.01117
43. Johnston SL. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy*. 2020;75(7):1543–1545. DOI: 10.1111/all.14348
44. Riegel B, Westland H, Iovino P, et al. Characteristics of self-care interventions for patients with a chronic condition: A scoping review. *Int J Nurs Stud*. 2021;116(2):103713. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103713
45. Eger K, Bel EH. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? *Eur Respir J*. 2021;57(3):2004451. DOI: 10.1183/13993003.04451-2020
46. Heffler E, Detoraki A, Contoli M, et al. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: clinical features, impact of comorbidities and treatments. *Allergy*. 2020;15(4):111–123. DOI: 10.22541/au.159335800.09668428
47. Denny EK, Garthwaite HS, Heightman MJ, Porter JC. A Role for Steroids in COVID-19-associated Pneumonitis at Six-Week Follow-Up? *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):1082–1083. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202101-048LE
48. Tabatabaian F, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy*. 2018;11(5):53–61. DOI: 10.2147/JAA.S107982
49. Petrov DV, Belevskii AS. Vedenie patsientov s bronkhial'noi astmoi v usloviyakh pandemii COVID-19. *Astma i allergiya*. 2020;(1):6–11. (In Russ.).
50. Fomina DS, Serdotetskova SA, Ivanova MS, et al. Management of patients with COVID-19 and asthma: literature review and clinical experience of the authors. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020;(2):3–15. (In Russ.).
51. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0

ОБ АВТОРАХ

*Юлия Сергеевна Буркова, кандидат медицинских наук;
e-mail: sjs81@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0276-9863;
eLibrary SPIN: 8240-3729

Михаил Анатольевич Харитонов, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: micjul11@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук;
e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941;
eLibrary SPIN: 4531-6011

Анастасия Сергеевна Сапронова,
e-mail: sapronova.nastya@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2742-7904;
eLibrary SPIN: 3901-5972

AUTORS INFO

*Yulia S. Burkova, candidate of medical sciences;
e-mail: sjs81@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0276-9863;
eLibrary SPIN: 8240-3729

Mikhail A. Kharitonov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986;
eLibrary SPIN: 7678-2278

Vladimir V. Salukhov, doctor of medical sciences;
e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941;
eLibrary SPIN: 4531-6011

Anastasia S. Sapronova, e-mail: sapronova.nastya@bk.ru;
ORCID: 0000-0003-2742-7904; eLibrary SPIN: 3901-5972

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 575.174.015.3; 616.92

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108133>

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО АНТИГЕНА ЧЕЛОВЕКА И ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.М. Бутусов, О.В. Круско, П.К. Потапов, Д.С. Деревянкин, В.Д. Заграничнов, С.С. Малышкин, Е.А. Журбин

Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Россия

Резюме. Рассматриваются наиболее значимые однонуклеотидные полиморфизмы генов лейкоцитарного антигена человека и генов врожденного иммунитета, ассоциированные с различной степенью тяжести течения острой респираторной инфекции — COVID-19, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2. По мере накопления данных стало ясно, что вирус SARS-CoV-2 проявляет значительную региональную, этническую и индивидуальную специфичность. Это связано с генетическими особенностями популяционных групп. Для более успешной терапии и вакцинопрофилактики инфекции требуется достоверно знать связь генотипа человека со степенью тяжести течения COVID-19 (бессимптомная, легкая, среднетяжелая, тяжелая, крайне тяжелая вплоть до летальных исходов). При этом также известно, что система врожденного иммунитета стоит на первой линии защиты от проникновения в организм патогенных возбудителей, а система лейкоцитарного антигена человека кодирует одноименные молекулы на поверхности клеток, которые осуществляют презентацию различных антигенов, в том числе возбудителей вирусных инфекций, и определяют тяжесть течения многих заболеваний, поэтому для анализа были выбраны гены этих систем. Такой подход позволяет оценить вероятность тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания у здоровых и зараженных людей, что в свою очередь способствует правильному выстраиванию стратегии терапии, фармакотерапии пациентов и вакцинопрофилактики населения, а также созданию новых противовирусных как терапевтических, так и профилактических лекарственных средств. Вместе с тем генетически обусловленная гетерогенность иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 требует дальнейшего изучения, так как нет однозначного мнения о ведущем механизме, который определяет тяжесть заболевания.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм; гены лейкоцитарного антигена человека; гены врожденного иммунитета; острая респираторная инфекция; иммунный ответ; патогенные возбудители; популяционная группа.

Как цитировать:

Бутусов А.М., Круско О.В., Потапов П.К., Деревянкин Д.С., Заграничнов В.Д., Малышкин С.С., Журбин Е.А. Полиморфизмы генов лейкоцитарного антигена человека и врожденного иммунитета, ассоциированные с разной степенью тяжести течения новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 547–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108133>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108133>

POLYMORPHISMS OF LEUKOCYTE GENES HUMAN AND CONGENITAL ANTIGEN IMMUNITY ASSOCIATED WITH DIFFERENT THE SEVERITY OF THE COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTIONS

A.M. Butusov, O.V. Krusko, P.K. Potapov, D.S. Derevyankin, V.D. Zagranichnov, S.S. Malyshkin, E.A. Zhurbin

Military Innovation Technopolis "ERA", Anapa, Russia

ABSTRACT. The most significant single nucleotide human leukocyte antigen genes polymorphisms and innate immunity genes associated with varying degrees of acute respiratory infection severity are considered—COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. As data accumulated, it became clear that the SARS-CoV-2 virus exhibits significant regional, ethnic, and individual specificity. This is due to the population groups' genetic characteristics. This is necessary to reliably know the human genotype relationship with the COVID-19 course severity (asymptomatic, mild, moderate, severe, and extremely severe up to fatal outcomes) for more successful therapy and vaccination. At the same time, it was also known that the innate immunity system is on the first line of defense against the pathogenic penetration into the body, and the human leukocyte antigen system encodes molecules of the same name on the surface of cells that present various antigens, including viral infection pathogens, and determine the severity of the course of many diseases; therefore, these systems' genes. This approach makes it possible to assess the likelihood of a severe and extremely severe disease course in healthy and infected people, which in turn contributes to the correct therapy strategy, pharmacotherapy, and vaccination, as well as to create new antiviral therapeutic and preventive medicines. The genetically determined immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 infection requires further study, since there is no unambiguous opinion about the leading mechanism that determines disease severity.

Keywords: single nucleotide polymorphism; human leukocyte antigen genes; innate immunity genes; acute respiratory infection; immune response; pathogenic pathogens; population group.

To cite this article:

Butusov AM, Krusko OV, Potapov PK, Derevyankin DS, Zagranichnov VD, Malyshkin SS, Zhurbin EA. Polymorphisms of leukocyte genes human and congenital antigen immunity associated with different the severity of the course of the new coronavirus infections. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):547–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108133>

Received: 23.05.2022

Accepted: 11.09.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

В начале декабря 2019 г. в китайской провинции Хубэй были зарегистрированы случаи тяжелого острого респираторного синдрома, связанного с коронавирусом 2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 — SARS-CoV-2), способным вызывать у людей тяжелые (вплоть до летальных) первичные вирусные пневмонии. Первый случай такой пневмонии был официально зарегистрирован в г. Ухань 8 декабря 2019 г. [1]. Уже 30 декабря 2019 г. медицинское управление городского комитета здравоохранения г. Ухань уведомило о появлении пневмонии неизвестной этиологии. 12 января 2020 г. заболевание получило название Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [2]. К началу 2022 г. в мире зарегистрировано более 400 млн случаев COVID-19 и приблизительно 6 млн смертей [3]. В России к этому времени заразилось 18 379 583 человек, из которых 380 076 умерли¹.

В литературе обнаружены данные о наличии в гено- типе человека некоторых полиморфных вариантов генов, которые могут влиять на тяжесть течения и летальность заболевания COVID-19. Каждый однонуклеотидный полиморфизм генов различных групп может иметь значение при выявлении предрасположенности к более тяжелому течению заболевания и определении стратегии вакцино- профилактики [4–6].

Цель исследования — выявить наиболее значимые однонуклеотидные полиморфизмы генов лейкоцитарного антигена человека (human leukocyte antigen — HLA) и генов врожденного иммунитета, ассоциированные с различной степенью тяжести течения COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена отечественная и зарубежная научная литература, отражающая роль полиморфизмов генов HLA и врожденного иммунитета, ассоциированных с разной степенью тяжести течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунная реакция на коронавирусную инфекцию. Роль врожденного иммунитета. При попадании в организм вируса SARS-CoV-2 первичный иммунный ответ осуществляется посредством активации толл-подобных рецепторов (рецепторы врожденного иммунитета), принадлежащих семейству рецепторов врожденного иммунитета. Помимо этого, они участвуют в регуляции экспрессии цитокинов, непрямои активации адаптивной иммунной системы и распознавании молекулярных

паттернов, ассоциированных с патогенами [5, 7]. Затем активируются воспалительные пути, включая клеточный сигнальный путь интерферона (IFN), фактора некроза опухоли α — ядерный путь фактор-каппа, путь толл-подобного рецептора, путь Т-клеточного рецептора, путь янус-киназа — преобразователь сигналов и активатор транскрипции (janus kinase — signal transducer and activator of transcription — JAK-STAT) и т. д. Низкие уровни противовирусных интерферонов, высокие уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1 β , ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-17 и фактора некроза опухоли- α) и хемокинов (CCL-2, CCL-3, CCL-5, CCL-7, CXCL-10) продуцируются различными иммунологическими клетками при контакте с вирусом [6–11]. Чрезмерная секреция этих цитокинов из провоспалительных клеток приводит к неконтролируемой воспалительной реакции, которая играет ключевую роль в патогенезе COVID-19 и осложняет течение инфекции [12].

Клеточный сигнальный путь IFN является основным врожденным иммунным ответом для предотвращения репликации вируса на ранних стадиях заражения [12]. Интерфероны участвуют в передаче сигналов через сигнальный путь JAK-STAT (в основном гены JAK1 и JAK2), что вызывает активацию различных генов и белков, таких как ИЛ-6 и прочих, контролируемых IFN, для инактивации вирусов в клетках-хозяевах. При этом путь JAK/STAT является главным сигнальным путем цитокинов и играет ключевую роль в развитии цитокинового шторма [11]. Этот путь преобразует внеклеточные сигналы в транскрипционные ответы [12]. Нарушение регуляции передачи сигналов JAK/STAT приводит к аномальным иммунным реакциям. Ингибирование JAK играет основополагающую роль в снижении уровня цитокинов [13].

С прогрессированием цитокинового шторма у пациентов, страдающих COVID-19, связана дисфункция ренин-ангиотензиновой системы [10]. Связывание S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) приводит к снижению его экспрессии и поражению легких [4, 14].

Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета. При исследовании иммунопатологических изменений у пациентов, страдающих COVID-19, выявлена связь непрерывно активирующихся IFN с тяжелой формой заболевания [2, 6, 7]. При этом более высокий уровень IFN γ наблюдался у переболевших пациентов по сравнению с пациентами со смертельным исходом [15]. Также показано, что у пациентов с легким течением заболевания обнаружена положительная корреляция с экспрессией нескольких участков IFN-III, что не наблюдалось у пациентов с тяжелой и крайне степенью тяжести заболевания. Исходя из этого, изменения в генах, отвечающих за врожденный иммунитет, могут привести к высокой восприимчивости организма человека к вирусу SARS-CoV-2 [16, 17].

Установлена ассоциация генетического маркера rs12979860 гена IFNL4 (interferon lambda 4) с риском

¹ Коронавирус-монитор — интерактивная карта распространения и статистика COVID-19 по данным Роспотребнадзора РФ. [Дата обращения: 11.07.2022]. Доступ по ссылке: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia>.

развития заболевания COVID-19. Так, аллель Т был значительно сверхэкспрессирован у пациентов, страдающих COVID-19, по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Частота генотипа СС была значительно выше в группе здоровых людей по сравнению с переболевшими (55,51 и 37,85% соответственно) [18]. Полиморфизм rs8099917 гена IFNL4, где частота аллеля Т по сравнению с G значительно выше у пациентов, переболевших COVID-19 (0,808 и 0,429 соответственно), чем у здоровых. Такие же выводы можно сделать об аллеле А однонуклеотидного полиморфизма гена IFNL4 rs12980275, так как его частота встречаемости среди переболевших пациентов выше, чем среди умерших (0,774 и 0,428 соответственно) по сравнению с G аллелем [19].

Показано, что пациенты с генотипом СС гена IFNL3 rs12979860 имеют более высокий риск инфицирования COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Однако генотип ТС связан с более тяжелыми симптомами и высоким уровнем летальности по сравнению с другими генотипами. У пациентов с генотипами ТС и СС заболевание чаще проходит в тяжелой форме по сравнению со случаями ТТ генотипа. Эти данные свидетельствуют о том, что врожденный иммунитет тесно связан с исходом инфекции SARS-CoV-2 [20].

Также установлена ассоциация ответа хозяина на инфекцию SARS-CoV-2 в сербской популяции полиморфизмов в генах: rs5030737, rs1800450 и rs1800451 в гене лектин, связывающий маннозу 2 (mannose binding lectin 2 — MBL2), его роль заключается в распознавании паттернов в первой линии защиты, и rs751350524, rs753837415 и rs1021340095 в гене 2'-5'-олигоаденилат-синтетаза 1 (2'-5'-oligoadenylate synthetase 1 — OAS1, который активирует латентную РНКазу L, что приводит к деградации вирусной РНК и ингибированию репликации вируса [20]. На основании однородности выборки в исследовании из европеоидной популяции сделаны выводы, что два варианта с потенциально повреждающим действием: rs5030737 и rs1800451 гена MBL2, имеющие аллельную частоту 8 и 14% соответственно — являются популяционно-специфичными маркерами, которые следует рассматривать для изучения ассоциации у пациентов, страдающих COVID-19, в европейской популяции [21, 22]. Также показано, что две однонуклеотидные замены rs10735079(А) и rs6489867(Т), которые связаны со сниженной экспрессией гена OAS1, имеют высокий уровень ассоциации с тяжелым течением COVID-19 [23].

Однонуклеотидный полиморфизм rs12252-С/С в гене интерферон-индуцированный трансмембранный белок 3 (interferon-induced transmembrane protein 3 — IFITM3, который является фактором риска тяжелого гриппа, также был обнаружен у пациента, страдающего COVID-19 [24]. Индуцированный IFN трансмембранный белок-3 генетического варианта rs12252-С связан с тяжестью заболевания COVID-19. Гомозиготы по аллелю С rs12252 в гене IFITM3 ассоциируются с более тяжелым течением заболевания

в зависимости от возраста, что подтверждает роль IFITM3 в патогенезе заболевания [24].

Гликопротеин AHSN ($\alpha 2$ -Heremans-Schmid glycoprotein), необходимый для дезактивации макрофагов эндогенными катионами, связан с регуляцией воспалительного процесса [25]. Вариант rs2248690 гена AHSN влияет на транскрипционную активность промотора гена AHSN и, таким образом, регулирует уровень белка AHSN в крови [22]. Генотип AA rs2248690 связан с более высокой концентрацией белка AHSN в крови и является протективным для развития тяжелого острого респираторного синдрома. Кроме того, вариант rs2248690 ассоциирован с восприимчивостью к атипичной пневмонии [25, 26].

Имеет место ассоциация между тяжестью течения COVID-19 и аллелями rs8176747, rs41302905, и rs8176719, определяющими группы крови в китайской популяции [25]. Кровь выполняет защитную функцию, являясь одним из основных факторов иммунитета [22]. Показано, что у носителей O(I) реже наблюдается тяжелое течение COVID-19, и, наоборот, у носителей A(II) оно возникает чаще [27].

Фермент дипептидилпептидаза 4 (dipeptidyl peptidase-4 — DPP4) является внутримембранным гликопротеином и сериновой экзопептидазой, участвует в нескольких физиологических процессах, включая регуляцию метаболизма глюкозы, инсулина, а также в иммунной реакции. Был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм гена DPP4 (rs13015258 — С аллель), который ассоциируется с высокой экспрессией и ростом летальности среди пациентов, страдающих COVID-19 на фоне сахарного диабета 2-го типа [28].

Генетические полиморфизмы генов HLA. Комплекс генов HLA — это локус генов, расположенный на 6-й хромосоме, который кодирует белки, известные как основной комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex — MHC). Они представляют собой специфическую группу молекул, экспрессируемых на поверхность клеток и имеющих решающее значение для распознавания несамостоятельных молекул приобретенной иммунной системой [29–31]. Основная функция MHC — связывать и раскрывать антигены, полученные от патогенов, чтобы репрезентировать их соответствующим Т-лимфоцитам, активируя иммунный ответ организма. В частности, молекулы MHC I класса раскрывают пептидные антигены, присутствующие в цитоплазме, активируя ответ Т-клеток, а молекулы MHC II класса раскрывают пептидные антигены, присутствующие во внеклеточном пространстве, также активируя ответ Т-клеток [31, 32].

Ассоциацию полиморфизмов генов группы HLA с тяжестью протекания коронавирусной инфекции подтверждают исследования сродства связывания молекул HLA с вирусными пептидами [33–35]. Также показана высокая вероятность осложненного течения COVID-19 для пациентов, имеющих полиморфизмы HLA-B*46:01, HLA-A*25:01 и HLA-C*01:02, и, напротив,

низкая вероятность при полиморфизмах HLA-A*02:02, HLA-B*15:03 и HLA-C*12:03 [33]. Полиморфизмы антигенов системы HLA, такие как HLAB*07:03, HLA-DRB1*12:02 и HLA-Cw*08:01, высокоассоциированы с восприимчивостью к коронавирусам, в то время как аллели HLA-DPB1*03:01 и HLA-Cw*15:02 связаны с низким риском развития коронавирусной инфекции. Аллель HLA-A*01:01 связан с высоким риском летального исхода, тогда как HLA-A*03:01 — с низким. Гомозиготность по аллелю HLA-A*01:01 ассоциирована со смертельным исходом инфицированных COVID-19 [34].

Были найдены ассоциации между HLA-A*02:01 генотипом, определяющим сравнительно низкую связывающую способность с SARS-CoV-2 антигенами, по сравнению с индивидуумами с генотипом HLAA*11:01 или HLA-A*24:01, развивающими более эффективный Т-клеточный опосредованный

противовирусный ответ на инфекцию [36]. Вместе с тем в популяциях, например, на территории Японии, где был более распространен генотип HLA-A*02:01, отмечалась статистически значимая более высокая заболеваемость COVID-19 по сравнению с теми, где преобладал генотип HLA-A*24:02 и HLAA*11:01 (Океания и др.) [37].

Исследования генотипов пациентов, больных COVID-19, позволили выявить группы рисков (полиморфизмы, ассоциированные с тяжелым и осложненным течением болезни) и протективных (полиморфизмы, ассоциированные с легкими бессимптомным течением болезни) полиморфизмов (табл. 1). Данные об ассоциации со степенью тяжести течения COVID-19 полиморфизмов HLA-B*54:01, HLAA*02:04 остаются противоречивыми [38–40].

Отмечено, что HLA-A и HLA-C обладают относительно большей и наименьшей способностью репрезентировать

Таблица 1. Полиморфизмы генов HLA, ассоциированные с вероятностью различного течения COVID-19

Table 1. Polymorphisms of HLA genes associated with the probability of different COVID-19 course

Рисковые полиморфизмы	Протективные полиморфизмы
HLA-A*01:01 [34]	HLA-A*02:02 [34, 38]
HLA-A*25 [38]	HLA-A*02:03 [38]
HLA-A*25:01 [38]	HLA-A*02:05 [38, 39]
HLA-A*25:02 [29]	HLA-A*02:06 [38, 39]
HLA-B*08 [39]	HLA-A*02:09 [38]
HLA-B*15:01 [29]	HLA-A*02:11 [38]
HLA-B*15:27 [34, 39]	HLA-A*02:12 [29]
HLA-B*27:07 [39]	HLA-A*02:22 [29]
HLA-B*46:01 [36, 38, 39]	HLA-A*02:24 [29]
HLA-B*51 [38]	HLA-A*02:35 [29]
HLA-B*55:01 [38]	HLA-A*02:40 [29]
HLA-B*55:07 [41]	HLA-A*11:01 [39]
HLA-B*55:12 [41]	HLA-A*24:02 [34, 39]
HLA-B*56:01 [41]	HLA-B*14 [38]
HLA-C*01 [34, 41]	HLA-B*15:03 [31, 38]
HLA-C*01:02 [38, 39]	HLA-B*18 [29]
HLA-C*03 [29]	HLA-B*49 [29]
HLA-C*04:01 [38]	HLA-B*52:01 [29]
HLA-C*05 [34]	HLA-C*12:02 [39]
HLA-DRB1*01:01 [41]	HLA-C*12:03 [39]
HLA-DRB1*14:04 [38]	HLA-DRB1*12:01 [40]
HLA-DRB1*15:01 [38]	HLA-DPB1*03:01 [40]
HLA-DQA1*01:01 [41]	HLA-A*03:01 [39]
HLA-DQA1_509 [41]	HLA-A*02:05-B*58:01-DRB1*08:01 [39, 40]
HLA-B*07:03 [40]	HLA-A*02:05-B*58:01-C*07:01 [39, 40]
HLA-DQB1*06:02 [41]	HLA-Cw*15:02 [40]
HLA-DRB1*12:02 [40]	HLA-A*24:01 [39]
HLA-Cw*08:01 [40]	HLA-A*11:01 [39]

SARS-CoV-2 соответственно, а HLA-B преимущественно включает восприимчивость к COVID-19. Люди с аллелями HLA-A*25:01, HLA-A*25:02, HLA-B*46:01, HLA-C*01:02 более предрасположены к инфицированию COVID-19 [29, 36, 39].

Аллели HLA-A*02:02, HLA-A*02:03, HLA-A*02:05, HLA-A*02:06, HLA-A*02:09, HLA-A*02:11, HLA-A*02:12, HLA-A*02:22, HLA-A*02:24, HLA-A*02:35 и HLA-A*02:40, а также HLA-A*24:02, HLA-B*15:03, HLA-B*52:01, HLA-C*12:02 и HLA-C*12:03 являются протективными, так как связывают фрагменты патогенных пептидов [29, 34, 38].

Аллель HLA-B*15:03 обеспечивает более эффективный перекрестный Т-клеточный иммунитет. Полиморфизмы HLA-A*25, HLA-B*08, HLA-B*15:01, HLA-B*15:27, HLA-B*27:07, HLA-B*44, HLA-B*51, HLA-C*01, HLA-C*03, HLA-C*04:01, HLA-DRB1*15:01, HLA-DQA1*509, HLA-DQB1*04 и HLA-DQB1*06:02 были связаны с крайне тяжелым течением заболевания и смертельным исходом, в то время как HLA-B*14, HLA-B*18 и HLA-B*49 показали обратную логарифмически-линейную связь с COVID-19 [29, 38, 41].

Также выявлены два гаплотипа, HLA-A*02:05-B*58:01-DRB1*08:01 и HLA-A*02:05-B*58:01-C*07:01, защищающие от тяжелых последствий COVID-19. Многие ученые предлагают одновременно проводить HLA-типирование

и тестирование на COVID-19 для определения группы риска, чтобы вакцинировать в первую очередь лиц с высоким риском тяжелого течения заболевания в соответствии с данными генетических исследований [39, 40, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение полиморфизмов, рассмотренных в данной статье, позволит оценить вероятность тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания COVID-19, что в свою очередь будет способствовать правильно выстроенной стратегии терапии, фармакотерапии пациентов и вакцинопрофилактики населения, а также созданию новых противовирусных как терапевтических, так и профилактических лекарственных средств. Генетически обусловленная гетерогенность иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 требует дальнейшего изучения, так как нет однозначного мнения о ведущем механизме, который определяет тяжесть заболевания. Так как гены HLA по-разному влияют на протекание COVID-19, то и вакцины против него могут иметь различную степень связывания с разными генотипами HLA в разных популяциях. Прогнозирование хорошего связывания определенных аллелей HLA и нахождение ведущего механизма иммунного ответа будут способствовать разработке наиболее эффективной вакцины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus // *Epidemiology and Health*. 2020. Vol. 42. ID e2020006. DOI: 10.4178/epih.e2020006
2. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Старый новый коронавирус // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020. Т. 22, № 2. С. 182–188. DOI: 10.17816/brmma50070
3. Зайковская А.В., Гладышева А.В., Карташов М.Ю., и др. Изучение в условиях *in vitro* биологических свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к различным генетическим вариантам // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022. № 1. С. 94–100. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-94-100
4. Saponaro F., Rutigliano G., Sestito S., et al. ACE2 in the era of SARS-CoV-2: Controversies and novel perspectives // *Front Mol Biosci*. 2020. Vol. 7. ID e588618. DOI: 10.3389/fmolb.2020.588618
5. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19 // *J Med Virol*. 2021. Vol. 93, No. 5. P. 2735–2739. DOI: 10.1002/jmv.26826
6. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses // *Nat Immunol*. 2004. Vol. 5, No. 10. P. 987–995. DOI: 10.1038/ni1112
7. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н. Паттерн-распознающие рецепторы и их сигнальные пути в реализации механизмов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2022. Т. 24, № 2. С. 381–389. DOI: 10.17816/brmma91018
8. Van Der Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J., et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19 // *JAMA*. 2020. Vol. 324, No. 7. P. 663–673. DOI: 10.1001/jama.2020.13719
9. Zhang C., Wu Z., Li J.-W., et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality // *Int J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 55, No. 5. ID 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
10. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J Infect*. 2020. Vol. 80, No. 6. P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
11. Richardson P.J., Corbellino M., Stebbing J. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? // *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20, No. 9. P. 1013–1014. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30270-X
12. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission // *Aliment Pharmacol Ther*. 2020. Vol. 51, No. 9. P. 843–851. DOI: 10.1111/apt.15731

13. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 202, No. 6. P. 812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC
14. Гумилевский Б.Ю., Москалев А.В., Гумилевская О.П., и др. Особенности иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 1. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma63654
15. Chen Y.-M., Zheng Y., Yu Y., et al. Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage // *EMBO J*. 2020. Vol. 39, No. 24. ID e105896. DOI: 10.15252/embj.2020105896
16. Sposito B., Broggi A., Pandolfi L., et al. The interferon landscape along the respiratory tract impacts the severity of COVID-19 // *Cell*. 2021. Vol. 184, No. 19. P. 4953–4968. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.016
17. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051
18. Saponi-Cortes J.M.R., Rivas M.D., Calle-Alonso F., et al. IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19 // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. ID 21185. DOI: 10.1038/s41598-021-00747-z
19. Rahimi P., Tarharoudi R., Rahimpour A., et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients // *Virol J*. 2021. Vol. 18. ID 221. DOI: 10.1186/s12985-021-01692-z
20. Agwa S.H.A., Kamel M.M., Elghazaly H., et al. Association between interferon-lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 variant polymorphisms with the course and outcome of SARS-CoV-2 patients // *Genes*. 2021. Vol. 12, No. 6. P. 830. DOI: 10.3390/genes12060830
21. Grimaudo S., Amodio E., Pipitone R.M., et al. PNPLA3 and TLL-1 polymorphisms as potential predictors of disease severity in patients with COVID-19 // *Front Cell Dev Biol*. 2021. Vol. 9. P. 1589. DOI: 10.3389/fcell.2021.627914
22. Klaassen K., Stankovic B., Zukic B., et al. Functional prediction and comparative population analysis of variants in genes for proteases and innate immunity related to SARS-CoV-2 infection // *Infect Genet Evol*. 2020. Vol. 84. ID 104498. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104498
23. Magusali N., Graham A.C., Piers T.M., et al. A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the OAS1 gene // *Brain*. 2021. Vol. 144, No. 12. P. 3727–3741. DOI: 10.1093/brain/awab337
24. Zhang Y., Qin L., Zhao Y., et al. Interferon-induced transmembrane protein 3 genetic variant rs12252-C associated with disease severity in coronavirus disease 2019 // *J Infect Dis*. 2020. Vol. 222, No. 1. P. 34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224
25. Zhu X., Wang Y., Zhang H., et al. Genetic variation of the human α -2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection // *PloS One*. 2011. Vol. 6, No. 8. ID E23730. DOI: 10.1371/journal.pone.0023730
26. Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., и др. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Медицинский совет*. 2022. № 4. С. 51–65. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65
27. Wu Y., Feng Z., Li P., Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19 // *Clin Chim Acta*. 2020. Vol. 509. P. 220–223. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.026
28. Senapati S., Kumar S., Singh A.K., et al. Assessment of risk conferred by coding and regulatory variations of TMPRSS2 and CD26 in susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human // *J Genet*. 2020. Vol. 99. ID 53. DOI: 10.1007/s12041-020-01217-7
29. Deng H., Yan X., Yuan L. Human genetic basis of coronavirus disease 2019 // *Signal Transduct Target Ther*. 2021. Vol. 6. ID 344. DOI: 10.1038/s41392-021-00736-8
30. Kulski J.K., Shiina T., Dijkstra J.M. Genomic diversity of the major histocompatibility complex in health and disease // *Cells*. 2019. Vol. 8, No. 10. P. 1270. DOI: 10.3390/cells8101270
31. Ambagala A.P.N., Solheim J.C., Srikumaran S. Viral interference with MHC class I antigen presentation pathway: the battle continues // *Vet Immunol Immunopathol*. 2005. Vol. 107, No. 1–2. P. 1–15. DOI: 10.1016/j.vetimm.2005.04.006
32. Yewdell J.W., Hill A.B. Viral interference with antigen presentation // *Nat Immunol*. 2002. Vol. 3, No. 11. P. 1019–1025. DOI: 10.1038/ni1102-1019
33. Nguyen A., David J.K., Maden S.K., et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // *J Virol*. 2020. Vol. 94, No. 13. ID e00510-20. DOI: 10.1128/JVI.00510-20
34. Shkurnikov M., Nersisyan S., Jankevicius T., et al. Association of HLA class I genotypes with severity of coronavirus disease-19 // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 423. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641900
35. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/brmma83094
36. Tomita Y., Ikeda T., Sato R., Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis // *J Virol*. 2020. Vol. 94, No. 13. ID e00510-20. DOI: 10.1002/jid3.358
37. Mohammadpour S., Torshizi Esfahani A., Halaji M., et al. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19 // *J Cell Physiol*. 2020. Vol. 236, No. 1. P. 49–54. DOI: 10.1002/jcp.29868
38. Debnath M., Banerjee M., Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes // *FASEB J*. 2020. Vol. 34, No. 7. P. 8787–8795. DOI: 10.1096/fj.202001115R
39. Kiyotani K., Toyoshima Y., Nemoto K., Nakamura Y. Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2 // *J Hum Genet*. 2020. Vol. 65, No. 7. P. 569–575. DOI: 10.1038/s10038-020-0771-5
40. Pisanti S., Deelen J., Gallina A.M., et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the

differential regional incidence of COVID-19 // *J Transl Med*. 2020. Vol. 18. ID 352. DOI: 10.1186/s12967-020-02515-5

41. Migliorini F., Torsiello E., Spiezia F., et al. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature // *Eur J Med Res*. 2021. Vol. 26. ID 84. DOI: 10.1186/s40001-021-00563-1

42. Жоголев С.Д., Горенчук А.Н., Кузин А.А., и др. Оценка иммуногенности и реактогенности вакцины «Спутник V» при ее применении у военнослужащих // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 4. С. 147–152. DOI: 10.17816/brmma80760

REFERENCES

- Ryu S, Chun BC. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiology and Health*. 2020;42:e2020006. DOI: 10.4178/epih.e2020006
- Moskalev AV, Gumilevskiy BY, Apchel VY, Cygan VN. Old new coronavirus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(2):182–188. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma50070
- Zaykovskaya AV, Gladysheva AV, Kartashov MYu, et al. *In vitro* study of biological properties of SARS-CoV-2 coronavirus strains related to various genetic variants. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(1):94–100. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-94-100
- Saponaro F, Rutigliano G, Sestito S, et al. ACE2 in the era of SARS-CoV-2: Controversies and novel perspectives. *Front Mol Biosci*. 2020;7:e588618. DOI: 10.3389/fmolb.2020.588618
- Khanmohammadi S, Rezaei N. Role of Tol-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(5):2735–2739. DOI: 10.1002/jmv.26826
- Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2004;5(10):987–995. DOI: 10.1038/ni1112
- Moskalev AV, Gumilevsky BY, Apchel VY, Tsygan VN. Modern view on the role of pattern-recognition receptors and signaling pathways in the development of innate immunity in viral infections. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):381–389. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma91018
- Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020;324(7):663–673. DOI: 10.1001/jama.2020.13719
- Zhang C, Wu Z, Li J-W, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- 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
- Richardson PJ, Corbellino M, Stebbing J. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):1013–1014. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30270-X
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):843–851. DOI: 10.1111/apt.15731
- McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC
- Gumilevskiy BY, Moskalev AV, Gumilevskaya OP, et al. Features of immunopathogenesis of a new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma63654
- Chen Y-M, Zheng Y, Yu Y, et al. Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage. *EMBO J*. 2020;39(24):e105896. DOI: 10.15252/embj.2020105896
- Sposito B, Broggi A, Pandolfi L, et al. The interferon landscape along the respiratory tract impacts the severity of COVID-19. *Cell*. 2021;184(19):4953–4968. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.016
- Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051
- Saponi-Cortes JMR, Rivas MD, Calle-Alonso F, et al. IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11:21185. DOI: 10.1038/s41598-021-00747-z
- Rahimi P, Tarharoudi R, Rahimpour A, et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients. *Viral J*. 2021;18:221. DOI: 10.1186/s12985-021-01692-z
- Agwa SHA, Kamel MM, Elghazaly H, et al. Association between interferon-lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 variant polymorphisms with the course and outcome of SARS-CoV-2 patients. *Genes*. 2021;12(6):830. DOI: 10.3390/genes12060830
- Grimaudo S, Amodio E, Pipitone RM, et al. PNPLA3 and TLL-1 polymorphisms as potential predictors of disease severity in patients with COVID-19. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:1589. DOI: 10.3389/fcell.2021.627914

22. Klaassen K, Stankovic B, Zukic B, et al. Functional prediction and comparative population analysis of variants in genes for proteases and innate immunity related to SARS-CoV-2 infection. *Infect Genet Evol.* 2020;84:104498. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104498
23. Magusali N, Graham AC, Piers TM, et al. A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the OAS1 gene. *Brain.* 2021;144(12):3727–3741. DOI: 10.1093/brain/awab337
24. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al. Interferon-induced transmembrane protein 3 genetic variant rs12252-C associated with disease severity in coronavirus disease 2019. *J Infect Dis.* 2020;222(1):34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224
25. Zhu X, Wang Y, Zhang H, et al. Genetic variation of the human α -2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection. *PLoS One.* 2011;6(8):E23730. DOI: 10.1371/journal.pone.0023730
26. Kryukov EV, Salukhov VV, Kotiv BN, et al. Factors affecting the content of Ig G-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of convalescents after new coronaviral infection (COVID-19). *Medical Council.* 2022;(4):51–65. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65
27. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020;509:220–223. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.026
28. Senapati S, Kumar S, Singh AK, et al. Assessment of risk conferred by coding and regulatory variations of TMPRSS2 and CD26 in susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human. *J Genet.* 2020;99:53. DOI: 10.1007/s12041-020-01217-7
29. Deng H, Yan X, Yuan L. Human genetic basis of coronavirus disease 2019. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:344. DOI: 10.1038/s41392-021-00736-8
30. Kulski JK, Shiina T, Dijkstra JM. Genomic diversity of the major histocompatibility complex in health and disease. *Cells.* 2019;8(10):1270. DOI: 10.3390/cells8101270
31. Ambagala APN, Solheim JC, Srikumaran S. Viral interference with MHC class I antigen presentation pathway: the battle continues. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005;107(1–2):1–15. DOI: 10.1016/j.vetimm.2005.04.006
32. Yewdell JW, Hill AB. Viral interference with antigen presentation. *Nat Immunol.* 2002;3(11):1019–1025. DOI: 10.1038/ni1102-1019
33. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Virol.* 2020;94(13):e00510–20. DOI: 10.1128/JVI.00510-20
34. Shkurnikov M, Nersisyan S, Jankevicius T, et al. Association of HLA class I genotypes with severity of coronavirus disease-19. *Front Immunol.* 2021;12:423. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641900
35. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Buzenkov SA. Results of the work of the Military medical academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(4):93–104. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma83094
36. Tomita Y, Ikeda T, Sato R, Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. *J Virol.* 2020;94(13):e00510–20. DOI: 10.1002/jid3.358
37. Mohammadpour S, Torshizi Esfahani A, Halaji M, et al. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19. *J Cell Physiol.* 2020;236(1):49–54. DOI: 10.1002/jcp.29868
38. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J.* 2020;34(7):8787–8795. DOI: 10.1096/fj.202001115R
39. Kiyotani K, Toyoshima Y, Nemoto K, Nakamura Y. Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2. *J Hum Genet.* 2020;65(7):569–575. DOI: 10.1038/s10038-020-0771-5
40. Pisanti S, Deelen J, Gallina AM, et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18:352. DOI: 10.1186/s12967-020-02515-5
41. Migliorini F, Torsiello E, Spiezia F, et al. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. *Eur J Med Res.* 2021;26:84. DOI: 10.1186/s40001-021-00563-1
42. Zhogolev SD, Gorenchuk AN, Kuzin AA, et al. Evaluation of vaccine "Sputnik V" immunogenicity and reactogenicity when it is used in military personnel. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(4):147–152. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma80760

ОБ АВТОРАХ

*Святослав Сергеевич Малышкин, магистр;
e-mail: svyatoslavmal@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4366-0028;
eLibrary SPIN: 8109-3446

AUTHORS INFO

*Svyatoslav S. Malyshkin, master;
e-mail: svyatoslavmal@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4366-0028;
eLibrary SPIN: 8109-3446

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Александр Михайлович Бутусов, магистр;
e-mail: butus98@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3074-2449

Ольга Владимировна Круско, кандидат биологических наук;
e-mail: panarinaolya08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9111-7914;
eLibrary SPIN: 4702-6002

Петр Кириллович Потапов, кандидат медицинских наук;
e-mail: forwardspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 5979-4490

Дмитрий Сергеевич Деревянкин, магистр;
e-mail: derev.dima1@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0370-0347

Валентин Дмитриевич Заграничнов, ординатор;
e-mail: valentin.zagranichnov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0238-8486

Евгений Александрович Журбин, кандидат медицинских наук;
e-mail: zhurbin-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838;
SCOPUS: 57198886746; eLibrary SPIN: 8426-1354

Alexandr M. Butusov, master; e-mail: butus98@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-3074-2449

Olga V. Krusko, candidate of biological sciences;
e-mail: panarinaolya08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9111-7914;
eLibrary SPIN: 4702-6002

Petr K. Potapov, candidate of medical sciences;
e-mail: forwardspb@mail.ru; eLibrary SPIN-code: 5979-4490

Dmitry S. Derevyankin, master; e-mail: derev.dima1@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0370-0347

Valentin D. Zagranichnov, resident;
e-mail: valentin.zagranichnov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0238-8486

Evgeny A. Zhurbin, candidate of medical sciences;
e-mail: zhurbin-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838;
SCOPUS: 57198886746; eLibrary SPIN: 8426-1354

УДК 616.12-008

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108976>

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ИНФАРКТ И ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА: ФАКТОРЫ РИСКА, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин, И.А. Соловьев, Р.Д. Кучев, А.В. Попова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются концепция, факторы риска, механизмы, клиничко-эпидемиологические и ангиографические особенности периоперационного ишемического повреждения и инфаркта миокарда. Периоперационный инфаркт миокарда является одним из наиболее частых осложнений (до 3,6%) при внесердечных хирургических вмешательствах и характеризуется высокой госпитальной летальностью, достигающей 25%. Большинство пациентов, страдающих данной патологией (до 65%), не имеют типичных симптомов ишемии миокарда из-за применения анестезии и седации. Патогенетические механизмы развития периоперационного инфаркта миокарда продолжают активно изучаться. В одних исследованиях в качестве ведущей причины указывается критическое повышение потребности миокарда в кислороде. По другим данным более чем у половины пациентов при ангиографии выявляется разрыв атеросклеротической коронарной бляшки и атеротромбоз. Эти противоречия указывают на необходимость дальнейших эпидемиологических исследований с применением коронарографии и концентрации внимания на факторах риска и триггерах этого осложнения. Кроме того, в последние годы в научной литературе была сформулирована концепция периоперационного повреждения миокарда, под которым понимают ишемическое повреждение, возникающее в первые 30 суток после операции. Недавние исследования показали, что оно может отмечаться у 16% хирургических пациентов и ассоциируется с увеличением летальности в течение 1 месяца после операции в 6 раз, а в течение года — в 2,5 раза. Важно, что к периоперационному повреждению миокарда не относятся случаи повреждения неишемической этиологии, например, вследствие легочной эмболии, сепсиса или электрической кардиоверсии. Таким образом, оценка и понимание факторов риска развития периоперационной ишемии миокарда имеют важное практическое значение для оптимизации отбора и подготовки пациентов для хирургического лечения.

Ключевые слова: внесердечные хирургические вмешательства; инфаркт миокарда; ишемия; кардиоваскулярный риск; периоперационные осложнения; повреждение миокарда; тропонин; прогноз.

Как цитировать:

Шуленин К.С., Черкашин Д.В., Соловьев И.А., Кучев Р.Д., Попова А.В. Периоперационный инфаркт и повреждение миокарда: факторы риска, механизмы развития и клиничко-эпидемиологические особенности // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 557–566.
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108976>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108976>

PERIOPERATIVE INFARCTION AND MYOCARDIAL INJURY: RISK FACTORS, MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES

K.S. Shulenin, D.V. Cherkashin, I.A. Solovyov, R.D. Kuchev, A.V. Popova

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The concept, risk factors, mechanisms, clinical and epidemiological, and angiographic features of perioperative ischemic injury and myocardial infarction were considered. Perioperative myocardial infarction is one of the most common complications (up to 3.6%) in non-cardiac surgical interventions and is characterized by high in-hospital mortality, reaching 25%. Most patients with this pathology (up to 65%) do not have typical symptoms of myocardial ischemia due to anesthesia and sedation. Pathogenetic mechanisms of perioperative myocardial infarction development continues to be actively studied. A critical increase in myocardial oxygen demand is indicated as the leading cause in some studies. Angiography reveals rupture of the coronary plaque and atherothrombosis in more than half of patients, according to other data. These contradictions point to the need for further epidemiological studies using coronary angiography with a focus on risk factors and triggers of this complication. In addition, the concept of perioperative myocardial injury in recent years has been formulated in the scientific literature. This is understood as ischemic damage that occurs in the first 30 days after surgery. Recent studies have shown that it can occur in 16% of surgical patients and is associated with a 6-fold increase in mortality within 1 month after surgery and a 2.5-fold increase within a year. It is important that perioperative myocardial injury does not include cases of non-ischemic etiology myocardial injury, for example, due to pulmonary embolism, sepsis, or electrical cardioversion. Thus, the assessment and understanding of risk factors for the development of perioperative myocardial ischemia is of great practical importance in optimizing the patient selection and preparation for surgical treatment.

Keywords: extracardial surgical interventions; myocardial infarction; ischemia; cardiovascular risk; perioperative complications; myocardial injury; troponin; prognosis

To cite this article:

Shulenin KS, Cherkashin DV, Solovyov IA, Kuchev RD, Popova AV. Perioperative infarction and myocardial injury: risk factors, mechanisms of development and clinical and epidemiological features. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):557–566. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108976>

Received: 24.06.2022

Accepted: 11.09.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно по всему миру у взрослых пациентов проводится почти 300 миллионов внесердечных хирургических операций [1]. При этом частота развития периоперационных осложнений составляет в среднем 7–11%, а риск летального исхода — 0,8–1,5% [2]. Смерть в операционной является крайней редкостью (0,7%), поэтому 99,3% пациентов умирает уже после операции, в том числе 29,4% после выписки из стационара [3]. В некоторых странах в зависимости от особенностей хирургического вмешательства частота осложнений может достигать 30% [4], а уровень смертности — 6–8% [5]. В Российской Федерации каждый год проводится около 10 млн внесердечных хирургических вмешательств, из которых 25% приходится на операции, ассоциированные с высоким сердечно-сосудистым риском [6]. Угрожающие жизни сердечно-сосудистые осложнения (ССО) в России развиваются приблизительно у 45–70 тыс. хирургических пациентов [7].

Важно, что в последние годы отмечается существенный рост числа оперативных вмешательств у лиц пожилого и старческого возраста [8]. Каждый третий прооперированный в мире пациент старше 65 лет [9], а обширные хирургические вмешательства у пожилых проводятся в 4 раза чаще [2]. Именно старение населения и полиморбидность становятся одними из основных факторов, влияющих на исход операции и прогноз [10], несмотря на все успехи современной хирургии и анестезиологии [11].

Под периоперационными ССО традиционно понимают внезапную сердечную смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и сердечную недостаточность. Некоторые авторы также включают в этот ряд кардиогенный отек легких и нарушения ритма сердца [12]. В целом ССО могут составлять до 42% от всех периоперационных осложнений [2], из которых 5% являются жизнеугрожающими [13]. ИМ, внезапная сердечная смерть и декомпенсация сердечной недостаточности являются наиболее частыми ССО в первые 30 суток после операции [14] и могут быть причиной трети смертельных исходов в этот период [13]. Это приводит к значительному увеличению сроков пребывания пациентов в стационаре и затрат на их лечение [15].

Цель исследования — по данным отечественных и зарубежных литературных источников проанализировать концепцию, факторы риска, механизмы, клинко-эпидемиологические и ангиографические особенности периоперационного ишемического повреждения и инфаркта миокарда.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концепция периоперационного ишемического повреждения и инфаркта миокарда. При расширении возможностей использования в качестве маркера некроза миокарда сердечного тропонина (сТн) выяснилось, что его

бессимптомное повышение в первые часы и дни после хирургической операции встречается очень часто [7]. Это привело к тому, что в научной литературе была сформулирована концепция периоперационного повреждения миокарда (ППМ), под которым понимают ишемическое повреждение сердечной мышцы, возникающее в первые 30 суток после операции и имеющее важное прогностическое значение [16]. В 4-м универсальном определении ИМ впервые было предложено рассматривать повреждение миокарда и ИМ, связанные с внесердечными хирургическими вмешательствами как особый вариант периоперационных осложнений. В отличие от ППМ, диагноз периоперационного ИМ (ПИМ) требует выявления дополнительных клинических и/или инструментальных признаков острой ишемии [17].

Патогенез повышения сТн при внесердечных операциях изучен еще недостаточно. После внедрения в клиническую практику высокочувствительных тест-систем стало очевидно, что повышение в крови сТн может происходить и без гибели кардиомиоцитов (некроза) за счет продуктов протеолитической деградации сТн, повышенной проницаемости клеточных мембран и выхода из клеток мембранных везикул, содержащих сТн, апоптоза, минимального некроза кардиомиоцитов [18]. Указанные процессы, как правило, инициируются воздействием ишемии, гиперкатехоламинемии, гипоксии и других факторов хирургического стресса [7]. В то же время увеличение сТн может быть связано и с внесердечными причинами (сепсисом, несостоятельностью анастомоза, кровотечением, пневмонией и проч.) [19]. Однако важно понимать, что эти случаи неишемического повреждения миокарда не следует относить к ППМ [7], хотя ряд исследователей и предлагает выделять его кардиальный и внесердечный подтипы [20].

Распространенность ППМ значительно варьирует в зависимости от способа диагностики и особенностей операции. При использовании обычных тест-систем частота выявления повышения сТн составляет от 4,6 до 22% [21, 22]. При использовании высокочувствительных методик, она возрастает до 35,5–53,2% [23–25]. При этом наблюдается зависимость частоты ППМ от типа и объема хирургического вмешательства. Так, неполостные операции сопровождаются повышением уровня сТн реже (ортопедические — в 9,2% [26], на голове и шее — в 13% [27]). Наибольшая частота выявления ППМ приходится на абдоминальную (21%) и сосудистую (19,2–49,5%) хирургию [28, 29].

Особую значимость представляет обнаруженная взаимосвязь изолированного повышения сТн с неблагоприятным прогнозом после операции. Крупные многоцентровые исследования последних лет на больших группах хирургических пациентов показали, что ППМ, наряду с кровотечениями и сепсисом, входит в тройку главных причин госпитальной летальности (44,9%) [3]. ППМ, возникшее в первые 30 дней после операции, ассоциируется с повышением смертности пациентов в течение 1 месяца в 6 раз, а в течение 1 года — в 2,5 раза [20]. Все это указывает на высокую

актуальность и практическую значимость проблемы периперационной ишемии миокарда для современной медицины, а изучение факторов риска и механизмов ее развития имеет важное значение для отбора и подготовки пациентов для хирургического лечения.

Факторы риска и механизмы периперационной ишемии, повреждения и инфаркта миокарда. Развитие ППМ и ПИМ определяется двумя важнейшими патофизиологическими механизмами: несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его доставки, а также стресс-индуцированным повреждением (разрыв, трещина или эрозия) атеросклеротической бляшки с развитием полной или неполной тромботической окклюзии [30]. Наиболее подвержены возникновению ишемических осложнений пациенты, страдающие такими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, клапанные пороки и нарушения ритма сердца [12]. Действительно, ССЗ часто сопутствуют хирургической патологии (не менее чем

в 30% случаев [2]), значительно осложняют ее течение, создают трудности в выборе хирургической тактики и во многом определяют прогноз [31]. В связи с этим именно ССЗ и придается наибольшее значение при оценке риска хирургического вмешательства.

Однако наряду с состоянием пациента до операции гораздо большее влияние на прогноз оказывают ее срочность, объем, сложность, длительность, а также гипотермия, объем кровопотери и изменение водно-электролитного баланса [12]. Хирургическое вмешательство неизбежно сопровождается травматизацией органов и тканей, болью, анестезией и обезболиванием, интубацией и экстубацией, гипотермией, анемией и голоданием [32]. На рисунке 1 показано, какие триггеры инициируют воспалительные, гиперкоагуляционные, стрессовые и гипоксические процессы, приводящие к ишемии и повреждению миокарда при хирургическом вмешательстве [33].

Ведущими триггерами периперационной ишемии и повреждения миокарда являются хирургическая травма и анестезия. Оперативное вмешательство как острый стресс

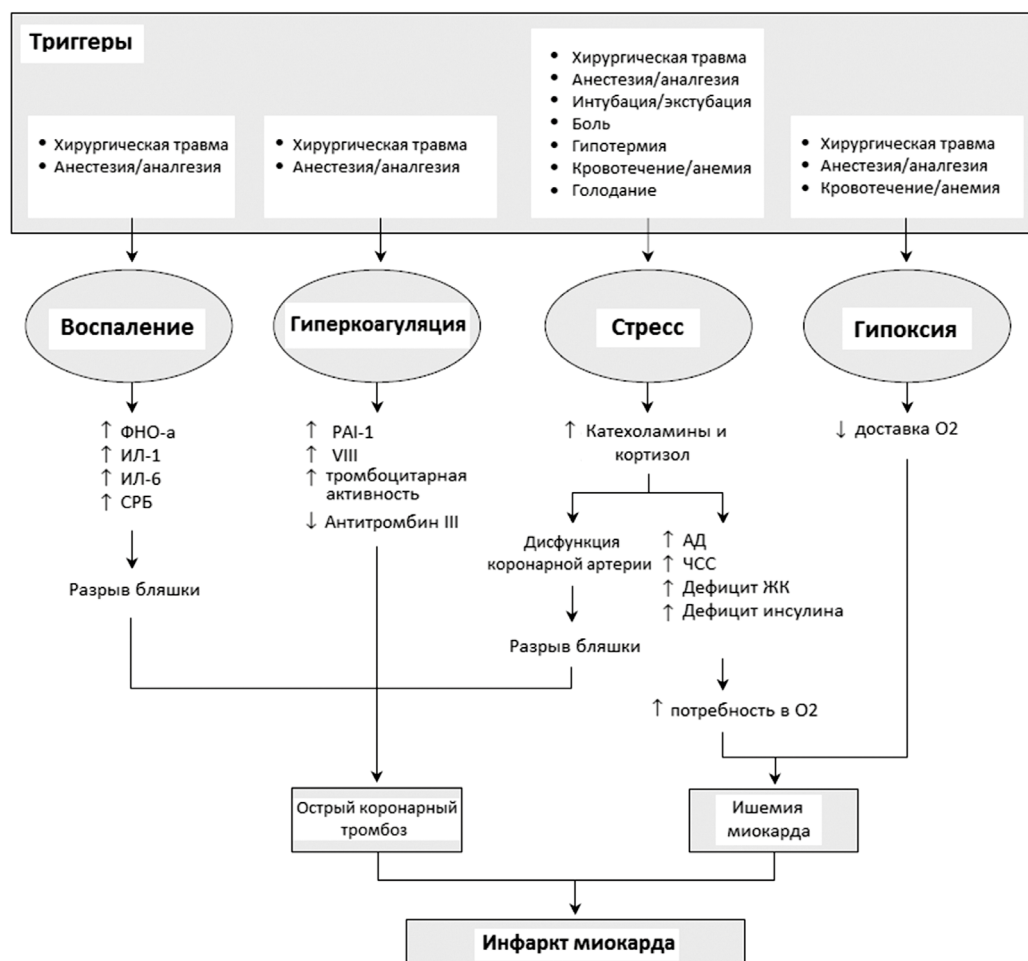


Рис. 1. Потенциальные триггеры периперационной ишемии, повреждения и инфаркта миокарда [33]: ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; ИЛ — интерлейкин; СРБ — С-реактивный белок; PAI — ингибитор активатора плазминогена-1; VIII — фактор свертывания крови VIII; АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЖК — жирные кислоты; O₂ — кислород

Fig. 1. Potential triggers of perioperative ischemia, injury and myocardial infarction [33]: TNF-α — tumor necrosis factor-α; IL — interleukin; CRP — C-reactive protein; PAI — plasminogen activator inhibitor-1; VIII — blood clotting factor VIII; BP — blood pressure, HR — heart rate; FA — fatty acids; O₂—oxygen

реализует себя повышением уровня катехоламинов и кортизола [34]. Содержание катехоламинов и кортизола напрямую зависит от степени хирургической травмы, анестезии и ее отмены, интубации и экстубации, болевого синдрома, анемии, голодания и гипотермии. Повышение уровня гормонов стресса приводит к увеличению АД, ЧСС, дисфункции коронарной артерии, относительному дефициту инсулина и свободных жирных кислот [33]. Эти изменения увеличивают потребность миокарда в кислороде, способствуя развитию ишемии и/или повреждения миокарда [35].

Стресс-индуцированное изменение сосудистого тонуса и воспалительная реакция, связанная в основном с повышением уровня ФНО- α , ИЛ-1 и 6, СРБ, могут приводить к повреждению атеросклеротической бляшки и острому коронарному тромбозу. Состояние гиперкоагуляции включает в себя повышение уровня ингибитора активатора плазминогена-1, фактора свертывания крови VIII и активности тромбоцитов, а также снижение уровня антитромбина III, что также может привести к атеротромбозу [33]. Кроме того, анемия, гипотермия, анестезия

и обезболивание (из-за потенциального подавления дыхания) усиливают гипоксию, способствуя ишемии [8].

С точки зрения этапности хирургического лечения правильнее говорить о предоперационных (т. е. хронических заболеваниях и острых состояниях, которые присутствуют на момент госпитализации), интраоперационных и послеоперационных факторах риска ишемии, которые могут привести к инфаркту миокарда [11] (рис. 2).

Клинико-эпидемиологические и ангиографические особенности периоперационного инфаркта миокарда. В работах конца XX в. частота ПИМ колебалась от 1,1 до 5,6% [33]. В настоящее время по расчетным данным он развивается у 3,3% пациентов, подвергающихся обширным внесердечным хирургическим вмешательствам [11], хотя согласно результатам самого крупного популяционного исследования, проведенного в период с 2005 по 2013 г. в Соединенных Штатах Америки и включавшего почти 10 млн пациентов, частота ПИМ составляет 0,88% [1]. В подавляющем большинстве случаев развитие ПИМ приходится на первые 24–48 ч послеоперационного

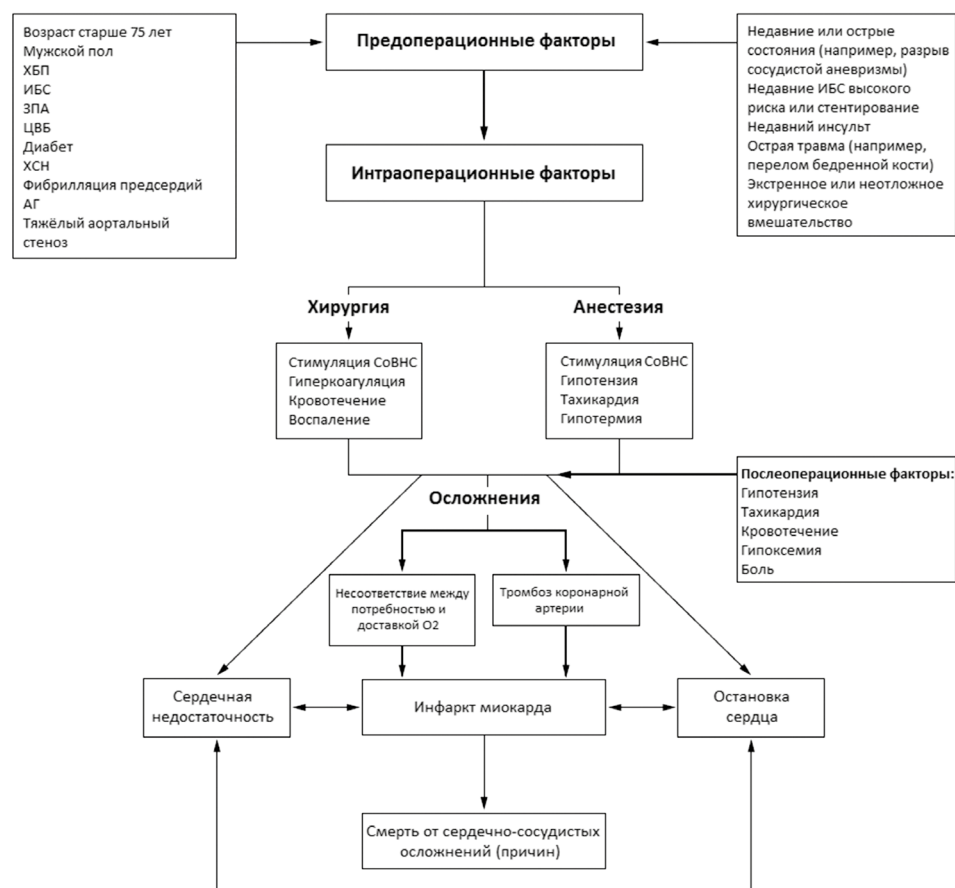


Рис. 2. Предоперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы, ассоциированные с риском инфаркта миокарда у пациентов, подвергшихся обширным внесердечным хирургическим вмешательствам [11]: ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЗПА — заболевания периферических артерий; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; СоВНС — симпатический отдел вегетативной нервной системы

Fig. 2. Preoperative, intraoperative and postoperative factors associated with the risk of myocardial infarction in patients undergoing major non-cardiac surgery [11]: CKD — chronic kidney disease; CAD — coronary artery disease; PAD — peripheral artery disease; CVD — cerebrovascular disease; CHF — chronic heart failure; AH — arterial hypertension; SoVNS — sympathetic division of the autonomic nervous system

периода [7]. При этом 1-е сутки являются наиболее неблагоприятным периодом времени — 72,9% ПИМ от всех случаев. На 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода риск ПИМ снижается практически в 10 раз и составляет 8,2 и 7% соответственно [32]. В исследованиях, в которых изучалась только периоперационная смертность от сердечно-сосудистых причин, доля ПИМ составила ⅓ случаев, в то время на нарушения ритма и сердечную недостаточность приходилась только ⅓ летальных исходов [33].

Наиболее часто ПИМ регистрируется при сосудистых вмешательствах (2%), в трансплантологии (1,6%) и при тотальных операциях (1,5%). Различий по полу пациентов не установлено, но лица с ПИМ достоверно старше, а также имеют большее бремя ССЗ и факторов риска. У пациентов с ПИМ чаще возникают опасные для жизни ССО, включая кардиогенный шок (4,7%) и остановку сердца (5,2%). При этом у 78,8% пациентов не отмечалось стойкой элевации сегмента S–T на электрокардиограмме [1]. Важно, что почти у 65% пациентов отсутствуют клинические симптомы ишемии миокарда, что, вероятно, связано с использованием наркоза и обезболивающих препаратов [11]. Вне зависимости от наличия симптомов ПИМ связан с почти 5-кратным увеличением риска смерти в течение 30 дней после операции [17]. Установлено, что ПИМ ассоциируется с 15–25% госпитальной смертностью [13]. По данным N. Smilowitz et al. [1] госпитальная смертность при ПИМ была более чем в 10 раз выше по сравнению с пациентами без ИМ (18% против 1,5%). При этом лица, подвергшиеся коронарной реваскуляризации по поводу ПИМ, имели более низкую госпитальную смертность, чем те, кто лечился консервативно (8,9 против 18,1%), несмотря на несколько повышенные показатели послеоперационных кровотечений (8,1 против 5,3%).

В то время как коронарный атеротромбоз является ведущей причиной большинства ИМ, не связанных с внесердечными оперативными вмешательствами [33], изменения, лежащие в основе ПИМ, являются менее изученными и однозначными. Как уже было сказано, патогенез ПИМ соответствует современным представлениям о 1-м и 2-м типах ИМ [16]. Однако точное соотношение этих двух типов ПИМ в настоящее время до конца не известно. По некоторым данным, ИМ 1-го и 2-го типов встречаются примерно в равном количестве случаев [30]. Однако есть исследования, где соотношение 1-го и 2-го типов ИМ было 35,2 и 64,8% соответственно [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что значительная часть ПИМ является результатом увеличения потребности в кислороде,

в том числе и при фиксированных стенозах коронарных артерий [36].

Так, при исследовании фатальных ПИМ оказалось, что не менее ⅔ пациентов имеют гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарного русла. При этом у большинства из них не было обнаружено повреждений атеросклеротической бляшки, а внутрикоронарный тромбоз был выявлен только у ⅓ [37]. Напротив, изучение случаев ПИМ с благоприятным исходом показало, что до 60% этих осложнений происходят в артериях без гемодинамически значимых стенозов [17] и являются результатом повреждения атеросклеротической бляшки и острого тромбоза коронарной артерии [38], что соответствует ИМ 1-го типа. Очевидно, что такие противоречия диктуют необходимость проведения дальнейших исследований у хирургических пациентов, перенесших ПИМ с обязательным проведением коронарографии и концентрации внимания на факторах риска и триггерах ПИМ. В целом же общим для всех случаев ПИМ является намного более высокая, чем в общей популяции, частота обнаружения ИМ 2-го типа. Видимо, именно нарушение баланса между потребностью и доставкой кислорода в условиях хирургического стресса является главной клинко-патогенетической особенностью ПИМ [7, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любое оперативное вмешательство сопровождается повреждением тканей, кровопотерей, увеличением потребности миокарда в кислороде, дисбалансом факторов свертывающей и фибринолитической систем крови. На фоне кровопотери и проводимой инфузионной терапии развиваются волюмические изменения, гематологические и электролитные нарушения [34]. Степень выраженности этих процессов зависит от объема, типа и длительности операции, вида анестезиологического пособия, объема кровопотери и инфузионной терапии [35]. В результате создаются условия для ишемии органов и тканей, и прежде всего миокарда. Особую актуальность эта проблема имеет при хирургическом лечении пожилых пациентов и лиц с сопутствующими ССЗ [39]. В этой связи знание ведущих триггеров и факторов риска развития периоперационной ишемии миокарда имеет важное практическое значение для оптимизации отбора и подготовки пациентов для операции [32], использования рациональной фармакотерапии [39] и улучшения результатов хирургического лечения [40].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smilowitz N., Gupta N., Guo Y., et al. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery // *Eur Heart J*. 2017. Vol. 38, No. 31. P. 2409–2417. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx313
2. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management // *Eur Heart J*. 2014. Vol. 35, No. 35. P. 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282
3. Spence J., Le Manach Y., Chan M.T.V., et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery // *Can Med Assoc J*. 2019. Vol. 191, No. 30. P. E830–E837. DOI: 10.1503/cmaj.190221
4. Abeeleh M.A., Tareef T.M., Hani A.B., et al. Reasons for operation cancellations at a teaching hospital: prioritizing areas of improvement // *Ann Surg Treat Res*. 2017. Vol. 93, No. 2. P. 65–69. DOI: 10.4174/ast.2017.93.2.65
5. Liew L.Q., Teo W.W., Seet E., et al. Factors predicting one-year post-surgical mortality amongst older Asian patients undergoing moderate to major non-cardiac surgery – a retrospective cohort study // *BMC Surgery*. 2020. Vol. 20, No. 1. ID 11. DOI: 10.1186/s12893-019-0654-x
6. Джигоева О.Н., Драпкина О.М. Послеоперационная фибрилляция предсердий как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 4. С. 112–118. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2540
7. Протасов К.В., Большедворская О.А. Повреждение миокарда после внесердечных операций: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24, № 11. С. 122–132. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-122-132
8. Корниенко А.Н., Добрушина О.Р., Зинина Е.П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций // *Общая реаниматология*. 2011. Т. 7, № 5. С. 57–66. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-57
9. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery // *Can J Cardiol*. 2017. Vol. 33, No. 1. P. 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008
10. Беджанян А.Л., Багмет Н.Н., Никода В.В., и др. Хирургическое лечение онкологических больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией // *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2020. Т. 8, № 4. С. 35–42. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-4-35-42
11. Devereaux P., Sessler D. Cardiac Complications and Major Noncardiac Surgery // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374, No. 14. P. 1393–1395. DOI: 10.1056/nejmc1516761
12. Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Персонифицированный подход к оценке периоперационного риска у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в клинике неотложной помощи // *Вестник современной клинической медицины*. 2018. Т. 11, № 5. С. 62–68. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).62-68
13. Alrezk R., Jackson N., Al Rezk M., et al. Derivation and validation of a geriatric-sensitive perioperative cardiac risk index // *J Am Heart Assoc*. 2017. Vol. 6, No. 11. ID e006648. DOI: 10.1161/JAHA.117.006648
14. Заболотских И.Б., Трембач Н.В. Пациенты высокого периоперационного риска: два подхода к стратификации // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019. № 4. С. 34–46. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-34-46
15. Козлов И.А., Овезов А.М., Петровская Э.Л. Периоперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Ч. 1. Этиопатогенез и прогнозирование периоперационных кардиальных осложнений // *Общая реаниматология*. 2019. Т. 15, № 2. С. 53–78. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-53-78
16. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M., et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes // *Anesthesiology*. 2014. Vol. 120, No. 3. P. 564–578. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000113
17. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 40, No. 3. P. 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
18. Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C., et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis // *Clin Chim Acta*. 2010. Vol. 411, No. 5–6. P. 318–323. DOI: 10.1016/j.cca.2009.12.009
19. Noordzij P.G., van Geffen O., Dijkstra I.M., et al. High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery // *Br J Anaesth*. 2015. Vol. 114, No. 6. P. 909–918. DOI: 10.1093/bja/aeu027
20. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery // *Circulation*. 2018. Vol. 137, No. 12. P. 1221–1232. DOI: 10.1161/circulationaha.117.030114
21. Biccard B.M., Scott D.J.A., Chan M.T.V., et al. Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) in vascular surgical patients // *Ann Surg*. 2018. Vol. 268, No. 2. P. 357–363. DOI: 10.1097/sla.0000000000002290
22. Ruetzler K., Yilmaz H., Turan A., et al. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery // *Eur J Anaesthesiol*. 2019. Vol. 36, No. 2. P. 105–113. DOI: 10.1097/eja.0000000000000925
23. van Lier F., Wesdorp F.H.I.M., Liem V.G.B., et al. Association between postoperative mean arterial blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery // *Br J Anaesth*. 2018. Vol. 120, No. 1. P. 77–83. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.002
24. Devereaux P.J., Biccard B.B., Sigamani A., et al. Association of post-operative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery // *JAMA*. 2017. Vol. 317, No. 16. P. 1642–1651. DOI: 10.1001/jama.2017.4360
25. Lee S.-H., Park M.S., Song Y.B., et al. Perioperative myocardial injury in revascularized coronary patients who undergo noncardiac surgery // *Plos One*. 2019. Vol. 14, No. 6. ID e0219043. DOI: 10.1371/journal.pone.0219043
26. Chen J.F., Smilowitz N.R., Kim J.T., et al. Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial

injury after non-cardiac surgery // *Int J Cardiol.* 2019. Vol. 279. P. 1–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.12.032

27. George R., Menon V.P., Edathadathil F., et al. Myocardial injury after noncardiac surgery – incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre // *Medicine.* 2018. Vol. 97, No. 19. ID e0402. DOI: 10.1097/md.00000000000010402

28. Kim M., Son M., Lee D.H., et al. Troponin-I level after major noncardiac surgery and its association with long-term mortality // *Int Heart J.* 2016. Vol. 57, No. 3. P. 278–284. DOI: 10.1536/ihj.15-352

29. Reed G.W., Horr S., Young L., et al. Associations between cardiac troponin, mechanism of myocardial injury, and long-term mortality after noncardiac vascular surgery // *J Am Heart Assoc.* 2017. Vol. 6, No. 6. ID e005672. DOI: 10.1161/jaha.117.005672

30. Mauermann E., Puelacher C., Lurati Buse G. Myocardial injury after noncardiac surgery // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016. Vol. 29, No. 3. P. 403–412. DOI: 10.1097/aco.0000000000000336

31. Brand J.W., Mackay J.H. A new VISION to improve cardiac risk stratification in non-cardiac surgery // *Anaesthesia.* 2019. Vol. 75, No. 1. P. 11–14. DOI: 10.1111/anae.14834

32. Котвицкая З.Т., Колотова Г.Б., Руднов В.А., Багин В.А. Интраоперационные факторы риска развития инфаркта миокарда при некардиохирургических вмешательствах // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018. Т. 15, № 2. С. 32–37. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37

33. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk // *Can Med Assoc J.* 2005. Vol. 173, No. 6. P. 627–634. DOI: 10.1503/cmaj.050011

34. Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Миокардиальное повреждение при некардиальной хирургии: трудности диагностики // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020. Т. 9, № 3. С. 59–68. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-59-68

35. Котова Д.П., Котов С.В., Гиляров М.Ю., Шеменкова В.С. Использование прогностических шкал в оценке периоперационных осложнений в практике врача-терапевта // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018. Т. 17, № 2. С. 75–80. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-2-75-80

36. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003. Vol. 17, No. 1. P. 90–100. DOI: 10.1053/jcan.2003.18

37. Cohen M.C., Aretz T.H. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction // *Cardiovasc Pathol.* 1999. Vol. 8, No. 3. P. 133–139. DOI: 10.1016/S1054-8807(98)00032-5

38. Ellis S.G., Hertzner N.R., Young J.R., Brener S. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery // *Am J Cardiol.* 1996. Vol. 77, No. 12. P. 1126–1128. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00130-0

39. Козлов И.А., Овезов А.М., Пивоварова А.А. Снижение риска периоперационных осложнений при кардиальной коморбидности // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020. Т. 17, № 2. С. 38–48. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-38-48

40. Крюков Е.В., Гизатуллин Ш.Х., Зиятдинов М.Н., и др. Анализ факторов риска инфекционных осложнений после краниоцеребральных операций // *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.* 2020. Т. 1, № 1. С. 51–62. DOI: 10.53652/2782-1730-2020-1-1

REFERENCES

1. Smilowitz N, Gupta N, Guo Y, et al. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2017;38(31):2409–2417. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx313

2. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282

3. Spence J, Le Manach Y, Chan MTV, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *Can Med Assoc J.* 2019;191(30):E830–E837. DOI: 10.1503/cmaj.190221

4. Abeeleh MA, Tareef TM, Hani AB, et al. Reasons for operation cancellations at a teaching hospital: prioritizing areas of improvement. *Ann Surg Treat Res.* 2017;93(2):65–69. DOI: 10.4174/ast.2017.93.2.65

5. Liew LQ, Teo WW, Seet E, et al. Factors predicting one-year post-surgical mortality amongst older Asian patients undergoing moderate to major non-cardiac surgery – a retrospective cohort study. *BMC Surgery.* 2020;20(1):11. DOI: 10.1186/s12893-019-0654-x

6. Dzhioeva ON, Drapkina OM. Postoperative atrial fibrillation as a risk factor for cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2540. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2540

7. Protasov KV, Bolshedvorskaya OA. Myocardial injury after non-cardiac surgery: current state of the problem and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(11):122–132. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-122-132

8. Korniyenko AN, Dobrushina OR, Zinina EP. Differentiated Prevention of Cardiac Complications of Extracardiac Surgery. *General Reanimatology.* 2011;7(5):57–66. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-57

9. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008

10. Bedzhanyan AL, Bagmet NN, Nikoda VV, et al. Surgical treatment of cancer in the elderly with concomitant cardiovascular pathology. *Clinical and Experimental Surgery.* 2020;8(4):35–42. (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-4-35-42

11. Devereaux P, Sessler D. Cardiac Complications and Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1393–1395. DOI: 10.1056/nejmc1516761

12. Malkova MI, Bulashova OV, Khazova EV. Personalized approach to perioperative risk assessment in patients with

- cardiovascular diseases in emergency care clinic. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(5):62–68. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).62-68
13. Alrezk R, Jackson N, Al Rezk M, et al. Derivation and validation of a geriatric-sensitive perioperative cardiac risk index. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006648. DOI: 10.1161/JAHA.117.006648
14. Zabolotskikh IB, Trembach NV. High perioperative risk patients: two approaches to stratification. Review. *Annals of critical care*. 2019;4(4):34–46. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-34-46
15. Kozlov IA, Ovezov AM, Petrovskaya EL. Perioperative Myocardial Damage and Heart Failure in Noncardiac Surgery. Part 1. Etiopathogenesis and Prognosis of Perioperative Cardiac Complications (Review). *General Reanimatology*. 2019;15(2):53–78. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-53-78
16. Botto F, Alonso-Coello P, Chan M, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564–578. DOI: 10.1097/ALN.000000000000113
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2018;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
18. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*. 2010;411(5-6):318–323. DOI: 10.1016/j.cca.2009.12.009
19. Noordzij PG, van Geffen O, Dijkstra IM, et al. High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2015;114(6):909–918. DOI: 10.1093/bja/aev027
20. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2018;137(12):1221–1232. DOI: 10.1161/circulationaha.117.030114
21. Biccadd BM, Scott DJA, Chan MTV, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) in vascular surgical patients. *Ann Surg*. 2018;268(2):357–363. DOI: 10.1097/sla.0000000000002290
22. Ruetzler K, Yilmaz H, Turan A, et al. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(2):105–113. DOI: 10.1097/eja.0000000000000925
23. van Lier F, Wesdorp FHIM, Liem VGB, et al. Association between postoperative mean arterial blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2018;120(1):77–83. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.002
24. Devereaux PJ, Biccadd BB, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2017;317(16):1642–1651. DOI: 10.1001/jama.2017.4360
25. Lee S-H, Park MS, Song YB, et al. Perioperative myocardial injury in revascularized coronary patients who undergo noncardiac surgery. *Plos One*. 2019;14(6):e0219043. DOI: 10.1371/journal.pone.0219043
26. Chen JF, Smilowitz NR, Kim JT, et al. Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2019;279:1–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.12.032
27. George R, Menon VP, Edathadathil F, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery – incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre. *Medicine*. 2018;97(19):e0402. DOI: 10.1097/md.00000000000010402
28. Kim M, Son M, Lee DH, et al. Troponin-I level after major noncardiac surgery and its association with long-term mortality. *Int Heart J*. 2016;57(3):278–284. DOI: 10.1536/ihj.15-352
29. Reed GW, Horr S, Young L, et al. Associations between cardiac troponin, mechanism of myocardial injury, and long-term mortality after noncardiac vascular surgery. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005672. DOI: 10.1161/jaha.117.005672
30. Mauermann E, Puelacher C, Lurati Buse G. Myocardial injury after noncardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(3):403–412. DOI: 10.1097/aco.0000000000000336
31. Brand JW, Mackay JH. A new VISION to improve cardiac risk stratification in non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2019;75(1):11–14. DOI: 10.1111/anae.14834
32. Kotvitskaya ZT, Kolotova GB, Rudnov VA, Bagin VA. Intraoperative risk factors of myocardial infarction in non-cardiac surgeries. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2018;15(2):32–37. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37
33. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *Can Med Assoc J*. 2005;173(6):627–634. DOI: 10.1503/cmaj.050011
34. Murashko SS, Pasechnik IN, Berns SA. Myocardial injury in noncardiac surgery: diagnostic difficulties. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(3):59–68. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-59-68
35. Kotova DP, Kotov SV, Gilyarov MYu, Shemenkova VS. Prediction score in surgical complications estimation in the practice of internist. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(2):75–80. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-2-75-80
36. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J CardiThorac Vasc Anesth*. 2003;17(1):90–100. DOI: 10.1053/jcan.2003.18
37. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 1999;8(3):133–139. DOI: 10.1016/S1054-8807(98)00032-5
38. Ellis SG, Hertzner NR, Young JR, Brenner S. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery. *Am J Cardiol*. 1996;77(12):1126–1128. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00130-0
39. Kozlov IA, Ovezov AM, Pivovarova AA. Reduction of risk of perioperative complications in case of cardiac comorbidity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(2):38–48. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-38-48
40. Kryukov YeV, Gizatullin ShKh, Ziyatdinov MN, et al. Analysis of risk factors and infectious complications after craniocerebral surgery. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*. 2020;1(1):51–62. (In Russ.). DOI: 10.53652/2782-1730-2020-1-1

ОБ АВТОРАХ

***Константин Сергеевич Шуленин**, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: shulenink@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3141-7111; eLibrary SPIN: 8476-1052

Дмитрий Викторович Черкашин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Иван Анатольевич Соловьев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ivsolov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9646-9775; eLibrary SPIN: 6703-4852

Рафик Джабраилович Кучев, преподаватель; e-mail: dag_vmrg@mail.ru; eLibrary SPIN: 4454-7582

Анна Владимировна Попова, врач-кардиолог; e-mail: anyapopova1994@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4357-2861

AUTHORS INFO

***Konstantin S. Shulenin**, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: shulenink@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3141-7111; eLibrary SPIN: 8476-1052

Dmitry V. Cherkashin, doctor of medical sciences, professor; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Ivan A. Solovyov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: ivsolov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9646-9775; eLibrary SPIN: 6703-4852

Rafiq D. Kuchev, lecturer; e-mail: dag_vmrg@mail.ru; eLibrary SPIN: 4454-7582

Anna V. Popova, cardiologist; e-mail: anyapopova1994@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4357-2861

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 612.216.2: 615.035.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109689>

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ

Г.А. Софронов, Е.В. Мурзина, Д.Ю. Лазаренко, Л.В. Бурякова, Т.Г. Крылова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассмотрены вопросы целесообразности использования перфторуглеродных газотранспортных эмульсий (или чистых перфторуглеродов) при лечении тяжелых вирус-ассоциированных пневмоний, в том числе вызванных коронавирусной инфекцией. Перфторуглероды — полностью фторированные соединения углерода, на основе которых разработаны искусственные кровезаменители — газотранспортные перфторуглеродные эмульсии медицинского назначения. В конце прошлого — начале нынешнего столетия перфторуглеродные эмульсии широко использовались при лечении пациентов в критических состояниях различного генеза, сопровождающихся гипоксией, нарушениями реологических свойств и микроциркуляции крови, перфузии органов и тканей, интоксикацией, воспалением. Широкомасштабные клинические испытания показали преимущество отечественного плазмозаменителя на основе перфторуглеродов (перфторана) над зарубежными аналогами. При анализе накопленного опыта, вполне очевидно, что включение перфторуглеродных эмульсий в схемы терапии пациентов с тяжелыми вирус-ассоциированными пневмониями может существенно улучшить результаты лечения данной категории пациентов. Как показали результаты многих исследований на животных моделях и существующий клинический опыт, потенциально полезным направлением терапии острого респираторного дистресс-синдрома является проведение частичной жидкостной вентиляции легких с применением перфторуглеродов в качестве дыхательных жидкостей. При использовании данной техники в силу уникальных физико-химических свойств жидких перфторуглеродов в альвеолах отсутствует граница газ — жидкость, в результате чего происходит улучшение газообмена в легких и снижение давления в дыхательных путях. Перспективной стратегией повышения эффективности жидкостной вентиляции легких с использованием перфторуглеродных соединений является сочетание с другими терапевтическими методиками, в частности с умеренной гипотермией. При проведении жидкостной вентиляции с помощью перфторуглеродов в легкие, в том числе в пораженные зоны, могут быть доставлены антибиотики, анестетики, вазоактивные вещества или экзогенный сурфактант, что позволит усилить кумуляцию лекарственных препаратов в тканях легких и минимизировать их системное воздействие. Однако на настоящий момент не определены показания и оптимальная техника проведения жидкостной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение показаний, выбор устройств и определение оптимальных режимов дозирования перфторуглеродов, а также поиск новых технических решений для проведения данной методики.

Ключевые слова: перфторуглероды; искусственные кровезаменители; частичная жидкостная вентиляция; сурфактант; внутрилегочная доставка лекарственных средств; вирус-ассоциированные пневмонии; новая коронавирусная инфекция; острый респираторный дистресс-синдром.

Как цитировать:

Софронов Г.А., Мурзина Е.В., Лазаренко Д.Ю., Бурякова Л.В., Крылова Т.Г. Возможность применения перфторуглеродных соединений для лечения вирус-ассоциированных пневмоний // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 567–580. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109689>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109689>

THE POSSIBILITY OF USING PERFLUOROCARBON COMPOUNDS FOR VIRUS-ASSOCIATED PNEUMONIA TREATMENT

G.A. Sofronov, E.V. Murzina, D.Yu. Lazarenko, L.V. Buryakova, T.G. Krylova

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The issues of practicality in using perfluorocarbon gas transport emulsions (or pure perfluorocarbons) in severe virus-associated pneumonia treatment were considered, including those caused by coronavirus infection. Perfluorocarbons are fully fluorinated carbon compounds, on the basis of which artificial blood substitutes have been developed — gas transport perfluorocarbon emulsions for medical purposes. Perfluorocarbon emulsions were widely used in the treatment of patients in critical conditions of various genesis at the end of the last—the beginning of this century, accompanied by hypoxia, disorders of rheological properties and microcirculation of blood, perfusion of organs and tissues, intoxication, and inflammation. Large-scale clinical trials have shown a domestic plasma substitute advantage based on perfluorocarbons (perfluoroan) over foreign analogues. It is quite obvious that the inclusion of perfluorocarbon emulsions in the treatment regimens of severe virus-associated pneumonia can significantly improve this category's treatment results after analyzing the accumulated experience. A potentially useful area of therapy for acute respiratory distress syndrome is partial fluid ventilation with the use of perfluorocarbons as respiratory fluids as shown in the result of many studies on animal models and existing clinical experience. There is no gas-liquid boundary in the alveoli, as a result of which, there is an improvement in gas exchange in the lungs and a decrease in pressure in the respiratory tract when using this technique, due to the unique physicochemical properties of liquid perfluorocarbons. A promising strategy for improving liquid ventilation effectiveness using perfluorocarbon compounds is a combination with other therapeutic methods, particularly with moderate hypothermia. Antibiotics, anesthetics, vasoactive substances, or exogenous surfactant can be delivered to the lungs during liquid ventilation with perfluorocarbons, including to the affected areas, which will enhance the drugs accumulation in the lung tissues and minimize their systemic effects. However, the indications and the optimal technique for conducting liquid ventilation of the lungs in patients with acute respiratory distress syndrome have not been determined currently. Further research is needed to clarify the indications, select devices, and determine the optimal dosage regimens for perfluorocarbons, as well as search for new technical solutions for this technique

Keywords: perfluorocarbons; artificial blood substitutes; partial liquid ventilation; surfactant; intra-pulmonary drug delivery; virus-associated pneumonia; new coronavirus infection; acute respiratory distress syndrome.

To cite this article:

Sofronov GA, Murzina EV, Lazarenko DYU, Buryakova LV, Krylova TG. The possibility of using perfluorocarbon compounds for virus-associated pneumonia treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):567–580. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109689>

Received: 08.08.2022

Accepted: 11.09.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 — начале 2020 г. население более 200 стран мира оказалось охвачено эпидемией коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) [1], возбудителем которой является штамм коронавируса SARS-CoV-2, относящийся к семейству *Betacoronavirus* второй группы патогенности, содержащих рибонуклеиновую кислоту. В основе поражающего действия коронавируса SARS-CoV-2 лежит подавление факторов неспецифической резистентности и угнетение механизмов врожденного иммунитета, приводящее к формированию цитокинового шторма. Выработка большого количества медиаторов воспаления, как правило, становится причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и может привести к летальному исходу [2, 3].

Предотвращение гипоксемии, составляющее основу терапии новой коронавирусной инфекции, позволяет снизить частоту жизнеугрожающих осложнений и улучшить исходы заболевания [4]. Мероприятия, направленные на улучшение газообмена, включают оксигенотерапию, то есть подачу более высоких по отношению к атмосферному воздуху концентраций кислорода, или использование респираторной поддержки в виде инвазивной и неинвазивной вентиляции легких [5]. Поддержание газообмена пациента в безопасных рамках позволяет выиграть время для срабатывания других (в основном патогенетических) способов терапии.

В качестве перспективного средства для достижения этих целей логичен выбор препарата «Перфторан» — плазмозаменителя на основе перфторуглеродных (ПФУ) соединений. Активный интерес к данному препарату был проявлен учеными России и стран Содружества Независимых Государств еще в 90-е годы прошлого столетия и вылился в крупномасштабные исследования эффективности его применения при различных патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией, нарушениями реологии, микроциркуляции крови, перфузии органов и тканей, интоксикацией, воспалением. В процессе работы был накоплен значительный экспериментальный материал, а также опыт практического применения перфторана. В 1997 г. была получена лицензия Министерства здравоохранения Российской Федерации на массовое производство препарата, а в 1998 г. приказом начальника Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации перфторан (в лекарственной форме — эмульсия для инфузий) принят на снабжение медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации. По данным Е.И. Маевского и др. [6], трансфузии перфторана были успешно проведены более чем 4500 пациентам, при этом наряду с традиционными внутривенными инфузиями положительные эффекты эмульсий на основе ПФУ отчетливо проявлялись и при местном применении. В силу ряда причин, не связанных

с эффективностью перфторана, с 2011 г. его производство на территории Российской Федерации было приостановлено, однако, есть данные, что американская корпорация FluorO2 Therapeutics, Inc. намерена производить в Соединенных Штатах Америки (США) продукт Vidaphor™, представляющий собой российский перфторан под новым коммерческим названием [7].

Цель работы — аналитическое исследование перспективности применения ПФУ-газотранспортных эмульсий для лечения вирус-ассоциированных пневмоний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Охватившая мир новая коронавирусная инфекция является заболеванием с широким спектром клинических проявлений, варьирующих от бессимптомной формы до выраженной клинической картины [8]. У значительной части пациентов развивается характерная вирусная интерстициальная пневмония с манифестацией респираторных осложнений. Тяжелое течение характеризуется быстрым прогрессированием и развитием критических состояний, определяющих исход — ОРДС, септический шок, дыхательную и/или полиорганную недостаточность, присоединение вторичных бактериальных инфекций [9]. Причины многообразия клинической картины и развития тяжелой формы, а также вероятные механизмы повреждения легких при COVID-19 продолжают дискутироваться [10–12].

Очевидно, что легочная ткань как основное место репликации и прямого проникновения SARS-CoV-2 в клетки поражается в первую очередь. Развитие системной воспалительной реакции, повышение проницаемости клеточных мембран и стимуляция процессов инфильтрации приводят к экссудативному и диффузному повреждению альвеол с дальнейшим нарушением процессов вентиляции и перфузии в результате интерстициального и альвеолярного отека. Сопутствующее изменение скорости разрушения и уменьшение слоя сурфактанта в альвеолярном пространстве вызывают ателектазирование альвеол и нарушение газообмена вплоть до острого повреждения легких и развития ОРДС [13]. В результате дефицита поверхностно-активного вещества нарушается санация легочных пузырьков и нижних дыхательных путей, формирующийся дисбаланс мукоцилиарного клиренса и последующая мукоцилиарная недостаточность усугубляют порочный круг патогенеза данной патологии [14].

Высказываются предположения, что в дополнение к прямому клеточному повреждению и активации через различные механизмы врожденного иммунитета в рамках массивного иммунного ответа происходит усиленное повреждение альвеолярных и эндотелиальных клеток сосудов, приводящее к развитию микрососудистого тромбоза жизненно важных органов [15]. Анализ летальных исходов пациентов, страдающих ОРДС, показал высокую плотность тромбоза альвеолярных капилляров и наличие признаков интерстициального ангиогенеза,

свидетельствующих о серьезном повреждении эндотелия. Специфические диффузные воспалительные микротромбозы, выявленные при патоморфологических исследованиях, являются характерными для COVID-19 последствиями развивающегося гиперкоагуляционного синдрома [16, 17]. У пациентов, страдающих тяжелой формой заболевания, требующих проведения интенсивной терапии, отмечалась также склонность к венозным тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям [18, 19].

Вместе с тем среднетяжелые и тяжелые случаи COVID-19 сопровождаются отчетливыми количественными и качественными изменениями основных типов клеток крови и реологическими нарушениями, усугубляющими недостаточность кислородтранспортной функции и перфузии крови [20–22].

Таким образом, поражение легких с развитием вирус-ассоциированной пневмонии и острой дыхательной недостаточности — основная причина тяжелого течения и летальных исходов при COVID-19. Накопленные данные о клинических и патоморфологических особенностях тяжелых воспалений легких, вызванных SARS-CoV-2, подтверждают ключевую роль нарушений гемостаза и формирующейся на фоне эндотелиальной дисфункции системной несостоятельности микроциркуляции в патогенезе заболевания. В связи с этим одним из направлений поиска эффективных способов лечения является использование ПФУ-кровезаменителей с газотранспортными свойствами.

ПФУ, или перфторорганические соединения (ПФОС), представляют собой полностью (или почти полностью) фторированные соединения углерода, которые получают путем химического синтеза. Основными характеристиками ПФУ, предопределившими их применение в медицинских целях, являются высокая вязкость, низкое поверхностное натяжение, химическая инертность и способность к растворению значительных объемов газов, в частности кислорода и углекислого газа. Принципиальная возможность использования жидких перфторуглеродов в медицинских целях в качестве газопереносящих сред была показана в опытах L. Clark, F. Gollan [23] в 1966 г., в которых полностью погруженная в жидкий ПФУ (перфторбутилтетрагидрофуран) лабораторная мышь продолжительное время оставалась живой, продолжая дышать растворенным кислородом. После успешного использования R. Geyer, R. Monroe, K. Taylor [24] ПФУ-эмульсии на основе перфторбутиламина FC-47 для кровезамещения экспериментальным животным в Советском Союзе, США и Японии начались крупномасштабные работы по созданию газотранспортных ПФУ-эмульсий. Наиболее перспективные препараты — японские «Флюозол-ДА» и «Флюозол FC-43», американский «Оксигент AF0104» и отечественный «Перфторан» — проходили разные фазы клинических испытаний, при этом перфторан стал единственной в мире газотранспортной ПФУ-эмульсией, разрешенной для клинического применения.

Несмотря на определенные неудачи, исследования по применению перфторуглеродов в клинической практике продолжают [25–27]. Одной из новейших разработок является препарат, созданный группой немецких ученых, представляющий собой нанокапсулы на основе альбумина, заполненные перфтордекалином. Предварительные исследования *in vivo* на модели крыс с нормоволемической гемодилюцией показали эффективность и хорошую переносимость препарата [28, 29]. Однако возможности применения препарата существенно ограничивает низкая стабильность нанокапсул, для преодоления которой разработана оригинальная методика лиофилизации, обеспечивающая получение прочных и стабильных при хранении эмульсий [30].

Сконструирован также новый препарат, состоящий из ПФУ, в качестве которого использован перфтороктилбромид, и мембран эритроцитов. Эритроцитарные мембраны существенно повышают биосовместимость и снижают иммуногенность композиции. Препарат может храниться длительное время, обладает высокой кислородтранспортной способностью и, как показано *in vitro* на культуре клеток нейробластомы мышей, снижает степень гипоксии. Эффективность внутривенного введения наноэмульсии при реанимации мышей с геморрагическим шоком была сравнима с эффективностью инфузий цельной крови [31].

Исходя из накопленного клинического опыта применения ПФУ-эмульсий в лечении пациентов в критических состояниях, в том числе при гнойно-септических состояниях и тяжелом течении инфекционных заболеваний [32–34], очевидно, что включение ПФУ-эмульсий в схемы лечения пациентов с вирус-ассоциированными тяжелыми пневмониями в качестве дополнительных переносчиков кислорода может иметь положительные результаты, тем более что одним из важнейших аспектов биологического влияния ПФОС является мембранотропное действие, которое вместе с активацией антиоксидантной системы способствует цитопротекторной активности [35].

Важным направлением применения газотранспортных ПФУ-эмульсий в медицинских целях является их использование в качестве среды для жидкостной вентиляции легких (ЖВЛ), основанное на способности ПФОС переносить кислород через мембрану альвеолярных капилляров. ЖВЛ (так называемое «жидкостное дыхание») представляет собой методику механической вентиляции, при которой вместо кислородсодержащей газовой смеси (или в сочетании с ней) в легкие с помощью специальных нагнетающих устройств вводятся дыхательные жидкости, в частности ПФУ. В силу высокой плотности ПФУ при введении в дыхательные пути обладают способностью достигать невентилируемых областей легочной ткани (как правило, базальных отделов), уменьшая мертвое пространство и фракцию шунта, что приводит к улучшению газообмена и оказывает положительное влияние на течение острого легочного повреждения [36,

37]. Эффективность ЖВЛ с использованием ПФУ продемонстрирована во многих исследованиях на животных моделях, показавших улучшение газообмена и легочной функции у разных видов животных в условиях острой дыхательной недостаточности. Применение ПФУ для жидкостной вентиляции открывает новые возможности для лечения тяжелой легочной недостаточности, в частности ОРДС, вызванного как прямым воздействием повреждающих факторов, так и осложнением других заболеваний [38].

ЖВЛ имеет две разновидности — полную (тотальную) и частичную. При полной ЖВЛ легкое заполняется дыхательной жидкостью, например ПФУ, после чего с помощью специальных жидкостных вентиляторов проводится нагнетание и удаление жидких ПФУ в легкие (так называемая принудительная жидкостная вентиляция). Данная методика представляется весьма перспективной, однако, в силу технической сложности и несовершенства методологии ее проведения, в настоящее время исследуется только на животных моделях [39, 40]. Возможно, разработка нагнетающих устройств, позволяющих четко дозировать введение ПФУ и минимизировать риски тяжелых осложнений, в частности баротравмы легких, позволит повысить безопасность и эффективность тотальной ЖВЛ.

Наиболее изученной методикой внутрилегочного применения ПФУ является частичная ЖВЛ, которая неоднократно применялась на практике. Для ее осуществления не требуется специального оборудования, поскольку может быть задействовано повседневно используемое в практике медицинских работников. При частичной ЖВЛ для перемещения жидкости по дыхательным путям жидкие ПФУ медленно вводятся через боковой патрубок эндотрахеальной трубки на фоне традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [41]. Вариантами проведения могут быть эндобронхиальное посегментарное введение ПФУ под визуальным контролем с использованием бронхоскопа и канала для введения лекарственных средств или применение различных небулайзеров для ингаляции ПФУ в трахеобронхиальное дерево.

Первым ПФУ, примененным в качестве дыхательной жидкости для лечения пациентов, страдающих ОРДС, стал перфлуброн — линейный перфторуглерод, использующийся как рентгеноконтрастное средство. При частичной ЖВЛ на фоне обычной ИВЛ было отмечено улучшение показателей дыхательной функции у пациентов, страдающих ОРДС, подключенных к системе экстракорпоральной поддержки жизни [42], клиническое улучшение и выживание недоношенных новорожденных, страдающих тяжелым ОРДС [43], значительное уменьшение фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси после 48 ч частичной ЖВЛ, повышение выживаемости и снижение прогрессирования симптоматики ОРДС у взрослых пациентов [44, 45].

Первый клинический опыт частичной ЖВЛ с использованием отечественной газотранспортной ПФУ-эмульсии

перфторан, проведенной пациенту, страдающему ОРДС, показал, что бонусное эндобронхиальное введение эмульсии в объеме 90 мл приводило к снижению поверхностно-активного натяжения альвеол, расправлению коллабированных участков легких и включению их в газообмен, что отражалось в улучшении оксигенирующей функции легких [46].

В.В. Мороз и др. [47] провели сравнительное исследование различных способов внутрилегочного введения перфторана и показали, что ингаляционное введение с помощью встроенного в респиратор стандартного небулайзера, особенно на фоне проведения маневра «открытия легких», является более щадящим и эффективным по сравнению с эндобронхиальным применением через фибробронхоскоп. Безопасность эндобронхиального введения перфторана была подтверждена в работе В.В. Ключевского, В.П. Введенского [48], не выявивших рентгенологических признаков ателектазирования легочной ткани при применении многокомпонентной интенсивной терапии в комбинации с эндобронхиальными инстилляциями перфторана на фоне высокочастотной вентиляции легких при лечении аспирационных пневмоний у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами. По данным А.М. Голубева и др. [49], полученных в экспериментах на крысах, ингаляционное применение перфторана способно минимизировать степень липополисахарид-индуцированного повреждения легких, в частности было отмечено снижение выраженности интерстициального и альвеолярного отека, поражения эпителия в альвеолах и бронхах.

Жидкие ПФУ способны улучшать состояние и функцию не только альвеолярного эпителия, но и легочного сурфактанта [50]. Так, использование перфтороктилбромида в комплексе с дипальмитоил-фосфатидилхолином (основным фосфолипидным компонентом легочного сурфактанта) оказывает разжижающее действие на состояние сурфактанта, чего нет в случае применения одного фосфолипида [51].

Изучение влияния перфтороктилбромида на морфофункциональные параметры легких *ex vivo* показало наличие противовоспалительного действия ПФУ, которое может реализовываться либо путем прямой модификации функций иммунных клеток, участвующих в формировании воспалительных реакций, либо посредством ослабления продукции медиаторов воспаления [52]. H. Chang et al. [53], S.J. Chu et al. [54] выявили положительные эффекты ПФУ в отношении сохранности тканей легких, повышении жизнеспособности клеток и улучшении газотранспортной функции и после системного введения ПФУ-эмульсий. Авторы объяснили эти эффекты ингибированием активности ядерного фактора транскрипции NF- κ B, снижением воспалительных реакций и инфильтрации нейтрофилов в легочную ткань.

Однако, несмотря на большое количество публикаций, подтверждающих эффективность частичной ЖВЛ

при лечении тяжелой дыхательной недостаточности и ОРДС, некоторые авторы считают ее недостаточно доказанной, в силу чего не рекомендуют данную методику для лечения пациентов, страдающих тяжелыми поражениями легких [55]. Вероятно, причиной имеющихся противоречий является сложность проведения частичной ЖВЛ и значительная вариабельность методических приемов: техника введения ПФУ, объем, скорость введения, используемые параметры аппаратов ИВЛ и др., — что закономерно отражается на показателях газообмена [41].

Перспективным направлением применения ПФУ-эмульсий является использование их в качестве сред доставки лекарственных препаратов в ткани легких при проведении ЖВЛ. Предполагается, что данный способ введения препаратов позволяет создать более высокие местные концентрации лекарств, уменьшить их системное воздействие, а также улучшить внутриальвеолярный газообмен за счет действия самих ПФУ [56]. Подобные исследования активно проводились в конце прошлого — начале нынешнего столетия, активизировались в последние годы и нацелены главным образом на повышение эффективности противомикробной терапии тяжелых нозокомиальных пневмоний. Несмотря на то, что при COVID-19 частота вторичных бактериальных респираторных инфекций достаточно невысока [57], развитие внутрибольничной и ИВЛ-ассоциированной пневмонии существенно снижает шансы пациентов на благоприятный исход лечения, являясь критическим фактором риска тяжести заболевания и смертности [58]. Кроме того, поиск новых средств и способов повышения эффективности лечения пациентов, страдающих тяжелыми вирус-ассоциированными пневмониями, приводит к включению в схемы лечения данных пациентов новых лекарственных препаратов. Так, для лечения пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией, обоснована возможность применения антибактериального препарата из группы тетрациклинов доксициклина, являющегося ингибитором матричной металлопротеиназы-9, которая может принимать непосредственное участие в развитии повреждения легочной ткани [59].

Введение антибиотиков в дыхательные пути с использованием ПФОС получило название антибактериальной жидкостной вентиляции. Данный способ доставки лекарственных средств в очаг инфекционного процесса имеет ряд преимуществ перед традиционными способами — внутривенным или ингаляционным. Высокая плотность ПФУ позволяет достигать зависимых участков легких, приводя к формированию высокой концентрации антибиотика, в том числе в пораженных зонах. Так, анализ фармакокинетики гентамицина и ванкомицина после внутрилегочной инстиляции в комплексе с ПФД или внутривенного введения кролика с нормальным или сниженным содержанием сурфактанта показал, что антибактериальная ЖВЛ приводит к большей кумуляции антибиотиков в тканях легких [60].

Похожие результаты получены на модели острого повреждения легких у поросят. A.R. Franz et al. [61] был

отмечен более высокий уровень меропенема в легочной ткани при эндотрахеальном введении антибиотика, суспендированного в ПФУ-эмульсии, чем при использовании в качестве растворителя физиологического раствора или после внутривенного введения суспензии меропенем / ПФУ. Также было показано, что эндотрахеальное введение лабораторным крысам тобрамицина с использованием перфлуброна способствовало профилактике ИВЛ-ассоциированной пневмонии [62].

Исследование антибактериальной ЖВЛ с использованием тобрамицина — антибиотика широкого спектра действия из группы аминогликозидов, широко используемого для лечения легочных инфекций, нашло свое продолжение в работах R.A. Orizondo et al. [63, 64]. Авторами проведена оценка стабильности ПФУ-эмульсии fluorocycloether/perfluorooctane (FC-770; 3M Inc., St. Paul, MN, США) после добавления тобрамицина. Также были изучены реологические, антибактериальные и фармакокинетические характеристики эмульсии после ультразвуковой обработки. Установлено, что введение тобрамицина в состав ПФУ-эмульсии в концентрациях 0,4; 4 и 40 мг/мл не изменяло размера частиц, вязкости и поверхностного натяжения эмульсии и не снижало бактерицидную активность антибактериального препарата. Кроме того, показано, что введение тобрамицина путем антибактериальной ПФУ-вентиляции способствовало накоплению антибиотика в легочной ткани. Концентрации антибиотика в тканях легких через 1 и 4 ч в 2,5 и в 10 раз превышали их уровень после традиционного ингаляционного введения препарата.

Помимо антибактериальных препаратов, внутрилегочно могут быть доставлены и другие лекарственные средства (ЛС), применяемые при лечении тяжелых повреждений легких, в частности анестетики и вазоактивные вещества, а также экзогенный легочный сурфактант. Экспериментальное изучение эффективности внутрилегочной доставки галотана показало, что эндотрахеальное введение анестетика хомякам в составе дыхательной жидкости на основе ПФУ в соотношении ПФУ:галотан 1:50 об.% способствовало быстрому и эффективному проявлению анальгезирующих свойств препарата [65].

Развивается направление исследований, нацеленных на коррекцию нарушений сурфактантной системы при воспалительных заболеваниях легких путем добавления экзогенного сурфактанта в дыхательную жидкость. Продемонстрировано преимущество использования эмульсии ПФУ в сурфактанте (Persurf) при проведении частичной ЖВЛ крысам с дефицитом сурфактанта по сравнению с отдельно вводимыми в легкие экзогенным сурфактантом или ПФУ, заключающееся в более однородном распределении сурфактанта и расправлении коллабированных участков легких [66].

Серьезным ограничением использования чистых ПФУ для доставки ЛС в поврежденные легкие является их высокая липофильность, в силу чего большинство ЛС,

обладающих гидрофильными свойствами, плохо растворимы в ПФУ-среде. Для преодоления этого препятствия предлагается несколько подходов, таких как диспергирование, разработка пролекарств, солюбилизаторов и микроэмульсий с целью создания стабильных и однородных смесей ПФУ — ЛС, пригодных для внутрилегочного введения. Одной из работ в этом направлении является исследование S.K. Ferguson et al. [67], которые использовали ПФУ-эмульсию на основе перфтороктилбромидов, полученную с помощью технологии «вода-во-фторуглероде», для внутрилегочного введения лабораторным крысам вазоактивных веществ — амбризентана, антагониста рецептора эндотелина-1, предназначенного для лечения легочной артериальной гипертензии с помощью селективной блокады системы эндотелина, и нитрита натрия, являющегося в организме донором оксида азота (II), — эффективного легочного вазодилатора. Использование поверхностно-активного вещества F8H11DMP в концентрации 1,5 об.% позволило получить стабильную ПФУ-эмульсию с амфифильными свойствами. Лекарственные препараты были растворены в центральной водной фазе частиц эмульсии. Для выяснения влияния инкапсулирования ЛС на биологическую инертность эмульсий на основе ПФУ (с целью оценки уровня их безопасности) авторы провели изучение воспалительного ответа в легких на фоне их введения. Анализ экспрессии интерлейкина (ИЛ) 6 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и в тканях легких не выявил каких-либо существенных изменений в уровне цитокина. Было показано, что инкапсулированный в мицеллу ПФУ-эмульсии «вода-во-фторуглероде» антагонист рецептора эндотелина типа А амбризентан представляет собой стабильную рецептуру для внутрилегочной доставки вазоактивного ЛС, эффективность которого продемонстрирована *in vivo*. Данная технология может быть использована в качестве практического и потенциально безопасного средства лечения легочных заболеваний.

Перспективной стратегией повышения эффективности ЖВЛ при лечении ОРДС является ее сочетание с другими терапевтическими методиками, в частности с гипотермией, которая способна оказывать органопротективное действие путем снижения выработки провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови. Известно, что наряду со своей основной функцией — газообменом легкие активно участвуют в теплообмене организма. ПФУ, обладающие высокой теплопроводностью, могут выступать в роли своеобразного теплообменника в легких для быстрого охлаждения или нагрева ядра тела. F. Wei et al. [68, 69] представили результаты исследования с эндотрахеальным введением охлажденного до 10 °С ПФУ в дозе 10–15 мл/кг собакам с ОРДС, индуцированным олеиновой кислотой. Было показано, что внутрилегочное применение ПФУ в сочетании с умеренной гипотермией значительно улучшало функции легких, о чем свидетельствовало увеличение парциального давления кислорода

артериальной крови и снижение соотношения влажной и сухой массы легких, а также способствовало сохранению структуры легких и, как показали морфологические исследования, уменьшению степени их повреждения. Кроме того, отмечалось снижение выраженности воспалительного ответа, в частности, уменьшение уровней ИЛ-6 и фактора некроза альфа в периферической крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости, и повышение уровня ИЛ-10, в подавлении индукции миелопероксидазы и транскрипционного фактора NF-κB в тканях легких, при этом не было выявлено негативного влияния на гемодинамику. В проведенном ранее исследовании, направленном на оценку безопасности умеренной гипотермии при тотальной ЖВЛ, контролировались показатели легочной и системной гемодинамики и механика легких (легочное и системное артериальное давление, сердечный выброс, комплаенс дыхательной системы) на фоне сверхбыстрого заполнения легких здоровых ягнят охлажденным до 12 °С ПФУ с последующим возвращением к нормотермии. Был сделан вывод об отсутствии негативного влияния данной методики на гемодинамику и механику легких у здоровых молодых ягнят [70]. На экспериментальной модели аспирационно-ассоциированного ОРДС у кроликов установлено, что при применении гипотермической тотальной ЖВЛ по сравнению с традиционной легочной газовой вентилиацией показатели газообмена и дыхательной механики не изменялись, но при этом уменьшались признаки воспаления легких и нарушения гемодинамики [71]. Результаты исследований создают теоретическую основу для использования ПФУ в сочетании с умеренной гипотермией для лечения в клинике пациентов, страдающих ОРДС.

Таким образом, анализ результатов экспериментальных и клинических исследований, представленных в научной литературе, свидетельствуют о положительных эффектах ПФУ и эмульсий на их основе при лечении пациентов, страдающих ОРДС различного генеза, в том числе вирус-ассоциированного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в мире продолжают исследования в области разработки газотранспортных ПФУ-эмульсий, основными направлениями которых являются усовершенствование существующих продуктов (в частности, российского плазмозаменивателя перфторан) или поиск новых решений с использованием современных технологий, например, технологии «вода-в-перфторуглероде» и инкапсулирование ПФУ в альбуминовый слой.

Накопленный опыт клинического применения отечественной плазмозамещающей ПФУ-эмульсии перфторан, продемонстрировавший улучшение газотранспортной функции крови, ее реологических свойств и микроциркуляции, стабилизацию кислотно-основного состояния, снижение тяжести эндотоксикоза, положительное действие

на центральную и периферическую гемодинамику у пациентов в критических состояниях, свидетельствует о возможности применения плазмозаменителя в виде внутривенных инфузий для лечения пациентов, страдающих тяжелыми формами вирус-ассоциированных пневмоний.

Потенциально полезным при лечении пациентов, страдающих ОРДС, может быть использование ПФУ-эмульсий (или чистых ПФУ) при проведении частичной ЖВЛ. Применение ПФУ в качестве дыхательных жидкостей позволит снизить поверхностное натяжение в альвеолах в силу отсутствия границы газ — жидкость и будет способствовать открытию спавшихся альвеол, что приведет к улучшению газообмена в легких и снижению давления в дыхательных путях. Перспективной стратегией повышения эффективности ЖВЛ с использованием ПФОС при лечении ОРДС является сочетание с другими терапевтическими методами, в частности с умеренной гипотермией.

Внутрилегочные инстилляций ПФУ могут служить средством доставки лекарственных средств (антибиотиков, анестетиков, вазоактивных веществ, экзогенного сурфактанта), приводя к формированию высокой концентрации препаратов в легких, в том числе в пораженных зонах, а также сводя к минимуму их системное воздействие.

Однако, несмотря на потенциальную перспективность применения частичной ЖВЛ с ПФУ в качестве дыхательных жидкостей при лечении пациентов, страдающих тяжелыми формами вирус-ассоциированных пневмоний, на настоящий момент не определены показания и оптимальная методика ее проведения. Необходимы дальнейшие исследования, которые должны быть направлены на уточнение показаний (стадия и тяжесть заболевания, степень дыхательной недостаточности), выбор устройств и определение оптимальных режимов дозирования ПФУ, а также поиск новых технических решений для проведения ЖВЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // Медицинский Совет. 2020. № 21. С. 96–102. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
2. Министерство Здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Москва: МЗ РФ, 2022. 245 с.
3. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 74, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051
4. Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии // Медицинский Совет. 2021. № 12. С. 162–172. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172
5. Давыдов Д.В., Чернецов В.А., Чернов С.А., и др. Проведение оксигенотерапии и респираторной поддержки у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко // Практическая пульмонология. 2021. № 1. С. 3–12.
6. Maevsky E., Ivanitsky G., Bogdanova L., et al. Clinical results of Perftoran application: present and future // Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 2005. Vol. 33, No 1. P. 37–46. DOI: 10.1081/bio-200046654
7. Latson G.W. Perftoran (Vidaphor) — introduction to western medicine // Shock. 2019. Vol. 52, No. 15. P. 65–69. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001063
8. Wang C., Hornby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
9. Lai C.-C., Liu Y.-H., Wang C.-Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths // J Microbiol Immunol Infect. 2020. Vol. 53, No. 3. P. 404–412. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
10. Александрова Н.П. Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19) // Интегративная физиология. 2020. Т. 1, № 4. С. 285–293. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293
11. Базыкина Е.А., Троценко О.Е. Особенности пневмоний, вызванных новым коронавирусом SARS-CoV-2 (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. № 78. С. 135–146. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-135-146
12. González-Ruiz F.J., Lazcano-Díaz E.A., Baeza Herrera L.A., et al. Endotheliitis, shunts, and ventilation-perfusion mismatch in coronavirus disease 2019: a literature review of disease mechanisms // Ann Med Surg. 2022. Vol. 78. ID 103820. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103820
13. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/s140-6736(20)30183-5

14. Кобылянский В.И. Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19 (аналитический обзор) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 69–77. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77
15. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // Crit Care Resusc. 2020. Vol. 22, No. 2. P. 95–97. DOI: 10.51893/2020.2.pov2
16. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // N Engl J Med. 2020. Vol. 383, No. 2. P. 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
17. Lax S.F., Skok K., Zechner P., et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series // Ann of Intern Med. 2020. Vol. 173, No. 5. P. 350–361. DOI: 10.7326/M20-2566
18. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review // J Am Coll Cardiol. 2020. Vol. 75, No. 23. P. 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
19. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb Res. 2020. Vol. 191. P. 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
20. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies // J Biol Regul Homeost Agents. 2020. Vol. 34, No. 2. P. 327–331. DOI: 10.23812/CONTI-E
21. Карякин Н.Н., Костина О.В., Галова Е.А., и др. Нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов с COVID-19 // Медицинский альманах. 2020. № 3. С. 52–56.
22. Murphy P., Glavey S., Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19 // Leuk Lymphoma. 2021. Vol. 62, No. 2. ID 1539. DOI: 10.1080/10428194.2020.1869967
23. Clark L., Golan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure // Science. 1966. Vol. 152, No. 3730. P. 1752–1755. DOI: 10.1126/science.152.3730.1755
24. Geyer R., Monroe R., Taylor K. Survival of rats totally perfused with a fluorocarbon — detergent preparation. In: Norman J.C., Folkman J., editors. Organ perfusion and preservation. New York: 1968. P. 85–96.
25. Hill S.E. Perfluorocarbons: knowledge gained from clinical trials // Shock. 2019. Vol. 52, No. 15. P. 60–64. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001045
26. Jahr J.S., Guinn N.R., Lowery D.R., et al. Blood Substitutes and oxygen therapeutics: a review // Anesth Analg. 2021. Vol. 132, No. 1. P. 119–129. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003957
27. Jägers J., Wrobeln A., Ferenz K.B. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology // Pflügers Arch. 2021. Vol. 473, No. 2. P. 139–150. DOI: 10.1007/s00424-020-02482-2
28. Wrobeln A., Laudien J., Groß-Heitfeld Ch., et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers: A physico-chemical characterization and first in vivo evaluation of biocompatibility // Eur J Pharm Biopharm. 2017. Vol. 115. P. 52–64. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.02.015
29. Wrobeln A., Jägers J., Quinting T., et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers can avoid hypoxic tissue damage in massive hemodilution // Sci Rep. 2020. Vol. 10, No. 1. ID 11950. DOI: 10.1038/s41598-020-68701-z
30. Hester S., Ferenz K.B., Eitner S., Langer K. Development of a lyophilization process for long-term storage of albumin-based perfluorodecalin-filled artificial oxygen carriers // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13, No. 4. ID 584. DOI: 10.3390/pharmaceutics13040584
31. Zhuang J., Ying M., Spiekermann K., et al. Biomimetic nanoemulsions for oxygen delivery in vivo // Adv Mater. 2018. Vol. 30, No. 49. ID e1804693. DOI: 10.1002/adma.201804693
32. Станин Д.М., Царев А.В., Дудукина С.А., Орешников К.П. Перфторан в комплексе интенсивной терапии. Синдром острого легочного повреждения/острый респираторный дистресс-синдром (СОЛП/ОРДС). В кн: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пушино, 2001. С. 167–170.
33. Ковеленов А.Ю., Лобзин Ю.В. Перфторуглеродные соединения как новое направление патогенетической терапии тяжелых форм вирусных гепатитов // Клиническая медицина. 2003. Т. 81, № 5. С. 47–51.
34. Ковеленов А.Ю., Войтенков Б.О., Маевский Е.И., Пушкин С.Ю. Перспективы лечебного применения перфторуглеродных соединений при ВИЧ-инфекции // Российский биомедицинский журнал. 2004. Т. 5. С. 214–216.
35. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К. Коронавирус SARS-CoV-2: гипотезы влияния на кровеносную систему, перспективы использования перфторуглеродной эмульсии, возможности биофизических методов исследования // Общая реаниматология. 2020. Т. 16, № 3. С. 4–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-1
36. Hamilton M., Peek G.J., Dux A. Partial liquid ventilation // Pediatr Radiol. 2005. Vol. 35, No. 11. P. 1152–1156. DOI: 10.1007/s00247-005-1548-x
37. Sarkar S., Paswan A., Prakas S. Liquid ventilation // Anesth Essays Res. 2014. Vol. 8, No. 3. P. 277–282. DOI: 10.4103/0259-1162.143109
38. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М., и др. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами // Общая реаниматология. 2011. Т. 7, № 4. С. 5–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-4-5
39. Корепанов А.Л., Шунович О.Б., Василенко И.Ю. Жидкостное дыхание. Тотальная жидкостная вентиляция легких (сообщение второе) // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. Т. 24, № 4. С. 86–93.
40. Kohlhauser M., Boissady E., Lidouren F., et al. A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation // EBioMedicine. 2020. Vol. 52. ID 102365. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.026

41. Корепанов А.Л. Жидкостное дыхание. Частичная жидкостная вентиляция легких (сообщение первое) // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. Т. 24, № 2. С. 62–70.
42. Hirschl R.B., Pranikoff T., Gauger P., et al. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates // *Lancet*. 1995. Vol. 346, No. 8984. P. 1201–1202. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92903-7
43. Leach C.L., Greenspan J.S., Rubenstein S.D., et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group // *N Engl J Med*. 1996. Vol. 335, No. 11. P. 761–767. DOI: 10.1056/NEJM199609123351101
44. Hirschl R.B., Conrad S., Kaiser R., et al. Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I–II trial. Adult PLV Study Group // *Ann Surg*. 1998. Vol. 228, No. 5. P. 692–700. DOI: 10.1097/0000658-199811000-00009
45. Hirschl R.B., Croce M., Gore D., et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir. Crit Care Med*. 2002. Vol. 165, No. 6. P. 781–787. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2003052
46. Попцов В.Н., Баландюк А.Е. Первый клинический опыт использования частичной жидкостной вентиляции на основе эндобронхиального введения перфторана в комплексной терапии респираторного дистресс-синдрома // Биомедицинский журнал Medline.ru. 2004. Т. 5. С. 173–174.
47. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Власенко А.В., и др. Эндотрахеальное применение перфторана в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом // *Общая реаниматология*. 2005. Т. 1, № 2. С. 5–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-2-5-11
48. Ключевский В.В., Введенский В.П. Эффективность эндобронхиальной терапии аспирационных пневмоний при сочетанной травме // Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. Т. 17, № 3. С. 43–47.
49. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В., Голубев М.А. Морфологическая характеристика легких при ингаляции липополисахарида и перфторана // *Общая реаниматология*. 2015. Т. 11, № 1. С. 6–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-6-13
50. Giraudeau C., Flament J., Marty B., et al. A new paradigm for high-sensitivity 19F magnetic resonance imaging of perfluorooctylbromide // *Magn Reson Med*. 2010. Vol. 63, No. 4. P. 1119–1124. DOI: 10.1002/mrm.22269
51. Gerber F., Krafft M.P., Vandamme T.F., et al. Potential use of fluorocarbons in lung surfactant therapy // *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2007. Vol. 35, No. 2. P. 211–220. DOI: 10.1080/10731190601188307
52. Inci I., Arni S., Iskender I., et al. Functional, metabolic and morphologic results of ex vivo donor lung perfusion with a perfluorocarbon-based oxygen carrier nanoemulsion in a large animal transplantation model // *Cells*. 2020. Vol. 9, No. 11. ID 2501. DOI: 10.3390/cells9112501
53. Chang H., Li M.-H., Chen C.-W., et al. Intravascular FC-77 attenuates phorbol myristate acetate-induced acute lung injury in isolated rat lungs // *Crit Care Med*. 2008. Vol. 36, No. 4. P. 1222–1229. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31816a04d3
54. Chu S.-J., Huang K.-L., Wu S.-Y., et al. Systemic administration of FC-77 dampens ischemia–reperfusion-induced acute lung injury in rats // *Inflammation*. 2013. Vol. 36. P. 1383–1392. DOI: 10.1007/s10753-013-9678-z
55. Galvin I.M., Steel A., Pinto R., et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 2013, No. 7. ID CD003707. DOI: 10.1002/14651858.CD003707.pub3
56. Lehmler H.-J. Perfluorocarbon compounds as vehicles for pulmonary drug delivery // *Expert Opin Drug Deliv*. 2007. Vol. 4, No. 3. P. 247–262. DOI: 10.1517/17425247.4.3.247
57. Sieswerda E., de Boer M.G., Bonten M.M., et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence-based guideline // *Clin Microbiol Infect*. 2021. Vol. 27, No. 1. P. 61–66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
58. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study // *Clin Microbiol Infect*. 2021. Vol. 27, No. 1. P. 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
59. Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы // *Общая реаниматология*. 2020. Т. 16, № 6. С. 65–90. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-0-1
60. Franz A.R., Röhlke W., Franke R.P., et al. Pulmonary administration of perfluorodecaline–gentamicin and perfluorodecaline–vancomycin emulsions // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Vol. 164, No. 9. P. 1595–1600. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.214088
61. Jeng M.-J., Soong W.-J., Chiou S.-Y., et al. Efficacy of intratracheal instillation of a meropenem/perfluorochemical suspension in acute lung injury // *Pediatr Pulmonol*. 2012. Vol. 47, No. 2. P. 189–198. DOI: 10.1002/ppul.21523
62. Dickson E.W., Doern G.V., Trevino L., et al. Prevention of descending pneumonia in rats with perflubron-delivered tobramycin // *Acad Emerg Med*. 2003. Vol. 10, No. 10. P. 1019–1023. DOI: 10.1197/S1069-6563(03)00335-X
63. Orizondo R.A., Babcock C.I., Fabiilli M.L., et al. Characterization of a reverse-phase perfluorocarbon emulsion for the pulmonary delivery of tobramycin // *J Aerosol Med. Pulm Drug Deliv*. 2014. Vol. 27, No. 5. P. 392–399. DOI: 10.1089/jamp.2013.1058
64. Orizondo R.A., Fabiilli M.L., Morales M.A., Cook K.E. Effects of emulsion composition on pulmonary tobramycin delivery during antibacterial perfluorocarbon ventilation // *J Aerosol Med. Pulm Drug Deliv*. 2016. Vol. 29, No. 3. P. 251–259. DOI: 10.1089/jamp.2015.1235
65. Kimless-Garber D.B., Wolfson M.R., Carlsson C., Shaffer T.H. Halothane administration during liquid ventilation // *Respir Med*. 1997. Vol. 91, No. 5. P. 255–262. DOI: 10.1016/s0954-6111(97)90028-7
66. Burkhardt W., Kraft S., Ochs M., et al. Persurf, a new method to improve surfactant delivery: a study in surfactant depleted rats // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 10. ID e47923. DOI: 10.1371/journal.pone.0047923

67. Ferguson S.K., Pak D.I., Hopkins J.L., et al. Pre-clinical assessment of a water-in-fluorocarbon emulsion for the treatment of pulmonary vascular diseases // *Drug Deliv.* 2019. Vol. 26, No. 1. P. 147–157. DOI: 10.1080/10717544.2019.1568621
68. Wei F., Wen S., Wu H., et al. Partial liquid ventilation-induced mild hypothermia improves the lung function and alleviates the inflammatory response during acute respiratory distress syndrome in canines // *Biomed Pharmacother.* 2019. Vol. 118. ID 109344. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109344
69. Wei F., Hu Y., Jiang M., et al. Effect of perfluorocarbon partial liquid ventilation-induced hypothermia on dogs with acute lung

- injury // *Ann Palliat Med.* 2020. Vol. 9, No. 4. P. 2141–2151. DOI: 10.21037/apm-20-1275
70. Sage M., Nadeau M., Kohlhauer M., et al. Effect of ultra-fast mild hypothermia using total liquid ventilation on hemodynamics and respiratory mechanics // *Cryobiology.* 2016. Vol. 73, No. 1. P. 99–101. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2016.05.009
71. Rambaud J., Lidouren F., Sage M., et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome // *Ann Intensive Care.* 2018. Vol. 8. ID 57. DOI: 10.1186/s13613-018-0404-8

REFERENCES

1. Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Medical Council.* 2020;(21):96–102. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
2. Ministerstvo Zdravookhraneniya RF. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 15 (22.02.2022).* Moscow: MZ RF, 2022. 245 p. (In Russ.).
3. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;74(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051
4. Salukhov VV, Kryukov EV, Chugunov AA, et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Medical Council.* 2021;(12):162–172. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172
5. Davydov DV, Chernetsov VA, Chernov SA, et al. Oxygenotherapy and respiratory support in patients with COVID-19 in the N.N. Burdenko Main military clinical hospital of the ministry of defense of the Russia Federation. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2021;(1): 3–12. (In Russ.).
6. Maevisky E, Ivanitsky G, Bogdanova L, et al. Clinical results of Perftoran application: present and future. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2005;33(1):37–46. DOI: 10.1081/bio-200046654
7. Latson GW. Perftoran (Vidaphor) – introduction to western medicine. *Shock.* 2019;52(15):65–69. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001063
8. Wang C, Hornby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
9. Lai C-C, Liu Y-H, Wang C-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404–412. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
10. Aleksandrova NP. Pathogenesis of respiratory failure in coronavirus disease (COVID-19). *Integrative Physiology.* 2020;1(4):285–293. (In Russ.). DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293
11. Bazykina EA, Trotsenko OE. Peculiarities of community acquired pneumonia triggered by novel coronavirus SARS-CoV-2 (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2020;(78):135–146. (In Russ.). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-135-146
12. González-Ruiz FJ, Lazcano-Díaz EA, Baeza Herrera LA, et al. Endotheliitis, shunts, and ventilation-perfusion mismatch in coronavirus disease 2019: a literature review of disease mechanisms. *Ann Med Surg.* 2022;78:103820. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103820
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/s140-6736(20)30183-5
14. Kobylansky VI. Morphofunctional changes in the conducting and respiratory parts of the bronchopulmonary system in COVID-19 (analytical review). *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2021;10(2):6 9–77. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77
15. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):95–97. DOI: 10.51893/2020.2.pov2
16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
17. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann of Intern Med.* 2020;173(5):350–361. DOI: 10.7326/M20-2566
18. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for

- prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
19. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
20. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327–331. DOI: 10.23812/CONTI-E
21. Karyakin NN, Kostina OV, Galova EA, et al. Disorders of the erythrocytes rheological properties in patients with COVID-19. *Medical Almanac*. 2020;(3):52–56. (In Russ.).
22. Murphy P, Glavey S, Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(2):1539. DOI: 10.1080/10428194.2020.1869967
23. Clark L, Golian F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*. 1966;152(3730):1752–1755. DOI: 10.1126/science.152.3730.1755
24. Geyer R, Monroe R, Taylor K. Survival of rats totally perfused with a fluorocarbon — detergent preparation. In: Norman JC, Folkman J, editors. *Organ perfusion and preservation*. New York: 1968. P. 85–96.
25. Hill SE. Perfluorocarbons: knowledge gained from clinical trials. *Shock*. 2019;52(15):60–64. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001045
26. Jahr JS, Guinn NR, Lowery DR, et al. Blood Substitutes and oxygen therapeutics: a review. *Anesth Analg*. 2021;132(1):119–129. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003957
27. Jägers J, Wrobeln A, Ferenz KB. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology. *Pflügers Arch*. 2021;473(2):139–150. DOI: 10.1007/s00424-020-02482-2
28. Wrobeln A, Laudien J, Groß-Heitfeld Ch, et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers: A physico-chemical characterization and first in vivo evaluation of biocompatibility. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;115:52–64. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.02.015
29. Wrobeln A, Jägers J, Quinting T, et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers can avoid hypoxic tissue damage in massive hemodilution. *Sci Rep*. 2020;10(1):11950. DOI: 10.1038/s41598-020-68701-z
30. Hester S, Ferenz KB, Eitner S, Langer K. Development of a lyophilization process for long-term storage of albumin-based perfluorodecalin-filled artificial oxygen carriers. *Pharmaceutics*. 2021;13(4):584. DOI: 10.3390/pharmaceutics13040584
31. Zhuang J, Ying M, Spiekermann K, et al. Biomimetic nanoemulsions for oxygen delivery in vivo. *Adv Mater*. 2018;30(49):e1804693. DOI: 10.1002/adma.201804693
32. Stanin DM, Tsarev AV, Dudukina SA, Oreshnikov KP. Perftoran v komplekse intensivnoi terapii. Sindrom ostrogo legochnogo povrezhdeniya/ostroy respiratornyi distress-sindrom (SOLP/ORDS). *Perftororganicheskie soedineniya v biologii i meditsine*. Pushchino, 2001. P. 167–170. (In Russ.).
33. Kovelonov AYU, Lobzin YuV. Perftoruglerodnye soedineniya kak novoe napravlenie patogeneticheskoi terapii tyazhelykh form virusnykh gepatitov. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2003;81(5):47–51. (In Russ.).
34. Kovelonov AYU, Voitenkov BO, Maevskii EI, Pushkin SYU. Perspektivy lechebnogo primeneniya perftoruglerodnykh soedinenii pri VICH-infektsii. *Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal Medline.ru*. 2004;5:214–216. (In Russ.).
35. Moroz VV, Chernysh AM, Kozlova EK. Coronavirus SARS-CoV-2: Hypotheses of Impact on the Circulatory System, Prospects for the Use of Perfluorocarbon Emulsion, and Feasibility of Biophysical Research Methods. *General Reanimatology*. 2020;16(3):4–13. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-1
36. Hamilton M, Peek GJ, Dux A. Partial liquid ventilation. *Pediatr Radiol*. 2005;35(11):1152–1156. DOI: 10.1007/s00247-005-1548-x
37. Sarkar S, Paswan A, Prakas S. Liquid ventilation. *Anesth Essays Res*. 2014;8(3):277–282. DOI: 10.4103/0259-1162.143109
38. Moroz VV, Vlasenko AV, Golubev AM, et al. Differentiated Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Direct and Indirect Etiological Factors. *General Reanimatology*. 2011;7(4):5–15. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2011-4-5
39. Korepanov AL, Shunevych OB, Vasilenko IYu. Liquid breathing. Total liquid ventilation of the lungs (message two). *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2018;24(4):86–93. (In Russ.).
40. Kohlhauser M, Boissady E, Lidouren F, et al. A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation. *EBioMedicine*. 2020;52:102365. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.026
41. Korepanov AL. Liquid breathing. Partial fluid ventilation of the lungs (first message). *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2018;24(2):62–70. (In Russ.).
42. Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, et al. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet*. 1995;346(8984):1201–1202. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92903-7
43. Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(11):761–767. DOI: 10.1056/NEJM199609123351101
44. Hirschl RB, Conrad S, Kaiser R, et al. Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I–II trial. Adult PLV Study Group. *Ann Surg*. 1998;228(5):692–700. DOI: 10.1097/0000658-199811000-00009
45. Hirschl RB, Croce M, Gore D, et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir. Crit Care Med*. 2002;165(6):781–787. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2003052
46. Poptsov VN, Balandyuk AE. Pervyi klinicheskii opyt ispol'zovaniya chastichnoi zhidkostnoi ventilyatsii na osnove ehndobronkhial'nogo vvedeniya perftorana v kompleksnoi terapii respiratornogo distress-sindroma. *Biomeditsinskii zhurnal Medline.ru*. 2004;5:173–174. (In Russ.).
47. Moroz VV, Ostapchenko DA, Vlasenko AV, et al. Endotracheal Use of Perfluorane in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Under Artificial Ventilation. *General Reanimatology*. 2005;1(2):5–11. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2005-2-5-11

48. Klyuchevsky VV, Vvedensky VP. Effectiveness of endobronchial therapy of aspiration pneumonia in combinative trauma. *Bulletin of the Ivanovo State Medical Academy*. 2012;17(3):43–47. (In Russ.).
49. Golubev AM, Kuzovlev AN, Sundukov DV, Golubev MA. Morphological Characteristics of the Lung during Lipopolysaccharide and Perfluorane Inhalation. *General Reanimatology*. 2015;11(1):6–13. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-6-13
50. Giraudeau C, Flament J, Marty B, et al. A new paradigm for high-sensitivity 19F magnetic resonance imaging of perfluorooctylbromide. *Magn Reson Med*. 2010;63(4):1119–1124. DOI: 10.1002/mrm.22269
51. Gerber F, Krafft MP, Vandamme TF, et al. Potential use of fluorocarbons in lung surfactant therapy. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2007;35(2):211–220. DOI: 10.1080/10731190601188307
52. Inci I, Arni S, Iskender I, et al. Functional, metabolic and morphologic results of ex vivo donor lung perfusion with a perfluorocarbon-based oxygen carrier nanoemulsion in a large animal transplantation model. *Cells*. 2020;9(11):2501. DOI: 10.3390/cells9112501
53. Chang H, Li M-H, Chen C-W, et al. Intravascular FC-77 attenuates phorbol myristate acetate-induced acute lung injury in isolated rat lungs. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1222–1229. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31816a04d3
54. Chu S-J, Huang K-L, Wu S-Y, et al. Systemic administration of FC-77 dampens ischemia-reperfusion-induced acute lung injury in rats. *Inflammation*. 2013;36:1383–1392. DOI: 10.1007/s10753-013-9678-z
55. Galvin IM, Steel A, Pinto R, et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD003707. DOI: 10.1002/14651858.CD003707.pub3
56. Lehmler H-J. Perfluorocarbon compounds as vehicles for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4(3):247–262. DOI: 10.1517/17425247.4.3.247
57. Sieswerda E, de Boer MG, Bonten MM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence-based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61–66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
58. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
59. Beloborodova NV, Zuev EV, Zamyatin MN, Gusarov VG. Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects. *General Reanimatology*. 2020;16(6):65–90. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-0-1
60. Franz AR, Röhlke W, Franke RP, et al. Pulmonary administration of perfluorodecaline-gentamicin and perfluorodecaline-vancomycin emulsions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1595–1600. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.214088
61. Jeng M-J, Soong W-J, Chiou S-Y, et al. Efficacy of intratracheal instillation of a meropenem/perfluorochemical suspension in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(2):189–198. DOI: 10.1002/ppul.21523
62. Dickson EW, Doern GV, Trevino L, et al. Prevention of descending pneumonia in rats with perflubron-delivered tobramycin. *Acad Emerg Med*. 2003;10(10):1019–1023. DOI: 10.1197/S1069-6563(03)00335-X
63. Orizondo RA, Babcock CI, Fabiilli ML, et al. Characterization of a reverse-phase perfluorocarbon emulsion for the pulmonary delivery of tobramycin. *J Aerosol Med. Pulm Drug Deliv*. 2014;27(5):392–399. DOI: 10.1089/jamp.2013.1058
64. Orizondo RA, Fabiilli ML, Morales MA, Cook KE. Effects of emulsion composition on pulmonary tobramycin delivery during antibacterial perfluorocarbon ventilation. *J Aerosol Med. Pulm Drug Deliv*. 2016;29(3):251–259. DOI: 10.1089/jamp.2015.1235
65. Kimless-Garber DB, Wolfson MR, Carlsson C, Shaffer TH. Halothane administration during liquid ventilation. *Respir Med*. 1997;91(5):255–262. DOI: 10.1016/s0954-6111(97)90028-7
66. Burkhardt W, Kraft S, Ochs M, et al. Persurf, a new method to improve surfactant delivery: a study in surfactant depleted rats. *PLoS One*. 2012;7(10):e47923. DOI: 10.1371/journal.pone.0047923
67. Ferguson SK, Pak DI, Hopkins JL, et al. Pre-clinical assessment of a water-in-fluorocarbon emulsion for the treatment of pulmonary vascular diseases. *Drug Deliv*. 2019;26(1):147–157. DOI: 10.1080/10717544.2019.1568621
68. Wei F, Wen S, Wu H, et al. Partial liquid ventilation-induced mild hypothermia improves the lung function and alleviates the inflammatory response during acute respiratory distress syndrome in canines. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109344. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109344
69. Wei F, Hu Y, Jiang M, et al. Effect of perfluorocarbon partial liquid ventilation-induced hypothermia on dogs with acute lung injury. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):2141–2151. DOI: 10.21037/apm-20-1275
70. Sage M, Nadeau M, Kohlhauser M, et al. Effect of ultra-fast mild hypothermia using total liquid ventilation on hemodynamics and respiratory mechanics. *Cryobiology*. 2016;73(1):99–101. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2016.05.009
71. Rambaud J, Lidouren F, Sage M, et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2018;8:57. DOI: 10.1186/s13613-018-0404-8

ОБ АВТОРАХ

*Елена Викторовна Мурзина, кандидат биологических наук;
ORCID: 0000-0001-7052-3665; eLibrary SPIN: 5188-0797

AUTHORS INFO

*Elena V. Murzina, candidate of biological sciences;
ORCID: 0000-0001-7052-3665; eLibrary SPIN: 5188-0797

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Генрих Александрович Софронов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gasofronov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8587-1328; SCOPUS: 7003953555; Researcher ID: G-4791-2015; eLibrary SPIN: 7334-4881

Диана Юрьевна Лазаренко, кандидат медицинских наук; ORCID: 0000-0001-9067-9333; eLibrary SPIN: 2944-6872

Людмила Владимировна Бурякова, кандидат биологических наук; ORCID: 0000-0002-6737-1450; eLibrary SPIN: 3355-9862

Татьяна Георгиевна Крылова, кандидат биологических наук; ORCID: 0000-0002-8867-0054; eLibrary SPIN: 3797-6757

Genrikh A. Sofronov, doctor of medical sciences; professor; e-mail: gasofronov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8587-1328; SCOPUS: 7003953555; Researcher ID: G-4791-2015; eLibrary SPIN: 7334-4881

Diana Yu. Lazarenko, candidate of medical sciences; ORCID: 0000-0001-9067-9333; eLibrary SPIN: 2944-6872

Lyudmila V. Buryakova, candidate of biological sciences; ORCID: 0000-0002-6737-1450; eLibrary SPIN: 3355-9862

Tat'yana G. Krylova, candidate of biological sciences; ORCID: 0000-0002-8867-0054; eLibrary SPIN: 3797-6757

УДК: 611-013.3:576.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81372>

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ВАРИАНТЫ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, В.Я. Апчел^{1, 2}, В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются актуальные вопросы, связанные с технологией выделения и механизмами развития плюрипотентных стволовых клеток и их применением в медицине. Выделение, а также последующее использование стволовых клеток до настоящего времени остаются нерешенной проблемой как с научной точки зрения, так и, особенно, в практическом здравоохранении. Существует три способа получения плюрипотентных стволовых клеток. Во-первых, они могут быть получены *in vitro* из культуры клеток внутреннего слоя бластоцисты. Это эмбриональные стволовые клетки. Во-вторых, они могут быть получены из соматических клеток в результате введения группы генов, индуцирующих плюрипотентность. Это индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Наконец, они могут быть получены в результате трансплантации ядра соматических клеток в энуклеированный овоцит. Микроокружение яйцеклетки способствует перепрограммированию ядра до состояния близкого к зиготе. Мышиные эмбриональные стволовые клетки на своей поверхности имеют многие эмбриональные маркеры: углеводные рецепторы — CD15, щелочную фосфатазу, фактор 4, подобный Крупелю, рецептор, связанный с эстрогеном, транскрипционный фактор CP2, подобный 1, T-бокс транскрипционный фактор и гастрюляционный гомеобокс мозга 2. Эмбриональные стволовые клетки мыши дифференцируются из внутренней массы клеток на стадии преимплантации эпибласта. Это установлено на основании сравнения профилей экспрессии генов и на прямой изоляции эмбриональных стволовых клеток от эпибластов 4,5-дневных оплодотворенных яйцеклеток. Эмбриональные стволовые клетки, полученные из эмбрионов мыши более поздних стадий развития, теряют маркеры плюрипотентности. Примерно через 3 дня после элиминирования фактора ингибирования лейкемии экспрессия гена *Oct4* приводит к потере маркеров специфичности клетками раннего эмбриона. В настоящее время перепрограммирование плюрипотентности является активной областью исследований, в которой достигнут значимый технический прогресс. Так, используется оригинальный генный коктейль, состоящий из четырех генов: *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* и *cMyc*. Получены эмбриональные стволовые клетки мыши и человека из оплодотворенных бластоцист и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Однако это не касается плюрипотентных стволовых клеток, полученных от постнатальных животных, человека или из внеэмбриональных источников, таких как амниотическая жидкость или пуповинная кровь. Несмотря на то, что многие лаборатории работают над получением стволовых клеток из этих объектов, к сожалению, их воспроизводимость недостаточна, а свойства полученных клеток и даже их существование по-прежнему являются объектом споров.

Ключевые слова: гены; клеточная дифференцировка; модификации; мутации; нуклеиновые кислоты; стволовая клетка; плазмиды; промотор; факторы транскрипции; фенотип; хромосома; транслокация.

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Физиологические особенности развития и варианты технологии получения плюрипотентных стволовых клеток // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 581–592. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81372>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81372>

PHYSIOLOGICAL FEATURES OF DEVELOPMENT AND OPTIONS FOR TECHNOLOGY FOR OBTAINING PLURIPOTENT STEM CELLS

A.V. Moskalev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, V.Ya. Apchel^{1,2}, V.N. Cygan¹¹ Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia² A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. Topical issues related to the technology of isolation and mechanisms of development of pluripotent stem cells and their application in medicine are considered. The isolation, as well as the subsequent use of stem cells, still remains an unsolved problem both from a scientific point of view and especially in practical health care. There are three ways to produce pluripotent stem cells. First, they can be obtained in vitro from cell culture of the inner layer of early eggs. These are embryonic stem cells. Second, they can be obtained from somatic cells, as a result of the introduction of a group of genes that induce pluripotency. These are induced pluripotent stem cells. Finally, they can be obtained by transplanting the nucleus of somatic cells into an enucleated secondary egg. The microenvironment of the egg contributes to the reprogramming of the nucleus to a state close to the zygote. Mouse embryonic stem cells have many embryonic markers on their surface: carbohydrate receptors — CD15, alkaline phosphatase, factor 4 like Kruppel, estrogen-bound receptor, transcription factor CP2 like 1, T-box transcription factor and gastrulation homeobox brain 2. Embryonic mouse stem cells differentiate from the internal mass of cells at the stage of preimplantation, epiblast. This is established by comparing gene expression profiles and directly isolating embryonic stem cells from epiblasts of 4.5-day-old fertilized eggs. Embryonic stem cells derived from mouse embryos of later stages of development lose markers of pluripotency. Approximately 3 days after the elimination of the leukemia inhibition factor, the expression of the Oct4 gene leads to the loss of specificity markers by cells of the early embryo. Currently, the reprogramming of pluripotency is an active area of research in which significant technological progress has been made. So, the original gene cocktail consisting of four genes is used: *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* and *cMyc*. The obtained types of embryonic stem cells of mouse and human, from fertilized blastocysts, induced pluripotent stem cells undoubtedly exist. However, this does not apply to pluripotent stem cells derived from postnatal animals, humans, or from extraembryonic sources such as amniotic fluid or cord blood. Despite the fact that many laboratories are working to obtain stem cells from these objects, unfortunately, there is little reproducibility in this work, and the properties of the resulting cells and even their existence are still the subject of controversy.

Keywords: genes; cellular differentiation; modifications; mutations; nucleic acids; stem cell; plasmids; promoter; transcription factors; phenotype; chromosome; translocation.

To cite this article:

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Cygan VN. Physiological features of development and options for technology for obtaining pluripotent stem cells. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):581–592. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81372>

Received: 10.07.2022

Accepted: 04.08.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы, связанные с выделением стволовых клеток (СК), их последующим применением по-прежнему остаются нерешенной проблемой, как с научной точки зрения, так и, особенно, в практическом здравоохранении. Нерешенность практических вопросов связана с недостаточными знаниями биологических и физиологических особенностей этих клеток. Необходимо рассмотреть основные теоретические научные данные, которые исследователи получили на сегодняшний день.

Цель исследования — на основании отечественного и мирового опыта оценить методики и перспективы выделения СК, их применение в медицине, а также доведение до широкого круга читателей вопросов, связанных с технологией выделения СК и механизмами их биологического развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена отечественная и зарубежная литература, отражающая особенности дифференцировки и варианты технологии получения плюрипотентных стволовых клеток (ПСК) и основные вопросы, связанные с их развитием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Плюрипотентные стволовые клетки по своей структуре и организации напоминают эпибласт раннего эмбриона. Теоретически ПСК могут быть получены в неограниченном количестве *in vitro*. Эти клетки могут дифференцироваться в большинство клеток и тканей организма, то есть являются тотипотентными, образующими однородные яйцеклетки, состоящие из внутреннего клеточного слоя, формирующего трофобласт. Единственными тотипотентными клетками (ТК) млекопитающих являются зигота и первые несколько бластомер, образованных делением зиготы. К ПСК относятся все типы клеток, кроме трофобластодермы, в том числе не только ткани плода, но и различные типы внезародышевой ткани, такие как висцеральная энтодерма. Такие клетки являются мультипотентными, образующими определенные субтипы клеток при естественных обстоятельствах, и охватывают большинство тканей конкретных популяций СК, выявленных во взрослом организме [1–3].

Существует три способа получения ПСК. Во-первых, они могут быть получены *in vitro* из культуры клеток внутреннего слоя бластоцисты, это эмбриональные стволовые клетки (ЭСК). Во-вторых, они могут быть получены из соматических клеток в результате введения группы генов, индуцирующих плюрипотентность, это индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК). Наконец, они могут быть получены в результате трансплантации ядра соматических клеток в энуклеированную вторичную яйцеклетку (somatic cell nuclear transfer — SCNT).

Микроокружение яйцеклетки способствует перепрограммированию ядра до состояния близкого к зиготе. В результате оплодотворенная яйцеклетка может быть получена в «пробирке» и быть источником клеточной линии. ПСК, полученные с помощью этих методик, являются практически идентичными, но существуют и весьма важные различия [4].

ЭСК мыши впервые были получены еще в 1980 г. в результате культивирования *in vitro* внутренней массы клеток (ВМК) мышинных бластоцист. Естественно, что с тех пор методы и методики получения ЭСК были значительно усовершенствованы. Первоначально ЭСК были получены из фидер-клеток, являющихся фибробластами, потерявшими способность к делению. Фидер-клетки остаются живыми и секретируют необходимые факторы для роста ПСК. Одним из таких важнейших факторов является фактор ингибирующий лейкемию (Leukemia inhibitory factor — LIF), принадлежащий к семейству интерлейкина 6. Трансдукция сигнала осуществляется через путь Янус-киназа (трансдуктор сигнала и активатор транскрипции — Janus Kinases — signal transducer and activator of transcription — JAK-STAT). В настоящее время фидер-клетки по-прежнему широко используются для получения ЭСК. Кроме того, ЭСК мыши можно культивировать и в бессывороточной питательной среде, содержащей LIF, а также ингибиторы сигнальных путей — митоген-активированные внеклеточные сигнальные регуляторы киназы (MEK), киназу гликогенсинтазы 3β (glycogen synthase kinase — GSK3), которые обычно активируются фактором роста фибробластов (FGF) и белками Wnt. MEK инактивируется мирдаметинибом PD0325901, а GSK3 — тригидрохлоридом CHIR99021. Первоначально в таких средах можно было культивировать ЭСК 129 штаммов мыши, однако в настоящее время количество штаммов может быть значительно расширено, в том числе и от крыс. В питательной среде ЭСК растут как куполообразные скопления рефракционных клеток. Эти скопления могут быть разобщены соответствующими ферментами, после чего одиночные клетки могут образовывать новые колонии. Такие клетки имеют большие ядра, четкие нуклеолы и мало цитоплазмы. Их плюрипотентные свойства зависят от сети транскрипционных факторов, из которых *Oct4* (*POU5F1*), *Sox2* и *Nanog* составляют основную группу. Эти три фактора вместе способствуют их собственной транскрипции, тем самым генерируя стабильную автокаталитическую петлю, которая поддерживает плюрипотентное состояние до тех пор, пока клеточная среда остается постоянной. Они также связываются с многочисленными участками по всему геному и подавляют экспрессию целого ряда генов контроля раннего развития [5–7].

Многие такие гены имеют промотеры, находящиеся в хроматине, являющиеся модификациями гистонов активации и ингибирования. Так, с триметилированием лизина 4 на гистоне H3 (H4K3Me3) связаны процессы активации, а с H4K27Me3 — ингибирования. Это состояние

хрупкого динамического равновесия свидетельствует о том, что небольшой стимул может либо активировать, либо подавлять гены контроля развития. При нормальном развитии глобальное ремитилирование генома начинается на стадии бластоцисты. Поэтому предшественники ЭСК и сами ЭСК имеют почти нормальный уровень метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и сохраняют следы своего эмбрионального происхождения. ЭСК самки мыши обычно имеют обе активные X-хромосомы. Это свидетельствует о том, что они находятся в состоянии развития до случайной X-инактивации, обычно происходящей в эпибласте. Мышинные ЭСК на своей поверхности имеют многие эмбриональные маркеры: углеводные рецепторы SSEA1 (CD15), щелочную фосфатазу, также экспрессируют и другие маркеры плюрипотентности: фактор 4, подобный Круппелю ((Krüppel-like factor 4, 2 — KLF4, 2), рецептор, связанный с эстрогеном (estrogen related receptor beta — ESRRB), транскрипционный фактор CP2, подобный 1 (transcription factor CP2 like 1 — TFCP2L1), T-бокс транскрипционный фактор (TBX3) и гастрюляционный гомеобокс мозга 2 (Gastrulation Brain Homeobox 2 — GBX2). ЭСК мыши дифференцируются из ВМК на стадии преимплантации эпибласта. Это установлено на основании сравнения профилей экспрессии генов и на прямой изоляции ЭСК от эпибластов 4,5-дневных оплодотворенных яйцеклеток. ЭСК могут быть получены из материала 8,5–11,5-дневных эмбрионов мыши. ЭСК, полученные из эмбрионов мыши более поздних стадий развития, теряют маркеры плюрипотентности [8–10].

Существуют три различных варианта определения потенциала дифференцировки ЭСК мыши (рис. 1).

Во-первых, это дифференциация в «пробирке», начинающаяся при удалении LIF и 2i-ингибиторов. Если клетки способны к агрегированию, то полученные структуры образуют эмбриоидные тела (ЭТ). Первичная ткань дифференцируется в первичную энтодерму по всему ЭТ. Образование энтодермы сопровождается элиминированием Nanog и дисрегуляцией экспрессии GATA6. Примерно через 3 дня после элиминирования LIF экспрессия гена *Oct4* приводит к потере маркеров специфичности ранним эмбрионом. К ним относится эмбриональный транскрипционный фактор, кодируемый генами *T* и *Sox17*. Затем появляются индивидуальные маркеры для органов, например, тропонин С для сердечной мышцы. Временная шкала развития ЭТ аналогична обычной временной шкале эмбрионального развития, но пространственная организация эмбрионов в значительной степени отсутствует. Вероятно, это связано с тем, что ЭТ, как правило, гораздо больше, чем реальные ВМК или эпибласты. Поэтому они обеспечивают иную среду межклеточных контактов, внеклеточной матрицы и индуцирующих факторов, выделяемых близлежащими клетками [11].

Вторым типом дифференциации является формирование тератомы. Если ЭСК мыши имплантируются в иммунологически толерантную взрослую мышь, то, как правило,

под кожей или внутри мышцы образуется опухоль (тератома). Она содержит компоненты трех зародышевых эмбриональных слоев, устойчивые ПСК, обеспечивающие увеличение опухоли. Тератомы нуждаются в минимальном количестве ПСК. Однако патогенетические механизмы формирования тератомы изучены недостаточно. Так, например, неизвестно, какое количество клеток необходимо для формирования тератомы [12–13].

Третий тип дифференциации осуществляется, если ЭСК мыши вводятся повторно в полость бластоцисты ранней оплодотворенной яйцеклетки или агрегированием с ранними бластомерами (см. рис. 1). ЭСК мыши контактируют с ВМК и способствуют формированию и развитию всех структур и тканей эмбриона. В таких экспериментах донорские клетки генетически отличаются от клеток реципиента. Поэтому полученный эмбрион, состоящий из двух генетически различных популяций клеток, будет гибридным (химерным). Если эмбрионы реимплантируются в матку реципиентной самки мыши, то они развиваются в более ранние сроки, что позволяет выращивать и спаривать гибридных мышей. Таким образом можно получать потомство с генетическими маркерами оригинальной линии ЭСК. Это подтверждает происхождение функциональных зародышевых клеток из ЭСК, введенных в эмбрион, и гибридизация зародышевой линии, что используется для незначительно дефектных линий ЭСК при генерации химер. Таким образом, формирование зародышевой гибридной линии является «золотым стандартом» плюрипотентного поведения клеток [14].

Тетраплоидные клетки — клетки с двойным набором хромосом. Тетраплоидные эмбрионы мыши могут быть получены электрофузией первых двух бластомеров, которые генерируют новую зиготу с двойным набором хромосом. Тетраплоидные эмбрионы не способны развиваться соответствующим образом, но могут образовывать экстраэмбриональные структуры, необходимые для развития диплоидного плода. Поэтому если нормальные СК или ЭСК мыши имплантируются в бластоцисту тетраплоидного образования, то донорские клетки формируют весь эмбрион, а тетраплоидные клетки образуют плаценту. Способность формировать целый эмбрион является более важным критерием плюрипотентности клеток, чем зародышевые химерные линии, так как только отдельные линии ЭСК мыши могут осуществлять это успешно. Можно генерировать ПСК не только из ВМК эмбриона, но и из эпибластов ранних стадий постимплантации, это — эпибластные СК (EpiSCs). Они соответствуют базовому определению ПСК с точки зрения роста культуры без ограничений и способны формировать широкий спектр образований — либо ЭТ, либо тератомы. Однако они отличаются от обычных ЭСК. Во-первых, колонии EpiSC плоские, во-вторых, не образуют клоны, в-третьих EpiSC не растут в присутствии LIF, но требуют активации и наличия в питательной среде FGF. В-четвертых, они не генерируют химеризм в эмбрионах мышей, дополнительные факторы транскрипции,

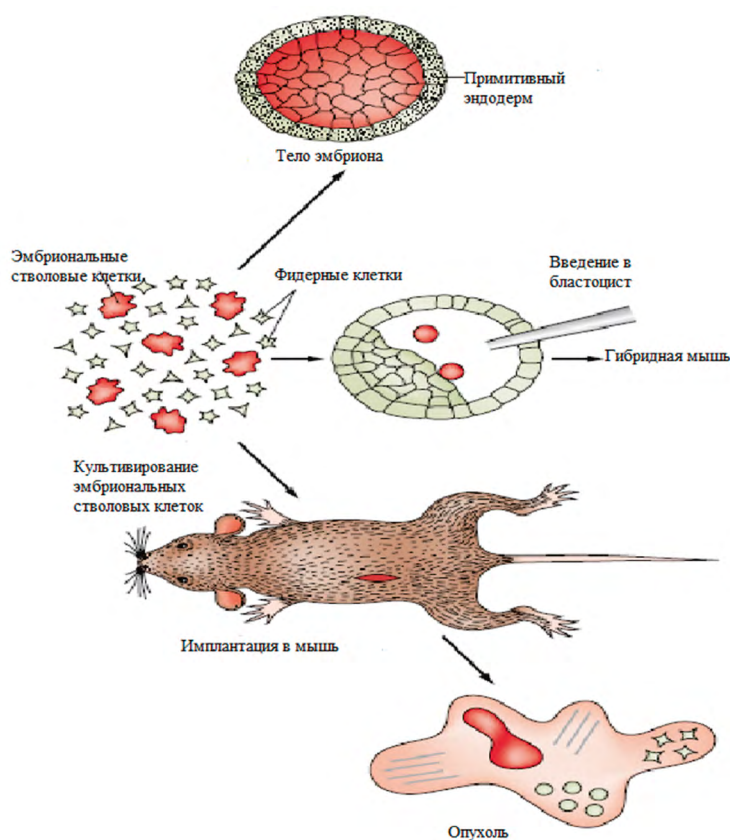


Рис. 1. Дифференциация ЭСК мыши. ЭСК формируют тело эмбриона в пробирке, в естественных условиях — тератому
Fig. 1. Differentiation behavior of mouse embryonic stem cells. They can form embryoid bodies in vitro, teratomas in vivo, and contribute to mouse embryos if introduced at an early stage

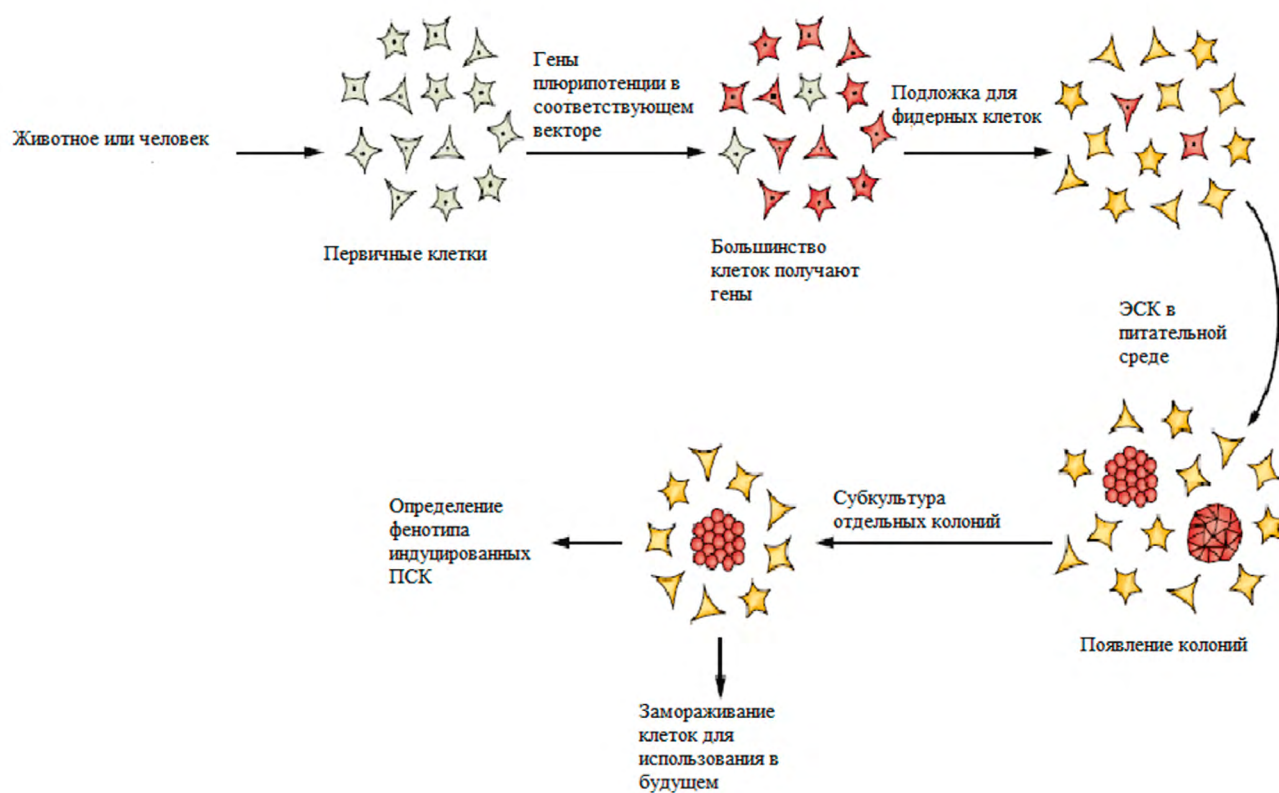


Рис. 2. Этапы получения ПСК
Fig. 2. Procedure for making induced pluripotent stem cells

присутствующие в ЭСК мыши, отсутствуют, а ген *Oct4* контролируется различными усиливающими агентами. Общий уровень метилирования генома высокий, и EpiSC самок имеют только одну активную хромосому. Такие клетки, полученные из ЭСК мышей, находятся в отчетливом плюрипотентном состоянии. Клетки, полученные из ВМК, являются «наивными», неинформированными, а клетки из эпибласта — примированными. Возможно преобразование ЭСК мыши в EpiSC, добавив в питательную среду активин/FGF. Обратная трансформация от EpiSC к ЭСК мыши возможна усилением экспрессии гена *Klf4*, одного из вспомогательных факторов плюрипотенции, связанных с транскрипцией [15–16].

В 2006 г. было обнаружено, что существует возможность перепрограммирования обычных соматических клеток путем введения группы генов плюрипотентности. Полученные клетки являются индуцированными ПСК. В настоящее время перепрограммирование плюрипотентности является активной областью исследований, в которой достигнут значительный технический прогресс. Так, используется оригинальный генный коктейль, состоящий из четырех генов: *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* и *cMyc*. *Oct4* и *Sox2* являются частью основной сети плюрипотенции транскрипционных факторов ЭСК, а *Klf4* — вспомогательным фактором транскрипции, также связанным с плюрипотенцией (рис. 2) [17].

cMYC — многофункциональный фактор, увеличивающий скорость деления клеток, которая способствует процессу перепрограммирования. Практически все программы использования различных комбинаций генов включают *Oct4*. Первоначально доставка осуществлялась с помощью ретровирусов, которые интегрировались в геном целевых клеток. Однако последние исследования показали, что интеграция не была существенной и что перепрограммирование может быть достигнуто с помощью неинтеграционных технологий. Важно то, что синтез генных продуктов идет на высоком уровне параллельно с делением клеток, например, через использование собственной репликации эписом или рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса Сендай (РНК-РНК репликация) или повторные трансфекции РНК с кодированием необходимых генов. Также еще используются методики, которые не позволяют достичь высокого уровня синтеза генных продуктов, но они остаются малоэффективными. Перепрограммируется обычно лишь несколько клеток из целой популяции. Они растут в среде для ЭСК мыши, где появляются как куполообразные рефрактильные колонии, которые могут быть изолированы, и в дальнейшем их количество может быть увеличено. Клетки, которые используются в экспериментах с мышами, как правило, фибробласты, полученные из эмбрионов, — мышинные эмбриональные фибробласты (MEFs). Пока этот процесс исследован недостаточно. Последние исследования показали, что перепрограммированные клетки не являются СК. Исследование механизмов формирования ИПСК

показало, что они во многом зависят от использования индуцибельных структурных генов, особенно доксициклиновой системы. В этой системе ген «интереса» помещен под контроль тетрациклинового элемента реакции (TRE), основанного на операторе Tet от *E. coli*. Клетки также поставляются с генами, экспрессированными активатором Tet (rtTA-версия) под контролем конститутивного промотора. Поступление доксициклина способствует активации транскрипции TRE. Первоначально это было использовано для регулирования экспрессии генов *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* и *cMyc* (OKSM) в переносчиках-лентивирусах, которые могут интегрироваться в ДНК клеток-мишеней. Если ИПСК активируются дозированно клетками с доксициклином, то после изъятия препарата ИПСК сохраняются и продолжают расти. Это свидетельствует о том, что постоянного переноса генов не требуется, так как ИПСК уже экспрессируют сеть генов плюрипотентности, включая *Oct4*, *Sox2* и Nanog от собственных эндогенных генов, образуя стабильную самоподдерживающую систему [18–20].

Однако постоянная экспрессия генов OKSM препятствует дифференциации ИПСК. Поэтому для достижения дифференциации необходимо блокировать их экспрессию. Установлено, что ИПСК могут происходить из большинства соматических клеток, а не только из редких СК, находящихся в исходном материале. Химерные мыши были получены из ИПСК, содержащих OKSM, под контролем доксициклина и введения этих клеток в мышинные бластоцисты. Полученные мыши используются в качестве источника предшественников В- или зрелых В-лимфоцитов, выделенных микрофлюидным одноклеточным транскрипционным анализом из костного мозга или селезенки и позволяющим идентифицировать новые профили поверхностных маркеров. Такие клетки помещаются по одной в лунки для дифференциации в присутствии факторов роста [21].

Добавление доксициклина индуцировало образование колоний ИПСК в этих клональных структурах. Установлено, что все колонии ИПСК имеют такую же характеристику ДНК генов антител, как и продуцирующие их В-лимфоциты (рис. 3). В случае использования зрелых В-лимфоцитов для получения ИПСК требовалась переекспрессия дополнительного гена — *C/EBP α* . Таким образом, в эксперименте было показано, что все предшественники В-лимфоцитов, обработанные доксициклином, в конечном итоге будут генерировать колонии ИПСК. Это еще раз доказывает, что даже клетка, дифференцированная с помощью переарранжировки ДНК, может быть преобразована в ИПСК и что каждая клетка, а не только отдельные субпопуляции, может образовывать ИПСК [22–23].

Биологические характеристики мышинных ИПСК близки к характеристикам ЭСК мыши. Они растут как рефракционные колонии в среде LIF/2i или в других средах для ЭСК мыши. Они самостоятельно экспрессируют плюрипотентные гены регуляторы сети. Изучение генов эндогенной плюрипотентности показывает, что ингибирующие

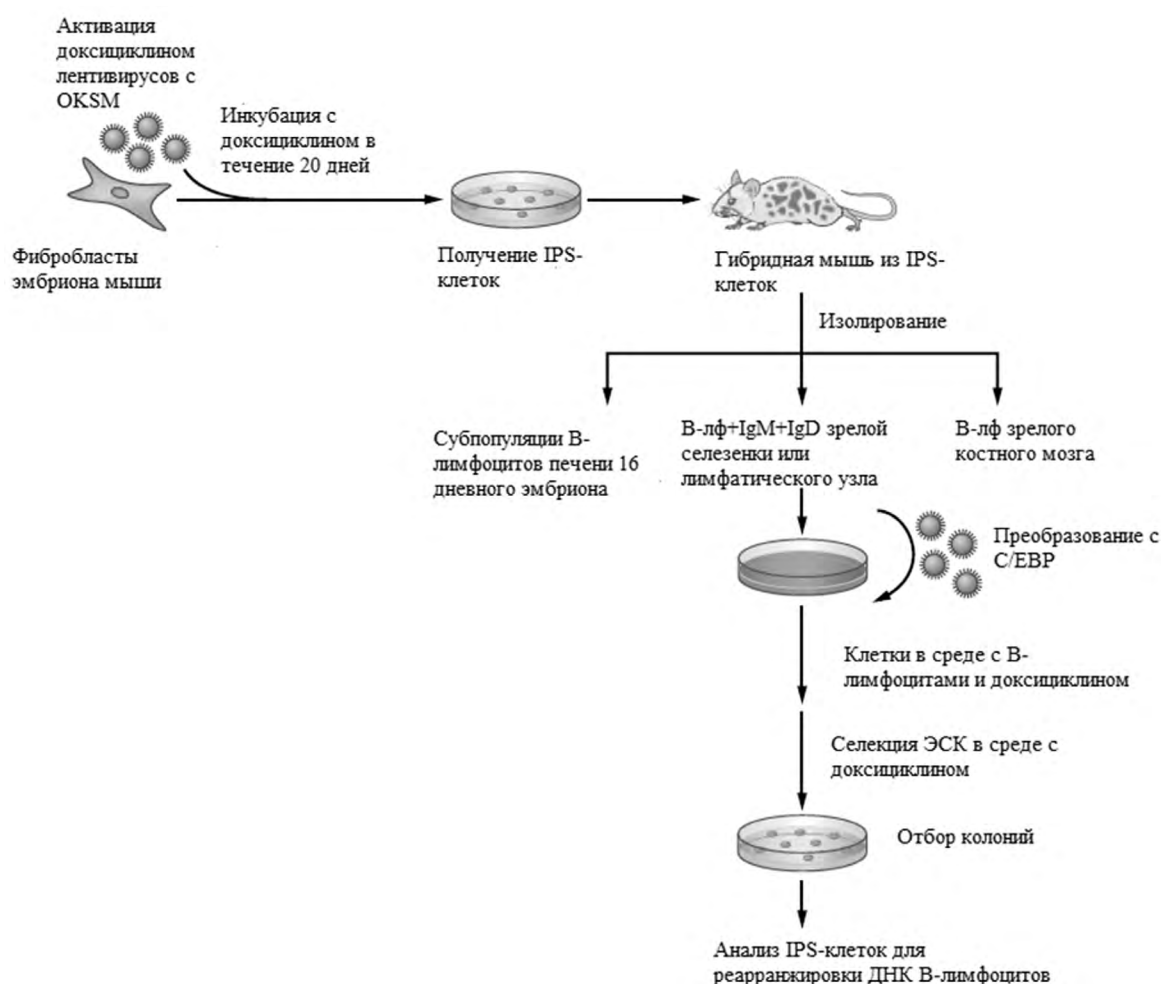


Рис. 3. Формирование ИПСК. Химерные мыши обрабатываются клетками, содержащими доксициклин и индуцибельные OKSM трансгены. В-лимфоциты культивируются и преобразуются в ИПСК

Fig. 3. Formation of iPSCs from fully differentiated precursors. Here chimeric mice are generated with some cells containing doxycycline-inducible OKSM transgenes. B-lymphocytes are cultured and transformed into iPSC

метилирование ДНК были удалены от их промоторов. Они также имеют и другие характерные маркеры — поверхностные полисахариды SSEA1 клеток и фермент — щелочную фосфатазу. В женских клетках активируются неактивные X-хромосомы [24].

Когда LIF элиминируется, клетки будут формировать ЭТ с типичными моделями дифференциации. Они также формируют тератомы при введении иммунологически совместимым взрослым животным и образуют все три эмбриональных зародышевых слоя. Лучшее качество мышиных ИПСК — генерирование химерных зародышевых линий при введении в предимплантационный эмбрион, а в некоторых случаях может быть достигнута тетраплоидная комплектация. Интересно, что в процессе активации ИПСК первой появляется щелочная фосфатаза, за ней SSEA1, и только после этого устанавливается эндогенная Nanog-регуляция и создается сеть генов автокаталитической плюрипотентности. Таким образом, мышиные ИПСК не идентичны ЭСК мыши [25].

Тщательное изучение всех экспрессированных профилей генома с помощью RNAseq показывает,

что они схожи, но не идентичны. Также часто выявляются остаточные эпигенетические особенности: метилирование ДНК, модификация гистонов, которые были у родительских клеток и не были полностью стерты. Это свидетельствует о том, что ИПСК могут более легко дифференцироваться в типы клеток происхождения, а не в другие типы. Исследования такого рода показали, что клетки могут находиться в различных плюрипотентных состояниях, отличающихся по стабильности, приближающей их к нормальному состоянию ЭСК. Так как такие различия могут существенно повлиять на процесс дифференцировки клеток, необходимо перед началом работы с линией ИПСК клеток тщательно изучить ее биологические особенности [26].

ЭСК человека впервые были получены 1998 г. с использованием тех же методик, что и для мышей. Плюрипотентные клетки человека были получены из их ВМК. Эти клетки растут на подложке как рефракционные колонии, экспрессируют основные гены плюрипотентности и щелочную фосфатазу. Как ПСК они могут дифференцироваться в ЭТ и при введении иммунодефицитным мышам

могут образовывать тератомы, содержащие производные всех трех зародышевых слоев (дефинитивную энтодерму, мезодерму и эктодерму) [27].

Несмотря на сходство ЭСК человека и ЭСК мыши, между ними существует ряд различий. ЭСК человека растут как плоские колонии. Для своего роста они требуют вместо LIF активин и FGF, а одиночные клетки не могут образовывать новые колонии. Они не экспрессируют стадийноспецифический эмбриональный антиген 1-го типа (SSEA-1 или CD15), хотя имеют набор антигенов, выявленных в клетках эмбриональной карциномы человека: SSEA-3 и SSEA-4, являющихся углеводными поверхностными клеточными структурами, и также TRA 1-60 и 1-81. Женские линии имеют одну инактивированную X-хромосому. Не установлена возможность ЭСК человека образовывать химерные эмбрионы при введении в бластоцисты человека, так как такой эксперимент является неэтичным. Однако эксперименты с ЭСК приматов показали, что в этом случае химеризм вряд ли возможен. Перечисленные характеристики более близки «первичным» ЭСК мыши, полученным из постимплантационных эпибластов, чем «наивным» ЭСК, полученным из преимплантационного эпибласта или ВКМ. Таким образом, ЭСК человека эквивалентны мышинным EpiSC. Также были описаны различные методики, включая переэкспрессию генов, использование лекарственных препаратов и ингибиторов, позволяющих преобразовывать ЭСК человека во что-то похожее на «наивное» состояние мыши [28, 29].

Исходя из вышеперечисленного, остается неясным, существует ли реальное, стабильное «наивное» состояние ЭСК человека. ЭСК человека детально изучались с целью использования их в трансплантологии, чтобы они были иммунологически совместимы с хозяином. ИПСК человека, как и другие клеточные культуры, накапливают соматические мутации. В отличие от «наивных» клеток, ИПСК человека несут около шести несинонимических точечных мутаций, а также могут нести вариации копий. Существование таких мутаций неудивительно, учитывая технологию получения линий ИПСК-человека *in vitro*. ПСК человека, так же как ЭСК, очень непросто культивировать в основном из-за низкой эффективности клонирования. Таким образом, наиболее эффективным способом получения субкультуры является ручной, путем послойной разрезки колоний на более мелкие части, которые перекрываются и могут увеличиваться. Становятся более доступными и питательные среды для культур клеток. Например, среды с ламинином 521 и E-кадгерин, свободные от продуктов животного происхождения, позволяют получить ЭСК человека из одной бластомеры. Помимо ЭСК человека и ИПСК третий способ получения плюрипотентных клеточных линий связан с SCNT. Соматическое ядро в среде яйцеклеток перепрограммируется и поддерживает развитие бластулы. На этом этапе ВКМ может быть использована в качестве источника клеток, как естественно оплодотворенная яйцеклетка. Таким

образом, были получены несколько линий ЭСК из бластоцист мышинных SCNT. Вероятно, что за несколько дней до созревания ИПСК возможно получение индивидуальных ЭСК человека, генетически таких же, как донорские соматические ядра. Сравнение SCNT ЭСК, полученных лабораторным путем, с ЭСК и ИПСК эмбриона показало, что ЭСК SCNT по общей модели экспрессии генов гораздо ближе к ЭСК эмбриона, чем к ИПСК. Однако в связи с практическими и этическими трудностями вероятнее всего клеточная терапия будет связана с использованием ИПСК трансплантатов [30–31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно выделить следующие типы ПСК: ЭСК мыши и человека, полученные из оплодотворенных или SCNT бластоцист и ИПСК. Они получены многими лабораториями, большинство их свойств изучены. Но это не касается ПСК, полученных от постнатальных животных, человека или из внеэмбриональных источников, таких как амниотическая жидкость или пуповинная кровь. Несмотря на то, что многие лаборатории работают над получением СК от этих объектов, к сожалению, их воспроизводимость низкая, а свойства полученных клеток и даже их существование по-прежнему являются объектом споров. Существование таких клеток кажется маловероятным, так как после стадии эпибласта идет деление тела на различные регионы и ПСК практически исчезают из эмбриона. Принятая современная иерархическая система развития не оставляет места ПСК после первой дифференцировки эпибласта. Кроме того, ПСК, введенные во взрослый организм, способствуют ИПСК-индукции генного коктейля у мышей-трансгенов, приводящего к развитию тератом, которые в естественных (природных) условиях встречаются очень редко. Однако большое количество сообщений о клетках с широкими потенциальными возможностями свидетельствует об их возможном выделении. Одним из возможных объяснений может быть то, что существуют различные варианты ПСК, оставшихся от эпибласта, находящихся далеко от индуцирующих сигналов и не принимающих участия в нормальной дифференцировке эпибласта. Такие клетки могут находиться в любом месте, но только те, которые не подвергаются воздействию индуцирующих факторов (Wnts, FGFs, Nodals, BMPs и др.), могут сохранить плюрипотентность до рождения. Одним из таких участков и может быть амниотическая жидкость [32–34].

Такое объяснение совместимо с выводами о том, что ПСК трудно изолировать, что они гораздо чаще встречаются у перинатальных или молодых животных, чем у взрослых. Этим объясняются различия в результатах, полученных в разных лабораториях. Другим важным объяснением является роль культуральной среды. Установлено, что одни и те же клетки имеют более широкий спектр биологических эффектов *in vitro*, чем *in vivo*. Поэтому культуральные условия могут быть скорректированы

в широком диапазоне. Например, мезенхимальные СК костного мозга, вероятно, функционируют в качестве источника обновления кости *in vivo*. Но *in vitro*, при изменении культуральных условий, они могут быть источниками жировой ткани или гладкой мышцы. Вполне вероятно, что культуральные условия *in vitro* могут, по крайней мере, расширить диапазон дифференциации поведения некоторых популяций клеток [35].

Еще одним препятствием выделения ПСК *in vitro* является способ их отбора в искусственной питательной среде, где они претерпевают соматические мутации и спонтанные эпигенетические изменения. Новые варианты могут быть легко изолированы, если имеется достаточно большое количество клеток для отбора в течение длительного периода времени. Так, например, при потере эпибластом гена плюрипотентности *Oct4* он не экспрессируется ни в одном участке эмбриона мыши, кроме зародышевых клеток. Однако если клетки костного мозга поместить в среду для ЭСК и инкубировать их в течение нескольких недель, то в конечном итоге можно отобрать некоторые клоны *Oct4*-положительных клеток. Вероятно, что здесь существует сочетание нескольких механизмов: случайные оставшиеся единичные клетки эпибласта, биологические эффекты культуральной среды *in vitro* и накопление соматических мутаций. Это сложный вопрос вряд ли будет решен до тех пор, пока научные исследования не будут абсолютно надежными и воспроизводимыми. Так, были получены достоверные данные в отношении ЭСК и ИПСК, но таких данных нет в отношении ПСК, полученных из пери- или постнатальных источников [36].

До настоящего времени основное использование ПСК было связано с получением генетически модифицированных мышей по нокаутам конкретных генов. Это имеет большое значение в биологических механизмах развития для понимания роли конкретных генов. В перспективе это также может иметь значение в создании моделей мышей для лечения заболеваний человека, основанных на новых

знаниях иммунопатогенеза заболеваний. Также рассматриваются вопросы получения клеток для тестирования на наркотики и самый важный вопрос — создание клеток и тканей для использования в трансплантологии. Захватывающая новая возможность заключается в том, что с помощью межвидовой бластоцистной комплементации возможно создание целых органов для трансплантации. В этом случае готовится система «эмбрион — хозяин», в которой отсутствует ген, необходимый для формирования конкретного органа. Например, отсутствие *Pdx1* предотвращает или, по крайней мере, сильно компрометирует образование поджелудочной железы, а отсутствие *Nkx2.5* необходимо для формирования сердца. В настоящее время можно с хорошей эффективностью аблатировать гены с помощью технологии CRISPR-Cas9 непосредственно на зиготах, причем не только у мышей. ПСК, содержащие необходимый ген, вводятся в бластоцисту, а уже химерный эмбрион трансплантируется в женский репродуктивный тракт, где развивается до срока [37].

Долгосрочная перспектива заключается в том, чтобы получить органы человека в организме животного-хозяина, имплантировав в эмбрион животного нормальные ПСК человека с соответствующим абляционным геном. Осуществлены успешные эксперименты по генерации органов крыс у мышей и наоборот, но до сих пор в силу разных причин интеграция ПСК человека крупным животным остается на низком уровне. Однако даже если органы человека в будущем могут быть получены, остается нерешенной очень серьезная проблема, связанная с кровеносными сосудами, полученными от хозяина. Кровеносные сосуды обладают высоким иммуногенным эффектом и могут быть причиной отторжения ксенотрансплантата при трансплантации. Бесспорно, что преодоление этих технических проблем займет длительный временной промежуток, однако это интереснейший пример изучения комбинированного потенциала биологических и физиологических особенностей СК и механизмов их развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Рудой А.С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии. Москва: Гэотар-Медиа, 2015. 351 с.
2. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Сбойчаков В.Б. Медицинская иммунология с вопросами иммунной недостаточности и основами клинической иммунологии. Санкт-Петербург: ВМА, 2019. 327 с.
3. Ярилин А.А. Иммунология. Москва: Гэотар-Медиа, 2010. 957 с.
4. Ison K., De Nardin E. Contemporary clinical immunology and serology. New Jersey: Upper Saddle River, 2013. 439 p.
5. Duggal G., Warrior S., Ghimire S., et al. Alternative Routes to Induce Naïve Pluripotency in Human Embryonic Stem Cells // Stem Cells. 2015. Vol. 33, No. 9. P. 2686–2698. DOI: 10.1002/stem.2071
6. González F., Huangfu D. Mechanisms underlying the formation of induced pluripotent stem cells // Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2016. Vol. 5, No. 1. P. 39–65. DOI: 10.1002/wdev.206
7. Nichols J., Smith A. The origin and identity of embryonic stem cells // Development. 2011. Vol. 138, No. 1. P. 3–8. DOI: 10.1242/dev.050831
8. De Los Angeles A., Ferrari F., Xi R., et al. Hallmarks of pluripotency // Nature. 2015. Vol. 525, No. 7570. P. 469–478. DOI: 10.1038/nature15515
9. Dunn S.J., Martello G., Yordanov B., et al. Defining an essential transcription factor program for naïve pluripotency // Science. 2014. Vol. 344, No. 6188. P. 1156–1160. DOI: 10.1126/science.1248882

10. Augui S., Nora E.P., Heard E. Regulation of X-chromosome inactivation by the X-inactivation centre // *Nat Rev Genet.* 2011. Vol. 12, No. 6. P. 429–442. DOI:10.1038/nrg2987
11. Rossant J., Tam P.P.L. New Insights into Early Human Development: Lessons for Stem Cell Derivation and Differentiation // *Cell Stem Cell.* 2017. Vol. 20, No. 1. P. 18–28. DOI: 10.1016/j.stem.2016.12.004
12. Abad M., Mosteiro L., Pantoja C., et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features // *Nature.* 2013. Vol. 502. P. 340–345. DOI: 10.1038/nature12586
13. Bulic-Jakus F., Katusic Bojanac A., Juric-Lekic G., et al. Teratoma: from spontaneous tumors to the pluripotency/malignancy assay // *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2016. Vol. 5, No. 2. P. 186–209. DOI: 10.1002/wdev.219
14. Silva M., Daheron L., Hurley H., et al. Generating iPSCs: translating cell reprogramming science into scalable and robust biomanufacturing strategies // *Cell Stem Cell.* 2015. Vol. 16, No. 1. P. 13–17. DOI: 10.1016/j.stem.2014.12.013
15. Sohni A., Verfaillie C.M. Multipotent adult progenitor cells // *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011. Vol. 24, No. 1. P. 3–11. DOI: 10.1016/j.beha.2011.01.006
16. Stadtfeld M., Hochedlinger K. Induced pluripotency: history, mechanisms, and applications // *Genes Dev.* 2010. Vol. 24, No. 20. P. 2239–2263. DOI: 10.1101/gad.1963910
17. Tamm C., Pijuan Galitó S., Annerén C. A comparative study of protocols for mouse embryonic stem cell culturing // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 12. ID e81156. DOI: 10.1371/journal.pone.0081156
18. Ma H., Morey R., O'Neil R.C., et al. Abnormalities in human pluripotent cells due to reprogramming mechanisms // *Nature.* 2014. Vol. 511, No. 7508. P. 177–183. DOI: 10.1038/nature13551
19. Tachibana M., Amato P., Sparman M., et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer // *Cell.* 2013. Vol. 153, No. 6. P. 1228–1238. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.006
20. McDonald J.I., Celik H., Rois L.E., et al. Reprogrammable CRISPR/Cas9-based system for inducing site-specific DNA methylation // *Biol Open.* 2016. Vol. 5, No. 6. P. 866–874. DOI: 10.1242/bio.019067
21. Abbas A.K., Lichtman A.N., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9-th edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2018. 565 p.
22. Sternberg S.H., Redding S., Jinek M., et al. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9 // *Nature.* 2014. Vol. 507, No. 7490. P. 62–67. DOI: 10.1038/nature13011
23. Thakore P.I., D'Ippolito A.M., Song L., et al. Highly specific epigenome editing by CRISPR-Cas9 repressors for silencing of distal regulatory elements // *Nat Methods.* 2015. Vol. 12, No. 12. P. 1143–1149. DOI: 10.1038/nmeth.3630
24. Gjorevski N., Ranga A., Lutolf M.P. Bioengineering approaches to guide stem cell-based organogenesis // *Development.* 2014. Vol. 141, No. 9. P. 1794–1804. DOI: 10.1242/dev.101048
25. Kang H.-W., Lee S.J., Ko I.K., et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity // *Nat Biotechnol.* 2016. Vol. 34, No. 3. P. 312–319. DOI: 10.1038/nbt.3413
26. Yamaguchi T., Sato H., Kato-Itoh M., et al. Interspecies organogenesis generates autologous functional islets // *Nature.* 2017. Vol. 542, No. 7640. P. 191–196. DOI: 10.1038/nature21070
27. Richardson B.E., Lehmann R. Mechanisms guiding primordial germ cell migration: strategies from different organisms // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010. Vol. 11, No. 1. P. 37–49. DOI: 10.1038/nrm2815
28. Hilton I.B., D'Ippolito A.M., Vockley C.M., et al. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers // *Nat Biotechnol.* 2015. Vol. 33, No. 5. P. 510–517. DOI: 10.1038/nbt.3199
29. Geraghty R.J., Capes-Davis A., Davis J.M., et al. Cancer Research UK. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research // *Br J Cancer.* 2014. Vol. 111, No. 6. P. 1021–1046. DOI: 10.1038/bjc.2014.166
30. Liu N., Zang R., Yang S.T., Li Y. Stem cell engineering in bioreactors for large-scale bioprocessing // *Eng Life Sci.* 2014. Vol. 14. P. 4–15. DOI: 10.1002/elsc.201300013
31. Sasaki K., Nakamura T., Okamoto I., et al. The Germ Cell Fate of Cynomolgus Monkeys Is Specified in the Nascent Amnion // *Dev Cell.* 2016. Vol. 39, No. 2. P. 169–185. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.09.007
32. Slack J.M.W. The science of stem cells. John Wiley and Sons Inc., 2018. 248 p. DOI: 10.1002/9781119235293
33. Sasai Y. Next-generation regenerative medicine: organogenesis from stem cells in 3D culture // *Cell Stem Cell.* 2013. Vol. 12, No. 5. P. 520–530. DOI: 10.1016/j.stem.2013.04.009
34. Wu Y., Chen L., Scott P.G., Tredget E.E. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis // *Stem Cells.* 2007. Vol. 25, No. 10. P. 2648–2659. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0226
35. Gilbert L.A., Larson M.H., Morsut L., et al. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes // *Cell.* 2013. Vol. 154, No. 2. P. 442–451. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.044
36. Zetsche B., Gootenberg J.S., Abudayyeh O.O., et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system // *Cell.* 2015. Vol. 163, No. 3. P. 759–771. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.038
37. Zia S., Mozafari M., Natasha G., et al. Hearts beating through decellularized scaffolds: whole-organ engineering for cardiac regeneration and transplantation // *Crit Rev Biotechnol.* 2016. Vol. 36, No. 4. P. 705–715. DOI: 10.3109/07388551.2015.1007495

REFERENCES

1. Moskalev AV, Sboichakov VB, Rudoi AS. *Obshchaya immunologiya s osnovami klinicheskoi immunologii.* Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 351 p. (In Russ.).
2. Moskalev AV, Gumilevskii BYu, Sboichakov VB. *Meditinskaya immunologiya s voprosami immunnnoi nedostatochnosti i osnovami klinicheskoi immunologii.* Saint Petersburg: VMA, 2019. 327 p. (In Russ.).

3. Yarin AA. *Immunologiya*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 957 p. (In Russ.).
4. Ison K, De Nardin E. *Contemporary clinical immunology and serology*. New Jersey: Upper Saddle River, 2013. 439 p.
5. Duggal G, Warriar S, Ghimire S, et al. Alternative Routes to Induce Naïve Pluripotency in Human Embryonic Stem Cells. *Stem Cells*. 2015;33(9):2686–2698. DOI: 10.1002/stem.2071
6. González F, Huangfu D. Mechanisms underlying the formation of induced pluripotent stem cells. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2016;5(1):39–65. DOI: 10.1002/wdev.206
7. Nichols J, Smith A. The origin and identity of embryonic stem cells. *Development*. 2011;138(1):3–8. DOI: 10.1242/dev.050831
8. De Los Angeles A, Ferrari F, Xi R, et al. Hallmarks of pluripotency. *Nature*. 2015;525(7570):469–478. DOI: 10.1038/nature15515
9. Dunn SJ, Martello G, Yordanov B, et al. Defining an essential transcription factor program for naïve pluripotency. *Science*. 2014;344(6188):1156–1160. DOI: 10.1126/science.1248882
10. Augui S, Nora EP, Heard E. Regulation of X-chromosome inactivation by the X-inactivation centre. *Nat Rev Genet*. 2011;12(6):429–442. DOI: 10.1038/nrg2987
11. Rossant J, Tam PPL. New Insights into Early Human Development: Lessons for Stem Cell Derivation and Differentiation. *Cell Stem Cell*. 2017;20(1):18–28. DOI: 10.1016/j.stem.2016.12.004
12. Abad M, Mosteiro L, Pantoja C, et al. Reprogramming *in vivo* produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature*. 2013;502:340–345. DOI: 10.1038/nature12586
13. Bulic-Jakus F, Katusic Bojanac A, Juric-Lekic G, et al. Teratoma: from spontaneous tumors to the pluripotency/malignancy assay. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2016;5(2):186–209. DOI: 10.1002/wdev.219
14. Silva M, Daheron L, Hurley H, et al. Generating iPSCs: translating cell reprogramming science into scalable and robust biomanufacturing strategies. *Cell Stem Cell*. 2015;16(1):13–17. DOI: 10.1016/j.stem.2014.12.013
15. Sohni A, Verfaillie CM. Multipotent adult progenitor cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011;24(1):3–11. DOI: 10.1016/j.beha.2011.01.006
16. Stadtfeld M, Hochedlinger K. Induced pluripotency: history, mechanisms, and applications. *Genes Dev*. 2010;24(20):2239–2263. DOI: 10.1101/gad.1963910
17. Tamm C, Pijuan Galitó S, Annerén C. A comparative study of protocols for mouse embryonic stem cell culturing. *PLoS One*. 2013;8(12):e81156. DOI: 10.1371/journal.pone.0081156
18. Ma H, Morey R, O'Neil RC, et al. Abnormalities in human pluripotent cells due to reprogramming mechanisms. *Nature*. 2014;511(7508):177–183. DOI: 10.1038/nature13551
19. Tachibana M, Amato P, Sparman M, et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell*. 2013;153(6):1228–1238. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.006
20. McDonald JI, Celik H, Rois LE, et al. Reprogrammable CRISPR/Cas9-based system for inducing site-specific DNA methylation. *Biol Open*. 2016;5(6):866–874. DOI: 10.1242/bio.019067
21. Abbas AK, Lichtman AN, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology. 9-th edition*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2018. 565 p.
22. Sternberg SH, Redding S, Jinek M, et al. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. *Nature*. 2014;507(7490):62–67. DOI: 10.1038/nature13011
23. Thakore PI, D'Ippolito AM, Song L, et al. Highly specific epigenome editing by CRISPR-Cas9 repressors for silencing of distal regulatory elements. *Nat Methods*. 2015;12(12):1143–1149. DOI: 10.1038/nmeth.3630
24. Gjorevski N, Ranga A, Lutolf MP. Bioengineering approaches to guide stem cell-based organogenesis. *Development*. 2014;141(9):1794–1804. DOI: 10.1242/dev.101048
25. Kang H-W, Lee SJ, Ko IK, et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol*. 2016;34(3):312–319. DOI: 10.1038/nbt.3413
26. Yamaguchi T, Sato H, Kato-Itoh M, et al. Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature*. 2017;542(7640):191–196. DOI: 10.1038/nature21070
27. Richardson BE, Lehmann R. Mechanisms guiding primordial germ cell migration: strategies from different organisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(1):37–49. DOI: 10.1038/nrm2815
28. Hilton IB, D'Ippolito AM, Vockley CM, et al. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers. *Nat Biotechnol*. 2015;33(5):510–517. DOI: 10.1038/nbt.3199
29. Geraghty RJ, Capes-Davis A, Davis JM, et al. Cancer Research UK. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1021–1046. DOI: 10.1038/bjc.2014.166
30. Liu N, Zang R, Yang ST, Li Y. Stem cell engineering in bioreactors for large-scale bioprocessing. *Eng Life Sci*. 2014;14:4–15. DOI: 10.1002/elsc.201300013
31. Sasaki K, Nakamura T, Okamoto I, et al. The Germ Cell Fate of Cynomolgus Monkeys Is Specified in the Nascent Amnion. *Dev Cell*. 2016;39(2):169–185. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.09.007
32. Slack JMW. *The science of stem cells*. John Wiley and Sons Inc., 2018. 248 p. DOI: 10.1002/9781119235293
33. Sasai Y. Next-generation regenerative medicine: organogenesis from stem cells in 3D culture. *Cell Stem Cell*. 2013;12(5):520–530. DOI: 10.1016/j.stem.2013.04.009
34. Wu Y, Chen L, Scott PG, Tredget EE. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. *Stem Cells*. 2007;25(10):2648–2659. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0226
35. Gilbert LA, Larson MH, Morsut L, et al. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes. *Cell*. 2013;154(2):442–451. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.044
36. Zetsche B, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system. *Cell*. 2015;163(3):759–771. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.038
37. Zia S, Mozafari M, Natasha G, et al. Hearts beating through decellularized scaffolds: whole-organ engineering for cardiac regeneration and transplantation. *Crit Rev Biotechnol*. 2016;36(4):705–715. DOI: 10.3109/07388551.2015.1007495

ОБ АВТОРАХ

***Александр Витальевич Москалев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

Борис Юрьевич Гумилевский, доктор медицинских наук, профессор; SCOPUS: 6602391269; Researcher ID WoS: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; SCOPUS: 6603136317

AUTHORS INFO

***Alexander V. Moskalev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

Boris Yu. Gumilevsky, doctor of medical sciences, professor; SCOPUS: 6602391269; Researcher ID WoS: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Vasiliy N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; SCOPUS: 6603136317

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 575:578.23

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109132>

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 И ПОСЛЕДУЮЩЕГО РЕИНФИЦИРОВАНИЯ

О.В. Круско¹, Е.А. Новикова², П.К. Потапов¹, А.Г. Петрова²

¹ Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Россия

² Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Резюме. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), вспыхнула в конце 2019 г. в г. Ухань (Китай). Быстро распространяясь по всему миру, болезнь обрела масштабы глобальной пандемии и унесла более 6 млн жизней. Вопросы, связанные с механизмами осложненного течения COVID-19, продолжают оставаться предметом активного изучения. При этом известно, что заболеваемость и смертность резко возрастают с увеличением возраста и сопутствующих заболеваний, включая ожирение, диабет, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, и, хотя большинство инфицированных выздоравливают, даже молодые и в остальном здоровые пациенты могут заразиться коронавирусом. В связи с этим актуальной задачей является поиск специфических генетических факторов, которые могут объяснить предрасположенность людей к заражению и развитию тяжелой формы COVID-19. Генетические детерминанты человека могут обеспечить научные основы для прогнозирования заболевания и разработки персонализированной терапии для борьбы с эпидемией. Кроме того, все чаще регистрируются случаи повторного заражения людей вирусом SARS-CoV-2, которое возникает в среднем через 1–6 месяцев после первичного инфицирования и зависит от структуры генома вируса. Проведенные исследования по секвенированию вирусных геномов показали, что некоторые из пациентов были повторно инфицированы одним и тем же штаммом коронавируса, в то время как другие — разными, что, в свою очередь, вызывает у исследователей опасения по поводу эффективности иммунитета после заражения и надежности вакцин. В целом генетические особенности человека и вируса определяют тенденцию к реинфицированию. Пока определить истинную распространенность повторного заражения COVID-19 затруднительно, что объясняется низкой выявляемостью бессимптомной повторной инфекции и тем, что многие пациенты с легким течением болезни не были протестированы на ранней стадии пандемии. Поэтому истинная распространенность повторного заражения COVID-19 не отражает текущую действительность, и случаев повторного заражения намного больше, чем описано в литературе. В связи с этим истинный вклад генетических особенностей вируса в реинфицирование COVID-19 можно будет определить только после проведения популяционных исследований, а при разработке программ COVID-19-иммунизации необходимо учитывать распространенность повторного инфицирования в популяции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; тяжелый острый респираторный синдром; генетические предикторы; полиморфизм; иммунный ответ; реинфицирование; секвенирование вирусных геномов; эффективность иммунитета.

Как цитировать:

Круско О.В., Новикова Е.А., Потапов П.К., Петрова А.Г. Генетическая обусловленность тяжести течения COVID-19 и последующего реинфицирования // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 593–604. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109132>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109132>

GENETIC PATTERN OF THE COVID-19 COURSE AND REINFECTION

O.V. Krusko¹, E.A. Novikova², P.K. Potapov¹, A.G. Petrova²

¹ Military Innovative Technopolis «ERA», Anapa, Russia

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT. A new coronavirus infection (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) broke out at the end of 2019 in Wuhan (China). The disease has become a global pandemic and claimed more than 6 million lives after spreading rapidly around the world. Issues related to the complicated course of COVID-19 mechanisms continue to be the subject of active study. It is known that morbidity and mortality increase dramatically with increasing age and concomitant diseases, including obesity, diabetes, cancer, and cardiovascular diseases. Although most infected people recover, even young and otherwise healthy patients can get sick with this disease. In this regard, an urgent task is to search for specific genetic factors that can explain the predisposition of people to infection and the development of a severe COVID-19 form. Human genetic determinants can provide the scientific basis for disease prediction and the development of personalized therapies to counteract the epidemic. In addition, cases of repeated infection with SARS-CoV-2 are increasingly being registered, which occurs 1–6 months after initial infection on average and depends on the virus genome structure. Studies conducted on sequencing viral genomes have shown that some patients were re-infected with the same strain of coronavirus, while others were different. This, in turn, causes researchers concerns about the effectiveness of immunity after infection and vaccine reliability. The genetic characteristics of a person and a virus commonly determine the tendency for reinfection. It is difficult to determine the true COVID-19 reinfection prevalence, which is explained by the low detectability of asymptomatic reinfection and the fact that many patients with a mild course of the disease were not tested at an early stage of the pandemic. Therefore, the true prevalence of reinfection with COVID-19 does not reflect the current reality. There are many more cases of reinfection than are described in the literature. In this regard, the true contribution of a virus' genetic features to reinfection of COVID-19 can be determined only after population studies, and when developing immunization programs against a COVID-19, it is necessary to take into account the prevalence of reinfection in the population.

Keywords: new coronavirus infection; severe acute respiratory syndrome; genetic predictors; polymorphism; immune response; reinfection; sequencing of viral genomes; effectiveness of immunity.

Krusko OV, Novikova EA, Potapov PK, Petrova AG. Genetic pattern of the COVID-19 course and reinfection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):593–604. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109132>

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция 2019 г. (coronavirus disease 2019 — COVID-19), вызванная коронавирусом 2 острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome related coronavirus 2 — SARS-CoV-2), стала глобальной пандемией, которая два года спустя по-прежнему оказывает влияние на общественное здравоохранение и привлекает внимание исследователей. К началу 2022 г. в мире зарегистрировано более 400 млн случаев COVID-19, при этом умерло более 6 млн человек [1]. В России заражено 18 379 583 человек, из них 380 076 смертей¹.

Одной из особенностей течения инфекции SARS-CoV-2 является разнообразие последствий, которые варьируют от бессимптомных до опасных для жизни (острая респираторная вирусная инфекция, пневмония без дыхательной недостаточности и с острой дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис). Кроме того, у некоторых людей проявляется резистентность к данному заболеванию, несмотря на инфицирование вирусом. Исследователями всего мира предпринимаются попытки объяснить причины предрасположенности людей к заражению и развитию тяжелой формы COVID-19. В литературе описаны факторы, потенциально влияющие на риск заражения SARS-CoV-2, а также на тяжесть течения болезни и развитие осложнений. К ним относятся возраст, пол, группа крови, курение, сопутствующие заболевания, ожирение, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина [2, 3]. В дополнение к этим факторам риска можно отнести генетические особенности человека, влияющие на восприимчивость индивида к инфекции, тяжесть и прогрессирование заболевания, а также генетические особенности самого вируса, влияющие как на тяжесть течения инфекции, так и на риск последующего реинфицирования [4].

Цель исследования — поиск и обобщение имеющейся информации о генетических факторах риска развития осложненного и тяжелого течения COVID-19 и последующего реинфицирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы в базах данных PubMed, ClinicalKey, MedLine, Google Scholar, eLibrary, Scopus. Поиск проводился по ключевым терминам на русском и английском языках: генетические предикторы COVID-19, полиморфизмы генов SARS-CoV-2, тяжелое течение COVID-19, реинфицирование SARS-CoV-2.

¹ Коронавирус-монитор — интерактивная карта распространения и статистика COVID-19 по данным Роспотребнадзора РФ. [Дата обращения: 11.07.2022]. Доступ по ссылке: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Генетические полиморфизмы человека, влияющие на тяжесть течения COVID-19. Полногеномные исследования ассоциаций (Genome Wide Association Study — GWAS) направлены на обнаружение ассоциаций генетических полиморфизмов человека с заболеваниями. При COVID-19 полногеномный поиск ассоциаций позволяет установить потенциальные генетические маркеры, вовлеченные в манифестацию данного заболевания.

В одном из первых исследований GWAS (2020), проведенных на популяции жителей Италии и Испании ($n = 1980$), было проанализировано свыше 8 млн однонуклеотидных генетических полиморфизмов и выявлена ассоциация тяжелого течения заболевания, проявляющегося дыхательной недостаточностью, с генами, расположенными в 3-м и 9-м хромосомах соответственно: локусе 3p21.31 (*rs11385942*) и 9q34.2 (*rs657152*) [5]. Интересно, что в работе российских коллег Е.А. Orlova et al. [6] не было выявлено взаимосвязи *rs657152* с тяжестью течения COVID-19 у русских, что не подтвердило данные полногеномного исследования D. Ellinghaus et al. и, возможно, связано с разными изучаемыми популяциями. Помимо этого, Ellinghaus D. et al. определяют хромосомный локус 3p21.31 как локус генетической восприимчивости у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью и выделяют следующие наиболее значимые гены:

- 1) *SLC6A20* — 6 семейство носителей растворенного вещества 6, член 20. Предположительно способствует взаимодействию SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2;
- 2) *LZTFL1* — фактор транскрипции лейциновой заставки-молнии. Экспрессируется на высоком уровне в легких и кодирует белок, регулирующий цилиарную функцию;
- 3) *CCR9* — CC хемокиновый рецептор 9 типа;
- 4) *FYCO1* — адаптер аутофагии домена FYVE и спирали 1;
- 5) *XCR1* — хемокиновый рецептор лиганды XCL1 [5].

Другое исследование GWAS, проведенное в Великобритании в 2021 г., показало взаимосвязь тяжелой степени COVID-19 с локусами 12q24.13 (*rs10735079*), 19p13.2 (*rs74956615*), 19p13.3 (*rs2109069*) и 21q22.1 (*rs2236757*), которые соответствовали кластеру генов антивирусных ферментов рестрикции (OAS1, OAS2 и OAS3), тирозинкиназе 2 (TYK2), дипептидилпептидазе 9 (DPP9) и гену рецептора интерферона (IFNAR2) соответственно [7].

В исследовании GWAS, проведенном в 2022 г., известном также как Инициатива по изучению генетики хозяина при COVID-19 (COVID-19 Host Genetics Initiative — HGI), показано несколько значимых локусов, взаимосвязанных с инфицированием вирусом SARS-CoV-2 либо тяжелыми проявлениями COVID-19:

- 1) *IFNAR2* (21-я хромосома);
- 2) *ABO* (9-я хромосома);

- 3) *LZTFL1* (3-я хромосома);
- 4) *OAS1* (12-я хромосома);
- 5) *RPL24*, кодирующий рибосомный белок L24 (3-я хромосома);
- 6) *DNAH5*, кодирующий тяжелую цепь 5-й аксонемы динеина (5-я хромосома) и *PLEKHA4*, кодирующий домен гомологии плекстрина, содержащий A4 (19-я хромосома);
- 7) *THBS3*, кодирующий белок тромбоспондин-3 (1-я хромосома);
- 8) *SCN1A*, кодирующий альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала (2-я хромосома);
- 9) *FOX P4*, кодирующий белки FOX — транскрипционные факторы, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в рост, пролиферацию, дифференцировку и продолжительность жизни клеток (6-я хромосома);
- 10) *TMEM65*, кодирующий трансмембранный белок 65 (8-я хромосома);
- 11) *KANSL1*, кодирующий ядерный белок и играющий роль в модификации хроматина (17-я хромосома) и *DPP9* вместе с *RAVER1*, коактиватором рецептора MDA5, индуцирующего экспрессию генов противовирусного ответа (19-я хромосома) [8–10].

На тяжесть течения COVID-19 наиболее часто влияет носительство полиморфных локусов генов систем, участвующих в иммунном ответе против SARS-CoV-2, таких как система главного комплекса гистосовместимости, ферменты ренин-ангиотензиновой системы, и самих компонентов иммунной системы, а также трансмембранной протеазы серина-2.

Генетические полиморфизмы, влияющие на систему главного комплекса гистосовместимости. Главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex — MHC) представляет собой локус на участке хромосомы 6p21, включающий гены человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigen — HLA), которые кодируют группу белков, ответственных за представление антигенов Т-клеткам. Система HLA содержит около 27 000 аллелей в регионах I, II и III классов и является чрезвычайно полиморфной областью. Генетические вариации в локусах *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DR*, *HLA-DP* и *HLA-DQ* могут менять течение вирусной инфекции путем дифференциального опосредования противовирусного иммунитета [11]. Проведенные исследования показывают, что существуют специфические аллели высокого риска заболеваемости COVID-19 и напротив, протективные аллели HLA, защищающие от инфицирования. С тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 коррелируют аллели *HLA-B*27:07*, *HLA-DRB1*15:01* и *HLA-DQB1*06:02* [12]. Устойчивость к заражению ассоциирована с наличием таких аллелей гена HLA как *HLA-DR03:01*, *HLA-Cw*15:02*, *HLA-A*02:01*, *HLA-A*02:02*, *HLA-A*02:03*, *HLA-A*02:05*, *HLA-A*02:06*, *HLA-A*02:09*, *HLA-A*02:11*, *HLA-A*02:12*, *HLA-A*02:22*, *HLA-A*02:24*, *HLA-A*02:35* и *HLA-A*02:40*, а также *HLA-A*24:02*, *HLA-B*15:03*,

*HLA-B*52:01*, *HLA-C*12:02* и *HLA-C*12:03* *HLA-A*11:01*, *HLA-B*40:01* и *HLA-A*23:01*. Помимо SARS-CoV-2 у тех, кто переболел респираторным синдромом, вызванным другими представителями семейства коронавирусов, часто встречается аллель *HLA-B*15:03*, который принимает участие в перекрестном иммунитете с участием Т-клеток [13–15]. С высоким риском развития смертельного исхода связаны аллели *HLA-A*01:01*, *HLA-A*02:01*, *HLA-A*03:01* и *HLA-A*07:02*, *HLA-A*25*, *HLA-B*08*, *HLA-B*15:01*, *HLA-B*15:27*, *HLA-B*27:07*, *HLA-B*44*, *HLA-B*51*, *HLA-C*01*, *HLA-C*03*, *HLA-C*04:01*, *HLA-DRB1*15:01*, *HLA-DQA1_509*, *HLA-DQB1*04* и *HLA-DQB1*06:02* [3, 16–18].

Генетические полиморфизмы, влияющие на ферменты ренин-ангиотензиновой системы. Исследователями предполагается роль ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin-converting enzyme — ACE) 1 и 2 и их вариантов генов в регулировании восприимчивости и тяжести инфекции SARS-CoV-2. ACE1 и ACE2 являются эндогенными белками, участвующими в ренин-ангиотензиновой системе (РАС), которая регулирует гомеостаз артериального давления и водно-электролитный баланс. В эндотелии сосудов легких ACE1 преобразует ангиотензин I в ангиотензин II, отвечающий за сужение сосудов. ACE2 преобразует ангиотензин II в ангиотензин, который, напротив, способствует расширению сосудов. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки человека происходит путем связывания его спайковых белков (S-белков) с ACE2 в области участка с протеазной активностью, при этом экспрессия трансмембранной протеазы серина-2 (Transmembrane protease, serine 2 — TMPRSS2) облегчает проникновение вируса в клетку-хозяина [19, 20]. Вследствие этого баланс РАС нарушается за счет сужения сосудов, воспаления и тромбозов, что потенциально может осложнить исход инфекции COVID-19. Полиморфный локус *rs1799752* гена *ACE* характеризуется инсерционно-делеционным полиморфизмом *I/D* в 16-м интроне. Обнаружена связь 1-го аллеля ACE1 с риском заражения COVID-19, а также между аллелем *D ACE1* и худшим исходом инфекции COVID-19. Генотипирование *I/D* полиморфизма *ACE1* может быть использовано для оценки риска и прогнозирования тяжести коронавирусной инфекции для более точного прогноза и лечения заболевания [21]. Установлено 13 полиморфизмов, способствующих связыванию ACE2 со спайковым белком SARS-CoV-2, способствуя развитию инфекции: *rs1434130600*, *rs1395878099*, *rs142984500*, *rs756231991*, *rs1244687367*, *rs73635825*, *rs778500138*, *rs867318181*, *rs763395248*, *rs4646116*, *rs778030746*, *rs1199100713* и *rs781255386* [22]. В когортном исследовании российских пациентов, страдающих COVID-19, выделено несколько редких вариантов ACE2 (включая *rs146598386*, *rs73195521*, *rs755766792* и других), которые предположительно связаны с тяжелой формой инфекции [23]. Полагают, что ген рецептора ангиотензина II 2-го типа (*AGTR2*) также может играть ключевую роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки человека,

что может привести к нарушению равновесия в PAC, избыточному накоплению ангиотензина II и, как следствие, к тяжелому течению заболевания COVID-19 [24].

Генетические полиморфизмы, влияющие на TMPRSS2. Трансмембранная сериновая протеаза 2 представляет собой сериновую протеазу, которая обеспечивает слияние мембран вируса и клетки-хозяина, играя важную роль в начальной фазе инфицирования вирусом SARS-CoV-2. TMPRSS2 имеет высокую экспрессию в дыхательной системе человека, и с возрастом ее активность постепенно снижается. Значительно более высокая экспрессия TMPRSS2 обнаружена в чувствительных к андрогенам тканях (предстательной железе и яичках), что делает мужчин более уязвимыми для заражения инфекцией. Встречающийся в европейской популяции локус *rs8134378*, связанный с количественными изменениями в профиле экспрессии генов, локализуется в районе андроген-зависимого энхансера TMPRSS2 и, вероятно, может быть связан с повышенной экспрессией TMPRSS2 у мужчин [25].

Проведенный генетический анализ 21-й хромосомы у европейцев выявил пять однонуклеотидных полиморфизмов (*rs3787946*, *rs9983330*, *rs12329760*, *rs2298661* и *rs9985159*) в локусе 21q22.3 в гене *TMPRSS2* и *MX1*, демонстрирующих ассоциацию с тяжелым течением COVID-19 [26]. L.M. Irham et al. [22] показаны варианты однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на экспрессию *TMPRSS2* в легочной ткани, что может определять неблагоприятный исход болезни: *rs464397* и *rs383510* (генотип TT), *rs469390* (генотип AA), *rs2070788* (генотип GG).

Генетические полиморфизмы, влияющие на компоненты иммунной системы человека. Иммунный ответ человека состоит из ряда компонентов, изменения в генетической структуре которых модифицируют ответ на инфицирование патогеном.

При запуске первой линии защиты организма происходит проникновение патогенных бактерий и вирусов и их распознавание иммунной системой. В данном процессе основную роль играют Toll-подобные рецепторы (TLR). Данные рецепторы являются ключевыми компонентами в инициации врожденных иммунных реакций на различные патогены, вызывая выработку провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов (ИЛ) 1, ИЛ-6 и интерферона (IFN)-I, IFN-II, отвечающих за врожденные противовирусные реакции [27]. TLR 7-го типа (TLR7) распознает несколько одноцепочечных РНК-вирусов, включая SARS-CoV-2. C.I. Made et al. [28] показали, что у молодых мужчин с тяжелым течением COVID-19, обнаружены наследуемые по материнской линии полиморфные локусы *rs2042915990* и *rs200553089* гена *TLR7*, приводящие к иммунодефицитным состояниям, что предположительно может объяснить наблюдаемую среди мужчин тенденцию к высокой смертности от COVID-19.

Другой компонент иммунного ответа — интерферон-индуцированные трансмембранные белки

(Interferon-induced transmembrane protein — IFITM) участвуют в адаптивном и врожденном иммунном ответе, предотвращая гемифузию вирусной мембраны и клеточной мембраны хозяина в широком спектре оболочечных вирусов, в частности различных видов коронавирусов [29]. Локус *IFITM* человека состоит из пяти генов, включая ген *IFITM3*. Установлено, что аллель *CC rs12252* данного гена служит фактором, отягчающим течение гриппа, и данный полиморфизм был также обнаружен у больных COVID-19 с тяжелой формой заболевания [30]. Для другого однонуклеотидного полиморфизма *rs6598045* этого гена была обнаружена сильная корреляция с высокой летальностью от COVID-19 [31].

На следующей стадии иммунной реакции вирусные антигенные пептиды, попадая в организм, распознаются иммунной системой и представляются естественными клетками-киллерами главного комплекса гистосовместимости и CD8+ цитотоксическими Т-клетками. Это активирует как врожденный, так и адаптивный иммунитет, вызывая выработку большого количества хемокинов и провоспалительных цитокинов. Резкое возрастание в организме уровня цитокинов может привести к развитию цитокинового шторма, что, в свою очередь, может повлечь за собой тромбообразование, полиорганную недостаточность и в конечном итоге привести к смертельному исходу. У пациентов, страдающих COVID-19 и имеющих признаки цитокинового шторма, установлены изменения продукции большого числа цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, IFN- γ , TNF- α , трансформирующий фактор роста β 1. Среди них наиболее типична гиперпродукция ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10 и TNF α .

При ОРДС, ассоциированном с COVID-19, были выявлены повышенные уровни цитокинов в плазме, включая ИЛ-6, которые обычно коррелируют с тяжестью клинического течения. Цитокины являются ключевыми белковыми регуляторами реакции организма хозяина на инфекцию и воспаление [32]. Они иницируют и модулируют иммунный ответ, а также системные и местные внутриклеточные регуляторные факторы. Продемонстрировано, что изменения в гене *ИЛ-6* (*rs1800797* и *rs1800795*) ассоциированы с прогрессированием течения кардиоваскулярных заболеваний, а сочетанные полиморфизмы генов *ИЛ-6* (*rs1800797*), *ИЛ-10* (*rs1800872*) и С-реактивного белка (*rs1205*) коррелируют с тяжестью и развитием у больных внебольничной пневмонии. Также показано, что аллель *ИЛ-6* (174C) связан с более высоким уровнем продукции *ИЛ-6* и риском развития инфекций верхних дыхательных путей, а также сепсиса, ишемической болезни сердца и сахарного диабета. Этот факт подтверждает то, что *ИЛ-6* играет ключевую роль в прогрессировании пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией [32, 33].

TNF- α является центральным элементом защитного ответа хозяина. Пациенты, инфицированные COVID-19, имеют значительно более высокие концентрации TNF- α

в сыворотке крови, положительно коррелирующие с тяжестью заболевания. Установлено, что носители аллели А гена *TNF-α* более подвержены заражению COVID-19, а генотип АА в свою очередь связан с более тяжелым течением заболевания [34].

Аполипопротеин Е (АpoЕ) представляет собой липопротеин, связанный с метаболизмом липидов в организме человека, а также с развитием сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. Кроме того, установлено, что АpoЕ связан с восприимчивостью к паразитарным, бактериальным и вирусным инфекциям [35]. Установлено, что ген *ApoE* является геном-кандидатом, предположительно связанным с развитием симптомов COVID-19 и тяжести его течения. В крупном продольном исследовании UK Biobank, приведенном в Великобритании, выявлено, что гомозиготы *e4e4* гена *ApoE* имеют большую вероятность положительного результата теста на COVID-19 в сравнении с гомозиготами *e3e3*. Такая ассоциация сохранилась и после исключения из исследования больных с заболеваниями, имевшими взаимосвязь с тяжестью течения COVID-19 (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, сахарный диабет, деменция) [36].

Дипептидилпептидаза 4 (DPP4) представляет собой сериновую экзопептидазу, которая участвует в различных физиологических процессах и присутствует в двух формах — прикрепленная к клеточной мембране или циркулирующая в плазме в растворенном виде. Эта сериновая пептидаза экспрессируется в эндотелиальных, бронхиолярных эпителиальных, альвеолярных эпителиальных и кровяных клетках (особенно лимфоцитах). Известно, что DPP4 является рецептором для проникновения коронавирусов в клетки хозяина. Установлено, что домен S1 спайкового гликопротеина SARS-CoV-2 взаимодействует с DPP4, который таким образом может рассматриваться еще одним вирусным рецептором [19, 20]. Помимо его возможной роли в проникновении SARS-CoV-2 в клетку-хозяина, этот фермент значимо связан с артериальной гипертензией, ожирением и резистентностью к инсулину. Учитывая, что ожирение и сахарный диабет являются важными факторами риска заражения SARS-CoV-2 и тяжести COVID-19, установление генетических вариаций *DPP4* у таких пациентов представляется необходимым. Исследования взаимосвязи особенностей структуры гена *DPP4* и манифестацией COVID-19 показали корреляцию между полиморфным локусом *rs13015258* и восприимчивостью к инфицированию SARS-CoV-2. Эпигенетическая модификация С аллеля этого полиморфного локуса приводила к высокой экспрессии *DPP4* и объясняла высокий уровень смертности среди пациентов, страдающих COVID-19 и сахарным диабетом 2-го типа. Другой полиморфизм *rs3788979* гена *DPP4* был связан с высоким риском заболевания COVID-19 — носители *TT* генотипа продуцировали низкие уровни DPP4 и были более восприимчивыми к инфекции и прогрессированию заболевания [19, 20, 37].

Таким образом, принятие во внимание генетических полиморфизмов человека, отягчающих течение COVID-19, поможет принять превентивные меры по профилактике заболевания для лиц, имеющих данные рисковые аллели.

Генетические полиморфизмы вируса, влияющие на тяжесть течения COVID-19. Существует множество генетических вариантов (штаммов) SARS-CoV-2, ряд из них имеет особое значение из-за потенциальной высокой трансмиссивности, повышенной вирулентности или низкой эффективности вакцинопрофилактики. На 11 мая 2022 г. ВОЗ определила пять наиболее значимых штаммов SARS-CoV-2, способствующих продолжению пандемии COVID-19: альфа, бета, гамма, дельта и омикрон (таблица 1)².

Коронавирусы склонны к мутациям, которые могут существенно изменить их характеристики, это связано с их структурой — они представляют собой одноцепочечные РНК-содержащие вирусы. По изменениям в геномной основе и аминокислотных последовательностях можно проследить момент времени мутации вируса и, в сочетании с клиническими исходами инфицированных людей, это может помочь в разработке стратегий профилактики и лечения [38–40].

В настоящее время существуют сотни тысяч геномных последовательностей нового коронавируса. Штаммы вируса SARS-CoV-2 принято объединять в крупные генетические группы — клайды. Согласно системе номенклатуры глобальной инициативы по обмену всеми данными о гриппе (Global Initiative for Sharing All Influenza Data), большинство секвенированных в настоящее время геномов SARS-CoV-2 классифицированы на семь основных клайдов: GR, GV, G, GH, S, L и V. Геномы, которые не принадлежат ни к одному из основных клайдов, обозначаются как клайд 0. Вспышка заболевания, за которым последовала устойчивая передача новой коронавирусной инфекции от человека к человеку, приведшая к развитию пандемии, началась со штамма L. Именно этот штамм был выделен из образцов пациентов, госпитализированных в г. Ухань (Китай) в декабре 2019 г. [41].

Наиболее распространенным во всем мире является клайд GR, за ним следует GV, а затем GH. Клайды GH и GR чаще встречались среди тяжелых и летальных случаев COVID-19. Напротив, G и GV имели высокую распространенность среди бессимптомных пациентов или пациентов с легким течением заболевания. Также замечена более высокая распространенность тяжелых и летальных случаев среди мужчин и преобладание клайда GR у женщин. Кроме того, тяжелое течение заболевания или смертельный исход чаще встречались у пожилых людей, а клайд GV более распространен у детей. Хронологический анализ выявил экспансию клайдов SARS-CoV-2,

² Недельный эпидемиологический отчет ВОЗ по COVID-19 на 11 мая 2022. Выпуск 91. [Дата обращения: 16.05.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2022>.

Таблица 1. Штаммы новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (по данным ВОЗ на 11 мая 2022)

Table 1. New coronavirus infection SARS-CoV-2 strains (according to WHO on May 11, 2022)

№	Название по ВОЗ	Название по PANGOLIN	Первое обнаружение (место, дата)
1	Альфа	B.1.1.7	Великобритания, 20.09.2020.
2	Бета	B.1.351	ЮАР, май 2020 г.
3	Гамма	B.1.1.28 (P.1)	Бразилия, ноябрь 2020 г.
4	Дельта	B.1.617.2	Индия, октябрь 2020 г.
5	Омикрон	B.1.1.529	ЮАР, 09.11.2021

Примечание: PANGOLIN — филогенетическое присвоение названных линий глобальной вспышки COVID-19 (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages).

несущих мутацию *D614G*, с преобладанием клайда GV [42]. Было показано, что клайды с *D614G* преобладают в странах с большим количеством случаев COVID-19. Исследователями показано, что штаммы отличаются производной миссенс-мутацией в гене, кодирующем белок спайка (S-белок), что приводит к изменению аминокислоты от аспартата до остатка глицина в положении 614 (*D614G*). Предполагается, что штаммы S-*D614G* могут быть более вирулентными, увеличивая тяжесть течения болезни у инфицированных людей [43].

Ученые из Китая одними из первых провели исследование по изучению корреляции вирусных геномов с клинической картиной пациентов, страдающих COVID-19, что позволяет определить наиболее распространенные и важные мутации SARS-CoV-2 для течения заболевания. В ретроспективном исследовании взаимосвязи тяжести COVID-19 и генотипических вариантов SARS-CoV-2 Y. Yan et al. [41] показано, что встречаемость подтипов S и L была одинаковой у пациентов с COVID-19, госпитализированных в больницу округа Уси, Китай, с 25 января 2020 г. по 31 марта 2020 г. и имеющих как среднюю степень тяжести заболевания, так и тяжелую. Подтип L можно было обнаружить во многих странах в апреле 2020 г., S-тип был эпидемическим штаммом в Пекине (BJ, 29 января 2020 г.) и Ухане на конец апреля 2020 г. [40].

Определение геномных последовательностей SARS-CoV-2 представляется важным для улучшения понимания вирусной эволюции с течением времени в разных странах и разработки тактик диагностики и иммунопрофилактики COVID-19.

Генетическая обусловленность реинфицирования COVID-19. Случаи повторного инфицирования или реинфицирования COVID-19 начали регистрироваться с августа 2020 г. и определены как повторное инфицирование человека разными штаммами SARS-CoV-2, подтвержденное полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) [44]. M. Azam et al. [45] в систематическом обзоре показали, что, несмотря на то, что большинство пациентов полностью

восстанавливаются от COVID-19, реинфицирование SARS-CoV-2 случается в 14,8% среди пациентов, страдающих COVID-19. Некоторые исследования свидетельствуют о сохранении симптомов у 87% пациентов на протяжении 2 месяцев после заражения, что свидетельствует о продолжительной циркуляции вируса в организме [47].

Известно, что длительность гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 сохраняется в течение 3–8 месяцев вне зависимости от тяжести инфекции, в то же время к другим коронавирусам, к примеру, к SARS-CoV-1, иммунитет сохраняется в течение 2–3 лет [47, 48]. Напряженность иммунитета, препятствующая повторному заражению, по некоторым данным, длится до 6 месяцев [49]. Однако эксперимент на макаках резус показал, что первичная инфекция SARS-CoV-2 защищает от реинфекции лишь в течение месяца [50]. Метаанализ M. Azam et al. [45] подтвердил эти данные, указав на 35 дней как на среднее время от первого заражения до повторного и 10 дней — срок от последней отрицательной ПЦР до повторно определяемой положительной.

Одной из причин реинфицирования называют антителозависимое усиление инфекции, при котором антитела, связываясь с вирусом, усиливают его проникновение в иммунные клетки. Такое явление может наблюдаться при вторичном инфицировании или проявляться после вакцинации при SARS, MERS-CoV, лихорадка Денге [51].

При этом, согласно клиническим протоколам, предложенным Центром по контролю и профилактике заболеваний Федерального агентства Министерства здравоохранения Соединенных Штатов Америки (США) (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) повторное инфицирование человека вирусом SARS-CoV-2 регистрируется, если в двух парных образцах от первого и повторного инфицирования: 1) обнаружена вирусная рибонуклеиновая кислота (РНК) через 90 дней после первого инфицирования, вне зависимости от наличия симптомов; 2) обнаружена вирусная

РНК в течение 45–89 дней от первого инфицирования с наличием симптомов COVID-19³. При этом наилучшим доказательством факта реинфицирования считается, если два вирусных образца, выделенных от первого и второго эпизода, принадлежат к разным филогенетическим ветвям и в каждом образце имеются высокие титры SARS-CoV-2. Доказательства реинфицирования средней и малой силы считаются при частоте мутаций SARS-CoV-2 — изменении первичной структуры вируса на два нуклеотида в месяц (для средней силы доказанности — все перечисленное плюс высокие титры SARS-CoV-2; для малой — только перечисленное, без высоких титров SARS-CoV-2). Таким образом, если подозрение на повторное заражение возникает через 90 дней после первичного, доказательство реинфицирования потребует наличие изменения в структуре вируса более чем на шесть нуклеотидов.

Чаще всего повторное заражение вирусом SARS-CoV-2 наблюдается в популяции молодых людей, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести и имевших длительный период выделения вируса, а также отсутствие диабета в анамнезе и лимфоцитоз крови [45]. Реинфицирование, связанное с возрастом, может быть обусловлено особенностями иммунологического статуса, поскольку имеются данные о том, что уровень антител к SARS-CoV-2 увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений у реконвалесцентов 60–85 лет [48]. Как правило, тяжесть течения при повторном инфицировании взаимосвязана с тяжестью течения при первичном инфицировании. При COVID-19 легкой и средней степени тяжести, вероятнее всего, не произошло формирование достаточной иммунной реакции, и это можно рассматривать даже не как реинфицирование, но как активацию и повторный запуск иммунного ответа на имеющийся в организме вирус SARS-CoV-2 [49]. Реинфицирование также может объясняться явлением бессимптомного носительства, сопровождающимся низкой напряженностью иммунитета и составляющим примерно 20% в популяции [47].

При определении вклада генетической структуры вируса в частоту повторного инфицирования имеются разные данные. Так, систематический обзор клинических случаев J. Wang et al. [52] показал, что повторное заражение разными штаммами возможно, и при повторном инфицировании 68,8% заболевших имеют аналогичную степень тяжести, в 18,8% случаев развиваются тяжелые симптомы, а 12,5% имеют более легкие симптомы при втором эпизоде. При определении реинфицирования особо важно насколько изменение генетических свойств вируса SARS-CoV-2 в результате мутаций приведет к повторному заражению человека, но уже новым его штаммом.

Предпринимаются первые попытки определения возможности реинфицирования при разных штаммах коронавируса. На конец 2021 г. зарегистрированы 13 случаев повторного заражения в Китае, Бельгии, Нидерландах, Индии, Эквадоре и США штаммом SARS-CoV-2, отличным от штамма первичного инфицирования. Однако учеными из Франции P. Colson et al. [53] продемонстрировано, что два последовательных инфицирования SARS-CoV-2 у одного и того же человека может происходить за счет разных вирусных штаммов. Это исследование является достоверным и полным, поскольку в нем была зафиксирована сероконверсия после первой инфекции и показаны совершенно разные вирусные геномы с различиями в 34 нуклеотида, что исключает ошибки образцов с помощью обычно используемых лабораторных методов. Таким образом, пока нет единого мнения о преобладании того или иного штамма SARS-CoV-2 при реинфицировании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что, пандемия COVID-19 длится уже на протяжении нескольких лет, до сих пор не существует однозначного мнения о ведущем механизме, который определяет тяжесть заболевания. В связи с этим требует дальнейшего изучения генетически обусловленная гетерогенность иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2. Выявление генетических ассоциаций различной степени тяжести течения COVID-19 может привести к лучшему пониманию клеточных механизмов восприимчивости и резистентности и позволит спрогнозировать индивидуальный риск тяжелого прогрессирования заболевания. Важным шагом на пути к полному пониманию патогенеза, профилактики и лечения заболевания будет достижение всестороннего понимания в отношении не только генетических особенностей человека, но и генетических детерминант самого вируса SARS-CoV-2. Генетические особенности человека и вируса определяют тенденцию к реинфицированию. Пока определить истинную распространенность повторного заражения COVID-19 затруднительно, что объясняется низкой выявляемостью бессимптомной повторной инфекции и тем, что многие пациенты с легким течением болезни не были протестированы на ранней стадии пандемии. Поэтому истинная распространенность повторного заражения COVID-19 не отражает текущую действительность и случаев повторного заражения намного больше, чем описано в литературе. В связи с этим истинный вклад генетических особенностей вируса в реинфицирование COVID-19 можно будет определить только после проведения популяционных исследований. Несмотря на отсутствие масштабных эпидемиологических данных, необходимо учесть распространенность повторного инфицирования в популяции при разработке программ COVID-19-иммунизации.

³ Centers for Disease Control and Prevention. Investigative criteria for suspected cases of SARS-CoV-2 reinfection (ICR). [Дата обращения 16.05.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайковская А.В., Гладышева А.В., Карташов М.Ю., и др. Изучение в условиях *in vitro* биологических свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к различным генетическим вариантам // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 1. С. 94–100. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-94-100
2. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Старый новый коронавирус // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 2. С. 182–188. DOI: 10.17816/brmma50070
3. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Li X., Xu S., Yu M., et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // J Allergy Clin Immunol. 2020. Vol. 146, No. 1. P. 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
5. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L., et al. Genomewide association study of severe with respiratory failure // N Eng J Med. 2020. Vol. 383, No. 16. P. 1522–1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283
6. Orlova E.A., Ogarkov O.B., Khromova P.A., et al. SNP rs657152 is not associated with the level of viral load in COVID-19 or the probability of disease in the population of Caucasians in Eastern Siberia // Russ J Genet. 2021. Vol. 57, No. 8. P. 982–984. DOI: 10.1134/S1022795421080093
7. Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L., et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 // Nature. 2021. Vol. 591. P. 92–98. DOI: 10.1038/s41586-020-03065-y
8. Fink-Balduf I.M., Stuart W.D., Brewington J.J., et al. CRISPRi links COVID-19 GWAS loci to LZTFL1 and RAB11 // EBioMedicine. 2022. Vol. 75. ID 103806. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103806
9. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19 // Nature. 2021. Vol. 600, No. 7889. P. 472–477. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x
10. Chamnanphon M., Pongpanich M., Suttichet T.B., et al. Host genetic factors of COVID-19 susceptibility and disease severity in a Thai population // J Hum Genet. 2022. Vol. 67, No. 5. P. 295–301. DOI: 10.1038/s10038-021-01009-6
11. Kwok A.J., Mentzer A., Knight J.C. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities. Nature reviews // Genetics. 2021. Vol. 22, No. 3. P. 137–153. DOI: 10.1038/s41576-020-00297-6
12. Novelli A., Andreani M., Biancolella M., et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients // Human leukocyte antigens. 2020. Vol. 96, No. 5. P. 610–614. DOI: 10.1111/tan.14047
13. Nguyen A., David J.K., Maden S.K., et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // J Virol. 2020. Vol. 94, No. 13. P. e00510–e00520. DOI: 10.1128/JVI.00510-20
14. Pretti M.A.M., Galvani R.G., Vieira G.F., et al. Class I HLA allele predicted restricted antigenic coverages for spike and nucleocapsid proteins are associated with deaths related to COVID-19 // Front Immunol. 2020. Vol. 11. ID 565730. DOI: 10.3389/fimmu.2020.565730
15. Mohammadpour S., Torshizi Esfahani A., Halaji M., et al. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19 // J Cell Physiol. 2021. Vol. 236, No. 1. P. 49–54. DOI: 10.1002/jcp.29868
16. Shkurnikov M., Nersisyan S., Jankevicius T., et al. Association of HLA class I genotypes with severity of coronavirus disease-19 // Front Immunol. 2021. Vol. 12. ID 641900. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641900
17. Debnath M., Banerjee M., Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes // FASEB J. 2020. Vol. 34, No. 7. P. 8787–8795. DOI: 10.1096/fj.202001115R
18. Kiyotani K., Toyoshima Y., Nemoto K., Nakamura Y. Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-CoV-2 // J Hum Genet. 2020. Vol. 65, No. 7. P. 569–575. DOI: 10.1038/s10038-020-0771-5
19. Hou Y., Zhao J., Martin W., et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis // BMC medicine. 2020. Vol. 18. ID 216. DOI: 10.1186/s12916-020-01673-z
20. Senapati S., Kumar S., Singh A.K., et al. Assessment of risk conferred by coding and regulatory variations of TMPRSS2 and CD26 in susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human // J Genet. 2020. Vol. 99, No. 1. ID 53. DOI: 10.1007/s12041-020-01217-7
21. Saad H., Jabotian K., Sakr C., et al. The role of angiotensin converting enzyme 1 insertion/deletion genetic polymorphism in the risk and severity of COVID-19 infection // Front Med (Lausanne). 2021. Vol. 8. ID 798571. DOI: 10.3389/fmed.2021.798571
22. Irahm L.M., Chou W.-H., Calkins M.J., et al. Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents // Biochem Biophys Res Commun. 2020. Vol. 529, No. 2. P. 263–269. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.179
23. Shikov A.E., Barbitoff Y.A., Glotov A.S., et al. Analysis of the spectrum of ACE2 variation suggests a possible influence of rare and common variants on susceptibility to COVID-19 and Severity of outcome // Front Genet. 2020. Vol. 11. ID 551220. DOI: 10.3389/fgene.2020.551220
24. Cui C., Huang C., Zhou W., et al. AGTR2, one possible novel key gene for the entry of SARS-CoV-2 into human cells // IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform. 2021. Vol. 18, No. 4. P. 1230–1233. DOI: 10.1109/TCBB.2020.3009099
25. Bullerdiek J. COVID-19 challenging cell biology // Protoplasma. 2020. Vol. 257, No. 3. P. 619–620. DOI: 10.1007/s00709-020-01506-z
26. Andolfo I., Russo R., Lasorsa V.A., et al. Common variants at 21q22.3 locus influence MX1 and TMPRSS2 gene expression and susceptibility to severe COVID-19 // iScience. 2021. Vol. 24, No. 4. ID 103322. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102322
27. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Паттерн-распознающие рецепторы и их сигнальные пути в реализации механизмов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 381–389. DOI: 10.17816/brmma91018
28. Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J., et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19 // JAMA. 2020. Vol. 324, No. 7. P. 663–673. DOI: 10.1001/jama.2020.13719
29. Zhao X., Sehgal M., Hou Z., et al. Identification of residues controlling restriction versus enhancing activities of IFITM proteins on entry of human coronaviruses // J Virol. 2018. Vol. 92, No. 6. P. e01535–e01517. DOI: 10.1128/JVI.01535-17
30. Zhang Y., Qin L., Zhao Y., et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with disease severity in COVID-19 // J Infect Dis. 2020. Vol. 222, No. 1. P. 34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224

31. Kim Y.C., Jeong B.H. Strong correlation between the case fatality rate of COVID-19 and the rs6598045 single nucleotide polymorphism (SNP) of the interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) gene at the population-level // *Genes* (Basel). 2020. Vol. 12, No. 1. ID 42. DOI:10.3390/genes12010042
32. Fricke-Galindo I., Falfán-Valencia R. Genetics insight for COVID-19 susceptibility and severity: a review // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. ID 622176. DOI: 10.3389/fimmu.2021.622176
33. Шишимов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Генетические предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19 // *Фармация и фармакология*. 2021. Т. 9, № 3. С. 174–184. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184
34. Saleh A., Sultan A., Elashry M.A., et al. Association of TNF- α G-308 a promoter polymorphism with the course and outcome of COVID-19 patients // *Immunol Invest*. 2022. Vol. 51, No. 3. P. 546–557. DOI: 10.1080/08820139.2020.1851709
35. Al-Jaf S.M.A., Niranji S.S., Ali H.N., Mohammed O.A. Association of Apolipoprotein e polymorphism with SARS-CoV-2 infection // *J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2021. Vol. 95. ID 105043. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105043
36. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort // *J Gerontol – Biol Sci Med Sci*. 2020. Vol. 75, No. 11. P. 2231–2232. DOI: 10.1093/gerona/glaa131
37. Posadas-Sánchez R., Sánchez-Muñoz F., Guzmán-Martín C.A., et al. Dipeptidylpeptidase-4 levels and DPP4 gene polymorphisms in patients with COVID-19. Association with disease and with severity // *Life Sci*. 2021. Vol. 276. ID 119410. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119410
38. Колюбаева С.Н., Кондратенко А.А., Алхаже К., и др. Исследование полиморфизма генов HLA-DRB1 и IL28 у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с различной степенью тяжести // *Гены и клетки*. 2021. Т. 16, № 3. С. 86–90. DOI: 10.23868/202110012
39. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салунов В.В., и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т. 76, № 4. С. 361–367. DOI: 10.15690/vramn1582
40. Yan Y., Liu B., Ding H., et al. Characterizing COVID-19 severity, epidemiology and SARS-CoV-2 genotypes in a regional business hub of China // *J Infect*. 2021. Vol. 82, No. 2. P. 282–327. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.031
41. Никонова А.А., Файзулов Е.Б., Грачева А.В., и др. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств коронавируса SARS-CoV-2 в условиях глобального распространения // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2021. Т. 13, № 3. С. 77–89. DOI: 10.32607/actanaturae.11337
42. Hamed S.M., Elkhateb W.F., Khairalla A.S., Noreddin A.M. Global dynamics of SARS-CoV-2 clades and their relation to COVID-19 epidemiology // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, No. 1. ID 8435. DOI: 10.1038/s41598-021-87713-x
43. van Dorp L., Richard D., Tan C.C.S., et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2 // *Nat Commun*. 2020. Vol. 11, No. 1. ID 5986. DOI: 10.1038/s41467-020-19818-2
44. Wang Q.X., Huang K.C., Qi L., et al. No infectious risk of COVID-19 patients with long-term fecal 2019-nCoV nucleic acid positive // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020. Vol. 24. P. 5772–5777. DOI: 10.26355/eurev_202005_21370
45. Azam M., Sulistiana R., Rathawati M., et al. Recurrent SARS-CoV-2 RNA positivity after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, No. 1. ID 20692. DOI: 10.1038/s41598-020-77739-y
46. Carli A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA*. 2020. Vol. 324, No. 6. P. 603–605. DOI:10.1001/jama.2020.12603
47. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., и др. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции // *Acta Biomedica Scientifica* (East Siberian Biomedical Journal). 2021. Т. 6, № 2. С. 58–62. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.6.
48. Новикова Е.А., Петрова А.Г., Москалева Е.В., и др. Ретроспектива международных серологических исследований по формированию и динамике гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2: от 2020 к 2021 // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. Т. 6, № 2. С. 47–57. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.5
49. Stokel-Walker C. What we know about covid-19 reinfection so far // *BMJ*. 2021. Vol. 372. ID n99. DOI: 10.1136/bmj.n99
50. Bao L., Deng W., Gao H., et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques // *BioRxiv*. 2020. ID 990226. DOI: 10.1101/2020.03.13.990226
51. Karthik K., Senthilkumar T.M.A., Udhayavel S., Raj G.D. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19 // *Hum Vaccines Immunother*. 2020. Vol. 16, No. 12. P. 3055–3060. DOI: 10.1080/21645515.2020.1796425
52. Wang J., Kaperak C., Sato T., Sakuraba A. COVID-19 reinfection: a rapid systematic review of case reports and case series // *J Invest Med*. 2021. Vol. 69, No. 6. P. 1253–1255. DOI: 10.1136/jim-2021-001853
53. Colson P., Finaud M., Levy N., et al. Evidence of SARS-CoV-2 reinfection with a different genotype // *J Infect*. 2021. Vol. 82, No. 4. P. 84–123. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.011

REFERENCES

1. Zaykovskaya AV, Gladysheva AV, Kartashov MYu, et al. *In vitro* study of biological properties of SARS-CoV-2 coronavirus strains related to various genetic variants. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(1):94–100. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-94-100
2. Moskalev AV, Gumilevskiy BY, Apchel VY, Cygan VN. Old new coronavirus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(2):182–188. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma50070
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China:

- a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
5. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe with respiratory failure. *N Eng J Med*. 2020;383(16):1522–1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283
6. Orlova EA, Ogarkov OB, Khromova PA, et al. SNP rs657152 is not associated with the level of viral load in COVID-19 or the probability of disease in the population of Caucasians in Eastern Siberia. *Russ J Genet*. 2021;57(8):982–984. DOI: 10.1134/S1022795421080093
7. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021;591:92–98. DOI: 10.1038/s41586-020-03065-y
8. Fink-Baldauf IM, Stuart WD, Brewington JJ, et al. CRISPRi links COVID-19 GWAS loci to LZTFL1 and RAVR1. *EBioMedicine*. 2022;75:103806. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103806
9. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021;600(7889):472–477. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x
10. Chamnanphon M, Pongpanich M, Suttichet TB, et al. Host genetic factors of COVID-19 susceptibility and disease severity in a Thai population. *J Hum Genet*. 2022;67(5):295–301. DOI: 10.1038/s10038-021-01009-6
11. Kwok AJ, Mentzer A, Knight JC. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities. *Nature reviews. Genetics*. 2021;22(3):137–153. DOI: 10.1038/s41576-020-00297-6
12. Novelli A, Andreani M, Biancolella M, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *Human leukocyte antigens*. 2020;96(5):610–614. DOI: 10.1111/tan.14047
13. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Virol*. 2020;94(13):e00510–e00520. DOI: 10.1128/JVI.00510-20
14. Pretti MAM, Galvani RG, Vieira GF, et al. Class I HLA allele predicted restricted antigenic coverages for spike and nucleocapsid proteins are associated with deaths related to COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:565730. DOI: 10.3389/fimmu.2020.565730
15. Mohammadpour S, Torshizi Esfahani A, Halaji M, et al. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19. *J Cell Physiol*. 2021;236(1):49–54. DOI: 10.1002/jcp.29868
16. Shkurnikov M, Nersisyan S, Jankevic T, et al. Association of HLA class I genotypes with severity of coronavirus disease-19. *Front Immunol*. 2021;12:641900. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641900
17. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J*. 2020;34(7):8787–8795. DOI: 10.1096/fj.202001115R
18. Kiyotani K, Toyoshima Y, Nemoto K, Nakamura Y. Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2. *J Hum Genet*. 2020;65(7):569–575. DOI: 10.1038/s10038-020-0771-5
19. Hou Y, Zhao J, Martin W, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC medicine*. 2020;18:216. DOI: 10.1186/s12916-020-01673-z
20. Senapati S, Kumar S, Singh AK, et al. Assessment of risk conferred by coding and regulatory variations of TMPRSS2 and CD26 in susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human. *J Genet*. 2020;99(1):53. DOI: 10.1007/s12041-020-01217-7
21. Saad H, Jabotian K, Sakr C, et al. The role of angiotensin converting enzyme 1 insertion/deletion genetic polymorphism in the risk and severity of COVID-19 infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:798571. DOI: 10.3389/fmed.2021.798571
22. Irham LM, Chou W-H, Calkins MJ, et al. Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;529(2):263–269. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.179
23. Shikov AE, Barbitoff YA, Glotov AS, et al. Analysis of the spectrum of ACE2 variation suggests a possible influence of rare and common variants on susceptibility to COVID-19 and Severity of outcome. *Front Genet*. 2020;11:551220. DOI: 10.3389/fgene.2020.551220
24. Cui C, Huang C, Zhou W, et al. AGTR2, one possible novel key gene for the entry of SARS-CoV-2 into human cells. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2021;18(4):1230–1233. DOI: 10.1109/TCBB.2020.3009099
25. Bullerdiek J. COVID-19 challenging cell biology. *Protoplasma*. 2020;257(3):619–620. DOI:10.1007/s00709-020-01506-z
26. Andolfo I, Russo R, Lasorsa VA, et al. Common variants at 21q22.3 locus influence MX1 and TMPRSS2 gene expression and susceptibility to severe COVID-19. *iScience*. 2021;24(4):103322. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102322
27. Moskalev AV, Gumilevsky BY, Apchel AV, Tsygan VN. Modern view on the role of pattern-recognition receptors and signaling pathways in the development of innate immunity in viral infections. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):381–389. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma91018
28. Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020;324(7):663–673. DOI: 10.1001/jama.2020.13719
29. Zhao X, Sehgal M, Hou Z, et al. Identification of residues controlling restriction versus enhancing activities of IFITM proteins on entry of human coronaviruses. *J Virol*. 2018;92(6):e01535–e01517. DOI: 10.1128/JVI.01535-17
30. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with disease severity in COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(1):34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224
31. Kim YC, Jeong BH. Strong correlation between the case fatality rate of COVID-19 and the rs6598045 single nucleotide polymorphism (SNP) of the interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) gene at the population-level. *Genes (Basel)*. 2020;12(1):42. DOI:10.3390/genes12010042
32. Fricke-Galindo I, Falfán-Valencia R. Genetics insight for COVID-19 susceptibility and severity: a review. *Front Immunol*. 2021;12:622176. DOI: 10.3389/fimmu.2021.622176
33. Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Ponomareva YuV. Genetic predictors of severity and efficacy of COVID-19 pharmacotherapy. *Pharmacy and Pharmacology*. 2021;9(3):174–184. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184
34. Saleh A, Sultan A, Elashry MA, et al. Association of TNF-α G-308 a promoter polymorphism with the course and outcome of COVID-19 patients. *Immunol Invest*. 2022;51(3):546–557. DOI: 10.1080/08820139.2020.1851709
35. Al-Jaf SMA, Niranji SS, Ali HN, Mohammed OA. Association of Apolipoprotein e polymorphism with SARS-CoV-2

- infection. *J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2021;95:105043. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105043
36. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol – Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2231–2232. DOI: 10.1093/gerona/glaa131
37. Posadas-Sánchez R, Sánchez-Muñoz F, Guzmán-Martín CA, et al. Dipeptidylpeptidase-4 levels and DPP4 gene polymorphisms in patients with COVID-19. Association with disease and with severity. *Life Sci*. 2021;276:119410. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119410
38. Kolyubaeva SN, Kondratenko AA, Alkhazhe K, et al. Investigation of HLA-DRB1 and IL28 gene polymorphism in patients with varying severity of COVID-19 infection. *Genes and cells*. 2021;16(3):86–90. (In Russ.). DOI: 10.23868/202110012
39. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, et al. A prospective multicenter randomized study state of humoral immunity after a new coronavirus infection (COVID-19) of a mild or asymptomatic course. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):361–367. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1582
40. Yan Y, Liu B, Ding H, et al. Characterizing COVID-19 severity, epidemiology and SARS-CoV-2 genotypes in a regional business hub of China. *J Infect*. 2021;82(2):282–327. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.031
41. Nikonova AA, Faizuloev EB, Gracheva AV, et al. Genetic diversity and evolution of the biological features of the pandemic SARS-CoV-2. *Acta Naturae*. 2021;13(3):77–89. (In Russ.). DOI: 10.32607/actanaturae.11337
42. Hamed SM, Elkhatab WF, Khairalla AS, Noreddin AM. Global dynamics of SARS-CoV-2 clades and their relation to COVID-19 epidemiology. *Sci Rep*. 2021;11(1):8435. DOI: 10.1038/s41598-021-87713-x
43. van Dorp L, Richard D, Tan CCS, et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2020;11(1):5986. DOI: 10.1038/s41467-020-19818-2
44. Wang QX, Huang KC, Qi L, et al. No infectious risk of COVID-19 patients with long-term fecal 2019-nCoV nucleic acid positive. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:5772–5777. DOI: 10.26355/eurev_202005_21370
45. Azam M, Sulistiana R, Ratnawati M, et al. Recurrent SARS-CoV-2 RNA positivity after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):20692. DOI: 10.1038/s41598-020-77739-y
46. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI:10.1001/jama.2020.12603
47. Moskaleva EV, Petrova AG, Rychkova LV, et al. Indicators of the immune status in children after a new coronavirus infection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):58–62. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.6.
48. Novikova EA, Petrova AG, Moskaleva EV, et al. Retrospective of international serological studies on the formation and dynamics of the humoral immune response to SARS-CoV-2: from 2020 to 2021. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):47–57. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.5
49. Stokel-Walker C. What we know about covid-19 reinfection so far. *BMJ*. 2021;372:n99. DOI: 10.1136/bmj.n99
50. Bao L, Deng W, Gao H, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *BioRxiv*. 2020:990226. DOI: 10.1101/2020.03.13.990226
51. Karthik K, Senthilkumar TMA, Udhayavel S, Raj GD. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. *Hum Vaccines Immunother*. 2020;16(12):3055–3060. DOI: 10.1080/21645515.2020.1796425
52. Wang J, Kaperak C, Sato T, Sakuraba A. COVID-19 reinfection: a rapid systematic review of case reports and case series. *J Invest Med*. 2021;69(6):1253–1255. DOI: 10.1136/jim-2021-001853
53. Colson P, Finaud M, Levy N, et al. Evidence of SARS-CoV-2 re-infection with a different genotype. *J Infect*. 2021;82(4):84–123. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.011

ОБ АВТОРАХ

***Евгения Анатольевна Новикова**, младший научный сотрудник; e-mail: europe411@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9353-7928; eLibrary SPIN: 8473-7941

Ольга Владимировна Круско, кандидат биологических наук; e-mail: panarinaolya08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9111-7914; eLibrary SPIN: 4702-6002

Петр Кириллович Потапов, кандидат медицинских наук; e-mail: forwardspsb@mail.ru; eLibrary SPIN: 5979-4490

Алла Германовна Петрова, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: rudial75@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7965-8061; eLibrary SPIN: 3962-5093

AUTHORS INFO

***Evgenia A. Novikova**, research assistant; e-mail: europe411@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9353-7928; eLibrary SPIN: 8473-7941

Olga V. Krusko, candidate of biological sciences; e-mail: panarinaolya08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9111-7914; eLibrary SPIN: 4702-6002

Piotr K. Potapov, candidate of medical sciences; e-mail: forwardspsb@mail.ru; eLibrary SPIN: 5979-4490

Alla G. Petrova, doctor of medical sciences, professor; e-mail: rudial75@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7965-8061; eLibrary SPIN: 3962-5093

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 613.67(045)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107984>

РАЗВИТИЕ УЧЕНИЯ О ГИГИЕНИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ОДЕЖДЫ И ОБУВИ В РАБОТАХ АКАДЕМИКА АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СОЮЗА СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК ФЕДОРА ГРИГОРЬЕВИЧА КРОТКОВА

С.М. Логаткин¹, А.Б. Юдин¹, Л.П. Терентьев², Д.А. Альтов¹, А.А. Власов¹¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Приведены данные о начальном этапе испытаний одежды, обуви и боевого снаряжения в Научно-исследовательском испытательном центре войсковой медицины и военно-медицинской техники — правопреемнике Научно-исследовательского санитарного института Красной армии. Дана краткая историческая справка о гигиенических исследованиях материалов для одежды и самой одежды в России. Базовой основой исследований одежды и обуви, проведенных академиком Ф.Г. Кротковым, явились труды многих его предшественников — ученых Военно-медицинской академии и руководителей старейшей в России кафедры гигиены (профессоров А.П. Доброславина, В.А. Левашева, П.Е. Калмыкова, Н.Ф. Галанина и др.). По мере развития учения об одежде постепенно сформировалось три направления исследований. Одно из них касалось исследований материалов для создания одежды, другое — изучения создаваемой одежды с помощью приборов в лабораторных условиях и третье — исследования функционального состояния организма человека в оцениваемой одежде. Показана роль Ф.Г. Кроткова — первого начальника гигиенического отдела указанного института в формировании требований к одежде и обуви военнослужащих. В 1931 г. Ф.Г. Кротков провел гигиеническую оценку головных уборов, принятых в Красной армии, в 1932 г. исследовал ткани военного обмундирования, в 1935 г. при его непосредственном участии были разработаны гигиенические требования к обмундированию горных войск, а в 1936 г. — лыжных частей. Под его руководством в 1941 г. в кратчайшие сроки произведена гигиеническая оценка полевой одежды военнослужащих. Приведены гигиенические требования к одежде и обуви, сформулированные Ф.Г. Кротковым по результатам экспериментальных исследований. Отмечена актуальность разработанных требований к одежде и обуви до настоящего времени.

Ключевые слова: одежда; обувь; гигиенические свойства; военное обмундирование; боевое снаряжение; функциональное состояние организма; исторический опыт; роль академика Ф.Г. Кроткова.

Как цитировать:

Логаткин С.М., Юдин А.Б., Терентьев Л.П., Альтов Д.А., Власов А.А. Развитие учения о гигиенических свойствах одежды и обуви в работах академика Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик Федора Григорьевича Кроткова // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 605–610. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107984>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107984>

DEVELOPMENT OF HYGIENIC PROPERTIES DOCTRINE FOR CLOTHING AND SHOES CITING PREVIOUS ACADEMICIANS OF THE UNION OF SOVIET SOCIALIST REPUBLICS ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES, FEDOR GRIGORIEVICH KROTKOV

S.M. Logatkin¹, A.B. Yudin¹, L.P. Terentev², D.A. Altov¹, A.A. Vlasov¹

¹ State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Russian Ministry of Defense, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The data on the initial testing stage of clothing, shoes, and combat equipment in the Research Testing Center of Military Medicine and Military Medical Equipment—the replacement of the Research Sanitary Institute of the Red Army. A brief historical information about the hygienic research of materials for clothing and clothing itself in Russia was provided. The fundamental study basis of clothing and footwear conducted by F.G. Krotkov were the works of many of his predecessors — scientists of the Military Medical Academy and heads of the oldest hygiene department in Russia (Professors A.P. Dobroslavin, V.A. Levashev, P.E. Kalmykov, N.F. Galanin et al.). Additionally, three research directions were formed as the clothing doctrine gradually developed. The first was concerned about the materials research for clothing creation, second was the study of the created clothing with the help of devices in the laboratory, and the third was the study of the functional state of the human body in the evaluated clothes. The role of F.G. Krotko—the first head of the hygienic department of the said institute in the formation of requirements for clothing and footwear of military personnel. F.G. Krotkov conducted a hygienic assessment of hats adopted in the Red Army in 1931; in 1932, he examined the fabrics of military uniforms; in 1935, hygienic requirements for the mountain troops' uniforms were developed with his direct participation; and in 1936 — ski units. A hygienic assessment of the uniform of military personnel was carried out in the shortest possible time in 1941 under his leadership. The hygienic requirements for clothing and footwear were formulated by F.G. Krotkov based on the results of these experimental studies. The relevance of the developed requirements for clothing and footwear in the present time is noted.

Keywords: clothing; shoes; hygienic properties; military uniforms; combat equipment; functional state of the body; historical experience; the role of academician F.G. Krotkova.

To cite this article:

Logatkin SM, Yudin AB, Terentev LP, Altov DA, Vlasov AA. Development of hygienic properties doctrine for clothing and shoes citing previous of Academicians of the Union of Soviet Socialist Republics Academy of Medical Sciences, Fedor Grigorievich Krotkov. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):605–610. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107984>

ВВЕДЕНИЕ

Гигиеническое исследование научных проблем одежды, обуви и боевого снаряжения является традиционным направлением деятельности Научно-исследовательского испытательного центра войсковой медицины и военно-медицинской техники (НИИЦ ВМ ВМТ) Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации (ГНИИИ ВМ МО РФ). Указанный центр является правопреемником Военно-санитарного института Рабоче-крестьянской Красной армии (РККА), созданного в 1930 г. и преобразованного приказом заместителя наркома по военным и морским делам и председателем Реввоенсовета Союза Советских Социалистических Республик (СССР) от 24 ноября 1931 г. в Научно-исследовательский испытательный санитарный институт (НИИСИ) Красной армии [1].

Начало исследований экипировки в деятельности НИИИСИ по праву принадлежит одному из основоположников военной и радиационной гигиены в СССР, академику Академии медицинских наук (АМН) (1944), Герою Социалистического труда (1966), генерал-майору медицинской службы Кроткову Федору Григорьевичу.

Кротков Федор Григорьевич родился 16 февраля 1886 в с. Мосолово Рязанской губернии. Окончил Военно-медицинскую академию (ВМА) в 1926 г. и был оставлен в адъюнктуре при кафедре общей и военной гигиены, руководимой в период с 1918 по 1929 г. заслуженным деятелем науки Российской Советской Федеративной Социалистической Республики профессором Г.В. Хлопиным — ближайшим учеником основоположника московской научной гигиенической школы Ф.Ф. Эрисмана. После окончания адъюнктуры Ф.Г. Кротков последовательно занимал должности преподавателя (1929), доцента (1929) и профессора этой кафедры (1931–1935). С 1937 по 1944 г. — профессор кафедры военной гигиены и эпидемиологии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ), а в 1944–1957 гг. — начальник кафедры военной гигиены военного факультета, организатор и руководитель первой в СССР кафедры радиационной гигиены этого же института. Кафедру военной гигиены ВМА возглавлял в 1943–1944 гг., одновременно являясь в этот же период главным гигиенистом Красной армии. С 1935 по 1958 г. Федор Григорьевич занимал многие руководящие должности как в Министерстве обороны, так и в Министерстве здравоохранения СССР: начальник Института авиационной медицины (1935–1937); начальник Института питания Красной армии (1944–1947); первый заместитель министра здравоохранения СССР (1946–1947); академик-секретарь отделения гигиены, эпидемиологии и микробиологии АМН СССР (1944–1950); вице-президент АМН СССР (1954–1958) [2–5].

Кроме того, Ф.Г. Кротков длительное время являлся председателем Всесоюзного научного общества гигиенистов (1957–1983), членом Комитета экспертов ВОЗ



Академик Федор Григорьевич Кротков

по радиационной защите и членом редколлегии журнала «Гигиена и санитария».

Основными направлениями научной деятельности академика Ф.Г. Кроткова являлись: организационные и практические основы санитарно-гигиенического обеспечения войск, специальных родов войск, гигиенические проблемы бронетанковых войск, полевого водоснабжения, питания военнослужащих, вопросы радиационной гигиены, радиационной защиты населения и войск.

К сожалению, о его научной деятельности в НИИСИ известно мало (упоминание об этом периоде отсутствует и в Большой медицинской энциклопедии) [2].

Цель исследования — провести краткий анализ деятельности Ф.Г. Кроткова по изучению гигиенических свойств одежды, обуви и другого снаряжения военнослужащих.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С 1931 г. в НИИСИ было образовано шесть секторов: санитарно-эпидемиологический; отравляющих веществ (с клиникой); психофизиологический, военно-воздушной службы; организации и тактики санитарной службы, а также научно-технический (с конструкторским бюро и экспериментальной мастерской). Заметим, что на протяжении нескольких лет НИИСИ неоднократно реформировался [1].

В феврале 1935 г. на базе выведенного из штата НИИСИ создается Авиационный научно-исследовательский санитарный институт (АНИСИ) РККА, который согласно приказу Народного комиссара обороны СССР от 3 февраля 1935 г. № 367 возглавил Ф.Г. Кротков, освободив должность профессора кафедры общей и военной гигиены ВМА.

После изменения штата от 28.04.1938 г. в составе НИИСИ образуется 11 отделов, из них 9-й отдел — гигиенический, руководство которым было возложено на военврача I ранга профессора Ф.Г. Кроткова, одновременно являвшегося начальником кафедры военной гигиены и эпидемиологии военного факультета ЦИУВ. Указанным отделом Ф.Г. Кротков руководил до 1942 г. [1, 5].

Круг интересов Ф.Г. Кроткова был достаточно широк, о чем свидетельствуют его многочисленные научные труды, часть которых подготовлена в соавторстве: «Военно-санитарный справочник» (1932); «Руководство по военной гигиене» (1933, 1939); «Военная гигиена» (1936); «Уход за ногами на марше» (1945); «Сбережение сил на походе» (1952); «Организация гигиенического обеспечения войск» (1955); «Военная гигиена» (1959); «Человек и радиация» (1968); «Радиационная гигиена» (1976, 1982), а также многие другие [3, 5].

Базовой основой исследований одежды и обуви, проведенных Ф.Г. Кротковым, явились труды многих его предшественников — ученых Военно-медицинской академии.

Профессор А.П. Доброславин (начальник кафедры общей, военно-сухопутной и военно-морской гигиены в 1871–1889 гг.) посвятил этой проблеме лекцию, прочитанную в конференции академии в 1872 г. на предмет присвоения ему профессорского звания. Тема лекции «Физические свойства тканей, употребляемых для одежды» [5].

После завершения длительного периода накопления фактов и формирования эмпирических представлений о роли одежды в 1872 г. Ф.И. Николаев под руководством А.П. Доброславина выполнил первое системное исследование, посвященное изучению в экспериментальных условиях теплопроводности, гигроскопичности и водоемкости материалов солдатской одежды, завершившееся защитой первой докторской диссертации на тему «Исследование теплопроводности и гигроскопичности солдатских сукон». В 1881 г. результаты исследований гигиенических свойств солдатской одежды представили В. Гольденберг и А. Гельтовский. Первым в русской научной литературе изложением системы методов гигиенического исследования одежды явилась диссертация Н.Н. Костямина (1909) «Способы исследования тканей одежды с гигиенической точки зрения» [3].

По мере развития учения об одежде постепенно сформировалось три направления исследований. Одно из них касалось исследований материалов для создания одежды, другое — изучения создаваемой одежды с помощью приборов в лабораторных условиях и третье — исследования функционального состояния организма человека в оцениваемой одежде.

На ранних этапах развития учения об одежде В.А. Левашевым, Н.Н. Костяминым, И.И. Тржемесским были разработаны методы экспериментальных исследований одежных материалов. Значительный методический вклад в гигиену одежды внес В.А. Левашев в своей работе «О способах исследования главнейших физических свойств тканей одежды» (1899). В 1875 г. А.И. Якобий публикует оригинальное исследование «О полупрозрачных тканях», в котором впервые предпринимается попытка объективного изучения и нормирования микроклимата пододежного пространства (температуры, влажности, содержания углекислоты).

Первым на кафедре гигиены ВМА пакеты материалов исследовал И.И. Тржемесский (1913), и им же был поднят

вопрос об одежде как системе тканей, подлежащей исследованию непосредственно на человеке. Завершением этих исследований стала защита диссертации на тему «Исследование и оценка с гигиенической точки зрения одежды низших чинов русского флота» [3, 5].

Группа свойств тканей, имеющих физическую природу, получила название физико-гигиенических. Эти свойства тканей интересуют врачей-гигиенистов в большей степени потому, что формируя микроклимат пододежного пространства, они оказывают влияние на процессы теплообмена организма с окружающей средой.

Методы гигиенической оценки микроклимата пододежного пространства развивались и впоследствии (в том числе, при непосредственном участии Ф.Г. Кроткова), дополняясь и прочно входя в методический арсенал многих поколений специалистов в области гигиены одежды (А.Д. Астафьев, С.И. Слоневский, К.Ф. Фокин (1934–1936), Н.Ф. Галанин (1935), В.А. Виноградов-Волжинский (1934–1935), Ф.Г. Кротков (1936), П.Е. Калмыков (1936–1960) и др.) [3, 5].

Ф.Г. Кротков и В.С. Тархов (1929) в ВМА, наряду с другими исследователями, проводили изучение гигиенических свойств тканей военной одежды, пропитанных различными химическими веществами для защиты от отравляющих веществ. В 1931 г. Ф.Г. Кротков провел гигиеническую оценку головных уборов, принятых в РККА, в 1932 г. исследовал ткани военного обмундирования РККА, в 1935 г. при его непосредственном участии были разработаны гигиенические требования к обмундированию горных войск, а в 1936 г. — лыжных частей.

Примерно в этот же период наиболее крупными работами в области гигиены одежды были кандидатская и докторская диссертации П.Е. Калмыкова (начальника кафедры гигиены ВМА в 1945–1966 гг.). Первая посвящалась гигиеническим требованиям к одежде летчиков (1934), вторая (1940) — теплой одежде войск (гигиенические требования и рационализация) [5]. Причем эти исследования были выполнены в Авиационном научно-исследовательском санитарном институте РККА, руководимом с 1935 по 1937 г. Ф.Г. Кротковым.

В гигиеническом отделе НИИСИ, которым, как уже отмечалось, также руководил Ф.Г. Кротков, в июне — июле 1941 г. в кратчайшие сроки была проведена сравнительная оценка гигиенических свойств полевой одежды (ватной и меховой). При этом, учитывая сжатые сроки исследований, проведен необходимый минимум сравнительных лабораторных исследований, а именно: толщина материалов в изделиях; вес одного квадратного метра; влагоемкость в нормальных условиях, при 100% влажности воздуха, а также после выдержки в воде; воздухопроницаемость (объем воздуха, проходящий через 1 см² в единицу времени при разности давления над и под тканью 140 мм водяного столба); теплопроводность.

Проведенные исследования показали, что представленные на испытания образцы военной одежды с применением в качестве утеплителя ватина обладают

достаточными теплозащитными свойствами, но в сравнении с меховыми аналогами отличаются высокой воздухопроницаемостью. По этой причине для решения вопроса о допуске ее на снабжение Красной армии было рекомендовано введение добавочного ветрозащитного слоя [6].

Таким образом, к 1938 г. определились три научные организации, занимающиеся гигиенической оценкой одежды обуви и боевого снаряжения военнослужащих: ВМА, АНИСИ и НИИСИ.

Многочисленные исследования, проведенные первоначально в ВМА, затем в АНИСИ и, наконец, в НИИСИ, позволили профессору Ф.Г. Кроткову сформулировать основные требования к одежде и обуви, которые в обобщенном виде представлены им в учебнике «Военная гигиена» [7], переведенном на многие языки (китайский, венгерский и др.). Их формированию в значительной степени способствовали личный опыт автора — участника I Мировой, Гражданской и Великой Отечественной войн.

Ф.Г. Кротков справедливо полагал, что «хорошо пошитая и правильно подогнанная военная одежда не должна стеснять дыхания и препятствовать нормальному кровообращению; она не должна нарушать нормального теплообмена организма». Кроме того, «...одежда должна быть водоупорной, т. е. не пропускать воды и не изменять своих гигиенических свойств под влиянием намокания и последующего высушивания». Он считал наиболее целесообразным изготовление военной одежды из большого числа тканевых прослоек, что существенно снижает потери тепла излучением, увеличивает объем воздуха в одежде, способствует улучшению вентилируемости одежды и облегчает испарение пота [7].

Особое значение Ф.Г. Кротков придавал усилению ветрозащитных свойств одежды, что совершенно необходимо для некоторых климатических регионов (Заполярье, высокогорье и др.). Важное практическое значение придавалось и намокаемости обмундирования, так как при намокании вес «солдатского суконного обмундирования» увеличивается втрое. При этом увеличивается теплопроводность, уменьшается воздухопроницаемость (вентилируемость) и ухудшаются теплозащитные свойства. Им были сформулированы ряд гигиенических требований к обмундированию военнослужащих лыжных частей, которое должно обладать: малой теплопроводностью; хорошей проницаемостью для воздуха и кожных испарений на марше и ветрозащитными свойствами на привале; малой намокаемостью от дождя и снега; свободным покроем, не стесняющим движения; малым весом и некоторыми другими [7].

Требования к специальной одежде танкистов, разработанные Ф.Г. Кротковым, учитывали не только основные физико-гигиенические свойства, но и условия работы, способствующие загрязнению кожных покровов горючесмазочными материалами при обслуживании и эксплуатации танков.

Серьезное гигиеническое значение придавалось и окраске одежды, обеспечивающей снижение

поглощения солнечного излучения, для войск, действующих в южных широтах.

Основными требованиями, сформулированными к военной обуви, были следующие: обеспечение защиты ног солдата от действия холода и сырости, предотвращение их загрязнения и предохранение от травматических повреждений. «Вместе с тем обувь не должна препятствовать и нормальному теплообмену, удалению влаги, продуктов разложения пота, кожного сала и других веществ, выделяемых кожей. Конструкция обуви должна соответствовать анатомической конфигурации стопы. Для военной обуви особенно важным условием надо считать сохранение нормального кровообращения ног при ходьбе и беге и продолжительном стоянии». Кроме того, Ф.Г. Кротков полагал, что материал, предназначенный для пошива армейской обуви, должен выдерживать многократную дегазацию и дезактивацию. При этом в процессе обработки материал не должен изменять защитных свойств, а обувь — деформироваться. В случае необходимости обувь должна выдерживать камерную и химическую дезинфекцию [7, 8].

Особое внимание Ф.Г. Кротков придавал правильному выбору размеров обуви. Он писал: «Каждый сапог или ботинок должны примериваться отдельно и обязательно с полной походной выкладкой, которая вызывает значительное уширение стопы. Солдатская обувь пригоняется с таким расчетом, чтобы при полной нагрузке не было свободного пространства, ведущего к потертостям на марше» [8]. Подчеркнем, что именно при полной нагрузке, создаваемой боевым снаряжением, рекомендовалось подбирать обувь для повышения ее эксплуатационной пригодности.

На первый взгляд может показаться, что требования к одежде и обуви военнослужащих содержат весьма противоречивые, взаимоисключающие требования (с одной стороны — хорошая воздухопроницаемость и возможность испарения пота, с другой — водоупорность). Однако именно такое сочетание необходимых свойств одежды и обуви, сформулированное Ф.Г. Кротковым, привело в последующем к созданию материалов нового поколения, обладающих «мембранными» свойствами и удовлетворяющих современным требованиям. Перспективность создания подобных материалов не вызывает сомнения и позволит создать одежду и обувь военнослужащих с улучшенными физико-гигиеническими и эксплуатационными свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие требования к одежде обуви и боевому снаряжению, разработанные и апробированные Ф.Г. Кротковым, не потеряли своей научной и практической ценности к настоящему времени. Исследования боевой индивидуальной экипировки продолжают в НИЦ ВМ ВМТ ГНИИИ ВМ — правопреемнике Научно-исследовательского санитарного института Красной армии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. На службе военной медицины (история научно-исследовательского испытательного центра войсковой медицины, военно-медицинской техники и фармации ГосНИИ Минобороны России) / под ред. И.В. Бухтиярова, В.Р. Медведева. Книга первая. Санкт-Петербург: СК-Вектор, 2011. 260 с.
2. Большая медицинская энциклопедия. Т. 12 / под ред. Б.В. Петровского. Москва: Советская энциклопедия, 1980. С. 147–148.
3. Лизунов Ю.В., Терентьев Л.П. История гигиены в Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии. Санкт-Петербург: Знание, 2007. 308 с.
4. Панин В.Ф., Сафонкин С.В., Чередникова В.И. Федор Григорьевич Кротков — выдающийся гигиенист-исследователь, педагог,

- государственный деятель (к 120-летию со дня рождения) / под ред. И.П. Павлова. Шацк: Шацкая типография, 2016. 464 с.
5. Первая в России кафедра гигиены (к 150-летию основания кафедры). Санкт-Петербург: ВМА, 2015. 264 с.
6. Кротков Ф.Г. Отчет по теме: «Сравнительная оценка гигиенических свойств полевой одежды — ватной и меховой». Москва: Главное военно-санитарное управление РККА. НИИСИ Красной армии, 1941. 9 с.
7. Кротков Ф.Г. Военная гигиена. Москва: Военное изд-во МО Союза ССР, 1959. 361 с.
8. Кротков Ф.Г. Уход за ногами на марше. Москва: Наркомздрав СССР, Институт санитарного просвещения, 1945. 27 с.

REFERENCES

1. Bukhtiyarov IV, Medvedev VR, editors. *Na sluzhbe voennoi meditsiny (istoriya nauchno-issledovatel'skogo ispytatel'nogo tsentra voiskovoi meditsiny, voenno-meditsinskoi tekhniki i farmatsii GosNIIMinoborony Rossii). 1th book*. Saint Petersburg: SK-Vektor, 2011. 260 p. (In Russ.).
2. Petrovskii BV, editor. *Bol'shaya meditsinskaya ehntsiklopediya. Vol. 12*. Moscow: Sovetskaya ehntsiklopediya, 1980. P. 147–148. (In Russ.).
3. Lizunov YuV, Terent'ev LP. *Istoriya gigieny v Voенno-meditsinskoi (Mediko-khirurgicheskoi) akademii*. Saint Petersburg: Znanie, 2007. 308 p. (In Russ.).
4. Panin VF, Safonkin SV, Cherednikova VI. *Fedor Grigor'evich Krotkov — vydayushchiysya gigenist-issledovatel', pedagog,*

- gosudarstvennyi deyatel' (k 120-letiyu so dnya rozhdeniya)*. Pavlov IP, editor. Shatsk: Shatskaya tipografiya, 2016. 464 p. (In Russ.).
5. *Pervaya v Rossii kafedra gigieny (k 150-letiyu osnovaniya kafedry)*. Saint Petersburg: VMA, 2015. 264 p. (In Russ.).
6. Krotkov FG. Report: «*Sravnitel'naya otsenka gigenicheskikh svoistv postovoi odezhdy — vatnoi i mekhovoi*». Moscow: Glavnoe voenno-sanitarnoe upravlenie RKKA. NIISI Krasnoi armii, 1941. 9 p. (In Russ.).
7. Krotkov FG. *Voennaya gigiena*. Moscow: Voennoe izd-vo MO Soyuza SSR, 1959. 361 p. (In Russ.).
8. Krotkov FG. *Ukhod za nogami na marshe*. Moscow: Narkomzdrav SSSR, Institut sanitarnogo prosveshcheniya, 1945. 27 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Станислав Михайлович Логаткин**, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: logatkin.stanislav@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9954-2787; Author ID: 871954; eLibrary SPIN: 8995-2549

Андрей Борисович Юдин, кандидат медицинских наук; e-mail: yudin_a73@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5041-7267; Author ID: 751473; eLibrary SPIN: 7060-1221

Леонид Прокопович Терентьев, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: gigena1939@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3660-9198; Author ID: 883129; eLibrary SPIN: 8002-8731

Дмитрий Анатольевич Альтов, кандидат медицинских наук; e-mail: altoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7031-9346; Author ID: 777517; eLibrary SPIN: 6982-2432

Анатолий Анатольевич Власов, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: VAA-67@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-6128; Author ID: 289231; eLibrary SPIN: 9337-1768

AUTHORS INFO

***Stanislav M. Logatkin**, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: logatkin.stanislav@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3660-9198; Author ID: 883129; eLibrary SPIN: 8002-8731

Andrey B. Yudin, Candidate of Medical Sciences; e-mail: yudin_a73@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5041-7267; Author ID: 751473; eLibrary SPIN: 7060-1221

Leonid P. Terentyev, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: gigena1939@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3660-9198; Author ID: 883129; eLibrary SPIN: 8002-8731

Dmitry A. Altov, candidate of medical sciences; e-mail: altoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7031-9346; Author ID: 777517; eLibrary SPIN: 6982-2432

Anatoly A. Vlasov, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: VAA-67@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-6128; Author ID: 289231; eLibrary SPIN: 9337-1768

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 911.3:61(043)(47+57)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108489>

ПЕРВАЯ ДИССЕРТАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ГЕОГРАФИИ В МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ

Е.А. Солдатов, С.А. Мамаева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются малоизвестные научные факты, относящиеся к обстоятельствам написания и защиты диссертации выпускника Медико-хирургической академии Эдуарда Блашке под названием «Медицинская топография Ново-Архангельского порта, главного русского поселения в Северной Америке». В XVIII–XIX вв. медико-топографические описания различных территорий и населенных пунктов Российской империи были многочисленны, однако диссертационные исследования такого рода единичны. С целью выявления наиболее ранних диссертационных исследований в области медицинской географии авторами статьи проведена библиографическая работа, охватывающая большой круг достоверных источников. По уточненным сведениям, хранящаяся в фонде библиотеки Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова работа Э. Блашке — первая в истории Медико-хирургической академии научная работа в области медицинской географии, представленная в качестве диссертации на соискание степени доктора медицины. Диссертация написана по материалам пребывания Э. Блашке в российских колониальных владениях в Северной Америке в качестве главного врача новоархангельского госпиталя. В ней представлено системное описание местных условий обитания, образа жизни, рода занятий, характера труда и отдыха населения и, как следствие, обусловленной всеми этими причинами эндемической специфики заболеваемости жителей данного региона, поскольку эндемические заболевания могут быть связаны не только с климатическими причинами, но и с более широким комплексом локальных территориальных факторов. Медико-географическое исследование Э. Блашке имело для своего времени важное научное и практическое значение, являлось своевременным и актуальным, однако в наши дни эта работа неизвестна широкому кругу специалистов, что, несомненно, является существенным пробелом в знании истории становления и развития медицинской географии, который необходимо восполнить. Исторические изыскания, проведенные авторами статьи, позволяет высоко оценить роль выпускников Медико-хирургической академии в организации системы здравоохранения в российских колониальных владениях на территории Америки: все главные врачи центрального госпиталя поселений были ее выпускниками. Особый интерес представляет опыт Э. Блашке по борьбе с эпидемией оспы на Алеутских островах и массовой вакцинации местного населения.

Ключевые слова: медико-топографическое исследование; диссертация по медицинской географии; Медико-хирургическая академия; русские колониальные владения в Русской Америке; организация здравоохранения на Аляске; госпиталь в Ново-Архангельске; эндемические заболевания; эпидемия оспы; вакцинация; Эдуард Блашке.

Как цитировать:

Солдатов Е.А., Мамаева С.А. Первая диссертация по медицинской географии в Медико-хирургической академии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 611–620. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108489>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108489>

FIRST DISSERTATION IN MEDICAL GEOGRAPHY AT THE MEDICO-SURGICAL ACADEMY

E.A. Soldatov, S.A. Mamaeva

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. Little-known scientific facts related to the circumstances of writing and defending the dissertation for the Medico-Surgical Academy Eduard Blaschke entitled "Medical topography of the Novo-Arkhangelsk port, the main Russian settlement in North America" were considered. Medical topographic descriptions of various territories and settlements of the Russian Empire were numerous in the 18th–19th centuries, but dissertation studies of this kind are rare. The authors of the article carried out a bibliographic work covering a wide range of reliable sources in order to identify the earliest dissertation research in the field of medical geography. According to updated information, E. Blaschke's work stored in the library of the Kirov Military Medical Academy was the first scientific work in the history of the Medical and Surgical Academy in the field of medical geography, presented as a dissertation for the degree of Doctor of Medicine. The dissertation was written based on E. Blaschke's materials and stay in the Russian colonial possessions in North America as the head doctor of the Novo-Arkhangelsk Hospital. Local living conditions, lifestyle, occupation, and nature of work and leisure of the population were systematically described, and as a result, due to all these reasons, since endemic diseases can be associated not only with climatic causes the endemic specificity of the incidence of the inhabitants of this region, and with a wider range of local territorial factors. E. Blaschke's medical-geographical research was of great scientific and practical importance for its time. It was timely and relevant, but today this work is not known to a wide range of specialists, which, of course, has a significant gap in the knowledge of the history of the formation and development of medical geography, which needs to be replenished. The historical research conducted by the authors of the article allows us to highly appreciate the role of graduates of the Medical and Surgical Academy in healthcare system's organization in the Russian colonial possessions in America: all the chief doctors of the central hospital of the settlements were its graduates. Of particular interest is the experience of E. Blaschke in combating the smallpox epidemic in the Aleutian Islands and the local population's mass vaccination.

Keywords: medical topographic research; dissertation in medical geography; Medical and Surgical Academy; Russian colonial possessions in Russian America; healthcare organization in Alaska; hospital in Novo-Arkhangelsk; endemic diseases; smallpox epidemic; vaccination; Eduard Blaschke.

To cite this article:

Soldatov EA, Mamaeva SA. First dissertation in medical geography at the Medico-Surgical Academy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):611–620. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108489>

Received: 22.07.2022

Accepted: 11.08.2022

Published: 25.09.2022

Медицинская география изучает зависимость состояния здоровья человека от особенностей природных территориальных комплексов, на которых он проживает, влияние географической среды на закономерности распространения болезней. Один из наиболее авторитетных в данной научной области исследователь А.А. Шошин в своей диссертационной работе отмечает, что «первые специальные научные труды по медицинской географии в России появились в середине XVIII столетия, а в 90-е годы произошло ее становление как самостоятельной отрасли знания» [1].

Наиболее ранним примером отечественной специальной работы, посвященной медико-географическому изучению конкретной местности, считается медико-топографическое изучение крепости Кизляр, проведенное в 1754–1756 гг. врачом В.Я. Гевиттом по специальной инструкции, составленной директором Медицинской канцелярии генерал-штаб-доктором Русской армии П.З. Кондоиди [2].

На рубеже XVIII–XIX вв. создаваемые по единой схеме, точнее даже программе, медико-географические (или, как они тогда назывались, медико-топографические) описания отдельных российских населенных пунктов, особенно губернских городов, морских портов и т. д., а в дальнейшем и зарубежных территорий, были чрезвычайно популярны и многочисленны, буквально поставлены на поток. В Медицинскую коллегию только за 1798–1801 гг. представлено 12 «медико-физических» описаний различных губерний и уездов России [1]. Результаты медико-географического изучения местности оформлялись в виде компактных по объему описаний, обзоров и очерков. Преимущественно это были журнальные публикации. К примеру, в первом собственном периодическом издании Медико-хирургической академии (МХА) — «Всеобщем журнале врачебной науки», издававшемся в короткий промежуток времени с 1811 по 1816 г. — уже были опубликованы две работы, посвященные медицинской топографии российских населенных пунктов [3, 4]. В дальнейшем традиция подобных публикаций продолжилась на страницах «Военно-медицинского журнала» (издается с 1823 г.), журнала «Архив судебной медицины и общественной гигиены» и других.

Имели место в тот период и фундаментальные масштабные труды, такие как «Медико-топографическое описание Санкт-Петербурга, главного и столичного города Российской империи» доктора медицины, надворного советника в российско-императорской службе Генриха Людвига фон Аттенгофера (1820 г.) [5] или «Медико-топографическое описание Казанской губернии», опубликованное профессором Казанского университета Федором Христофоровичем Эрдманом в 1822 г. [6], оба на немецком языке, а также сочинение на латыни русского уездного врача Тихона Феофилактовича Успенского «*Medico-topographica districtus Ekatherinburgensis et urbis eius descriptio*» [7], которое вышло в свет в 1835 г. и считается первым обстоятельным

научным трудом о развитии медицины на Урале [8]. Из наиболее ранних важно назвать «Топографическое описание города Риги» Отто Гуна (1804), переведенное с немецкого руководителем библиотеки МХА Василием Джунковским [9]. Стоит отметить, что и опубликованная во «Всеобщем журнале врачебной науки» работа И.Ф. Лангеля была перепечаткой ранее изданной его книги «Краткое медико-физическое и топографическое обозрение города Казани и губернии оной», вышедшей в 1809 г. в Петербурге, что говорит об особой ценности и востребованности подобных исследований [10, 11].

Таким образом, уже в первой половине XIX в. массив публикаций по данной тематике был существенным и все возрастающим. По оценкам экспертов, до 1861 г. в России было подготовлено свыше 150 медико-топографических описаний, авторами которых являлись как практикующие лекари, так и представители ученого — профессорско-преподавательского — сословия. На этом основании некоторыми специалистами делается вывод, что «большие заслуги отечественных врачей в этой области позволяют говорить о русской школе медико-топографических описаний» [11].

Важной вехой в развитии любой научной дисциплины принято считать защиту диссертационных работ по кругу вопросов, к ней относящихся. По заявлению ряда исследователей, «многие из медико-топографических описаний сельских населенных пунктов и городов, а также уездов и губерний России являлись диссертациями на соискание ученой степени доктора медицинских наук» [1]. Но достаточных библиографических и источниковедческих подтверждений этот тезис пока не находит.

Традиция присвоения ученых степеней формируется в России с середины XVIII в. В 1754 г. право присуждать докторскую степень в области медицины даровано императорским указом Медицинской коллегии, с 1791 г. такую привилегию получил и Московский университет. В 1801 г. Медицинская коллегия передала право присуждения степени доктора медицины МХА, придав ей таким образом статус Академии медицинских наук. А вследствие александровской университетской реформы 1803–1804 гг., внедрившей трехступенчатую систему ученых степеней «кандидат — магистр — доктор», научная аттестация в форме защиты диссертации стала проходить в Виленском, Дерптском, Казанском, Харьковском университетах. Еще позднее право присуждать ученые степени получили другие университеты на территории Российской империи: в Варшаве, Киеве, Санкт-Петербурге [12].

С целью выявления наиболее ранних диссертационных исследований в области медицинской географии, нами проведена библиографическая работа, охватывающая большой круг достоверных источников (каталоги библиотек Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Российской национальной библиотеки, Московского государственного университета, Российского географического общества; универсальные и тематические библиографические указатели,

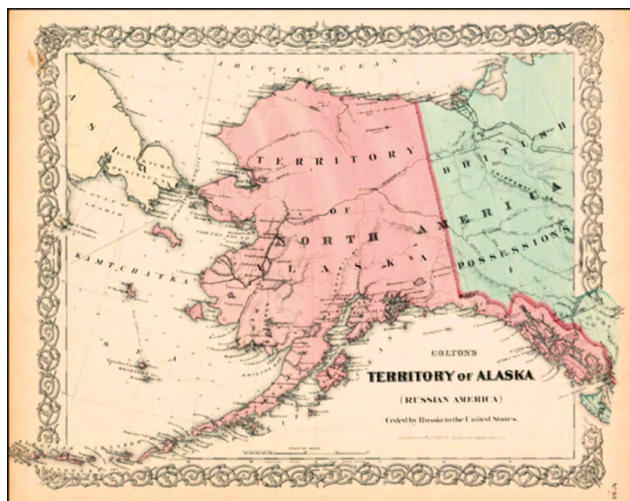


Рис. 1. Территория Русской Америки

Fig. 1. The Russian America territory

списки литературы к диссертациям и монографиям). Осуществленный библиографический поиск позволяет заключить, что диссертации по медицинской географии в вузах Российской империи в первой половине XIX в. были единичными. До 1850 г. выявлено всего три диссертационные работы, соответствующие тематике, защищенные в различных научных организациях.

Предметом диссертации Лейдгана (Leithann H.J.), защищенной в Дерпте в 1828 г., было медико-топографическое описание Риги [13]. В Московском университете в 1838 г. О.Е. Клебановский защитил диссертацию «Медико-топографическое описание Курляндии» [11]; далее, после большого перерыва, следует диссертация Э.Х. Икавитца «Медико-топографическое описание Тамбовской губернии» — 1865 г. [14].

Защита первой диссертации по медицинской географии в Санкт-Петербурге в МХА состоялась в 1842 г. Ее автор — военный врач Эдуард Блашке. Диссертация в соответствии с требованиями того времени написана на латинском языке, ее название — «*Topographia Medica Portus Novi-Archangelscensis, Sedis Principalis Coloniarum*

Rossicarum in Septentrionali America» (Медицинская топография Ново-Архангельского порта, главного русского поселения в Северной Америке) [15]. Согласно библиографическому указателю Э.С. Вязьменского [16] — это 74-я по счету академическая диссертация, начиная с 1802 г., т. е. за 40 лет. Следующие по хронологии медико-географические работы были представлены к защите в Императорской медико-хирургической академии (ИМХА) значительно позже, в 1869 г.: П.И. Работин «Медико-топографическое описание Таганрогского градоначальства» и Н.Н. Прусаков «Медико-топографическое описание Севастополя» [16].

Что же собой представляла первая академическая диссертация в области медицинской географии? Рассмотрим подробнее структуру, содержание и исторический контекст, в котором создавалась работа Э.Л. Блашке.

Бывшие российские колонии на Алеутских, Командорских островах и Аляске, проданные в 1867 г. Соединенным Штатам Америки (США), принято называть Русской Америкой (рис. 1). История Русской Америки началась с открытия этих земель в 1741 г. в ходе Второй Камчатской экспедиции В.И. Берингом и А.И. Чириковым. В 1799 г. указом Павла I для расширения и охраны русских владений в Америке была создана монополярная правительственная Российско-Американская компания (РАК). Этой торгово-промышленной организации были подчинены заокеанские колонии империи вплоть до их продажи США.

РАК располагала большой флотилией мореходных судов. При поддержке русского правительства для непрерывного осуществления промысла РАК создала на колониальных землях береговую инфраструктуру: ряд постоянных поселений, судостроительные верфи, мастерские и др. Население колоний состояло из русских, креолов и туземцев. Столицей колониальных владений стал Ново-Архангельск — город, основанный в 1804 г. на острове Ситха (или Баранов, имени первого губернатора), на берегу незамерзающего Ситхинского залива, защищенного с моря горами (рис. 2).



Рис. 2. Ново-Архангельск на акварели, подписанной креолом А. Ольгиным 20 июля 1837 г.

Fig. 2. Novo-Archangel'sk on a watercolor signed by the creole A. Olgin on July 20, 1837

РАК представляла собой крупный бизнес-проект того времени, ее менеджеров интересовали прежде всего коммерческий успех, рентабельность и прибыль. Такая затратная социальная программа, как организация регулярного медицинского обслуживания на новых территориях, долгое время не вписывалась в планы РАК. Завербованные русские колонисты, отправляясь в неизведанные дальние страны за птицей счастья, не могли рассчитывать там на профессиональную медицинскую помощь.

Первая стационарная больница в столичном Ново-Архангельске появилась только в 1820 г. [17]. Практически все врачи, завербованные по контракту для службы в колониальных поселениях, были выпускниками МХА [18]. Они буквально сменяли один другого на посту главного врача больницы в Ново-Архангельске: Василий Волков (1820–1822) [19], Василий (Вильгельм) Федорович Берви (1822–1823) [20], Симон Николаевич Беневский (1825–1828) [21], Григорий Васильевич Мейер (Майер) (1830–1834) [22], Эдуард Леонтьевич Блашке (1835–1840) [23], Александр Данилович Романовский (1843–1848) [24], Зиновий Степанович Говорливый (1851–1859) [25], Николай Марковский (1860–1866) [26].

Постепенно в колониальных владениях сформировалась целая сеть лечебных учреждений, рассредоточенная по всем округам (отделам) Русской Америки. В больницах было предусмотрено как стационарное, так и амбулаторное лечение. При больнице располагалась хорошо укомплектованная аптека. По отзывам современников, ассортимент лекарственных средств в ней не уступал лучшим медицинским учреждениям российского уездного города, а набор больничных хирургических и анатомических инструментов отвечал современным требованиям [27]. Медицинскую помощь, соответствующую высоким стандартам того времени, получали не только контрактники-колонисты, но и местные жители, креолы и туземцы. Содержание медицинских учреждений, обеспечение лекарственными препаратами, а также питание больных в стационаре осуществлялись за счет средств РАК: «В Ново-Архангельске, Кадьяке, Уналашке и Атхе заведены больницы и школы, которыми жители могут пользоваться безденежно» [28].

Центральным звеном медицинской службы в колониях являлся новоархангельский госпиталь. Возглавлявший его врач координировал и инспектировал работу периферийных больниц. Периодически главный врач колоний выезжал в отделы компании, в том числе и для профилактического осмотра населения. Таким образом, врачи в многочисленных поездках имели возможность хорошо изучить подведомственные им территории и окрестные природно-ландшафтные красоты, а также быт и нравы местного населения.

Врачи Русской Америки в своей практической работе неизбежно сталкивались с заболеваниями, связанными с климатическими факторами окружающей среды,

с образом жизни, гигиеническими условиями, видами и интенсивностью физических нагрузок, особенностями питания их пациентов. Выпала на их долю и борьба с многочисленными эпидемиями инфекционных заболеваний. И они могли сравнивать характер протекания и исход этих заболеваний у колонистов и аборигенов. Накопленный опыт врачи, как правило, кропотливо отражали в своих отчетах, направляемых в правление компании. Но некоторые из них, имея особую склонность к исследовательской работе, к глубокому и многоаспектному анализу отдельных клинических случаев и обобщению накопленных медицинских фактов и данных, стали авторами солидных трудов, расширивших горизонты научного познания.

К их числу, безусловно, принадлежит военный врач Эдуард Леонтьевич (Леонидович) Блашке (Бляшке) (1810–1878). Э. Блашке — выходец из прибалтийских немцев, родился в семье учителя музыки. В 1831 г. окончил МХА, был удостоен звания лекаря и получил назначение в состав 12-го флотского экипажа морского ведомства. В 1835–1840 гг. находился на службе в Русской Америке, во главе столичной больницы в Ново-Архангельске. Вместе с ним в этот период работали доктор Волинский (предположительно тоже выпускник ИМХА) и несколько фельдшеров из креолов [17].

Именно в период пребывания в колониях Э. Блашке там разразилась чудовищная эпидемия натуральной оспы, которая обернулась тяжелыми потерями для коренного населения. На борьбу со смертельной заразой был мобилизован весь медицинский персонал колоний. Блашке и его коллеги Волинский, Калугин и Зыков, рискуя собственными жизнями, спасали других людей. В донесении главного правителя колоний И.А. Купреянова в Главное правление РАК о распространении в колониях эпидемии оспы и мерах борьбы с ней сообщалось: «...не могу умолчать о величайших трудах, можно сказать изнурительных, предпринятых г-ном Блашке в глазах всех и каждого, чем заслужил от меня справедливую признательность» [29]. Итогом самоотверженной работы Э. Блашке и его соратников стала не только победа над оспой, но и перелом в сознании большинства аборигенов — они прониклись доверием к европейской медицине и стали принимать помощь русских врачей. В 1838 г. Э. Блашке за заслуги в практической медицине получил звание штаб-лекаря. Последние очаги эпидемии были погашены в 1840 г., и 30 сентября 1840 г. Блашке покинул Ситху.

По возвращении с Аляски в 1842 г. Эдуард Леонтьевич по материалам своего пребывания в Новом Свете издал в Санкт-Петербурге книгу «*Topographia Medica Portus Novi-Archangelscensis, Sedis Principalis Coloniarum Rossicarum in Septentrionali America*», которая была представлена к защите в качестве диссертации на соискание ученой степени доктора медицины в ИМХА (рис. 3). Искомая степень была присвоена Э. Блашке в том же 1842 г. [15].

В предисловии к работе Э. Блашке исходит из утверждения, что каждый государственный врач в своей

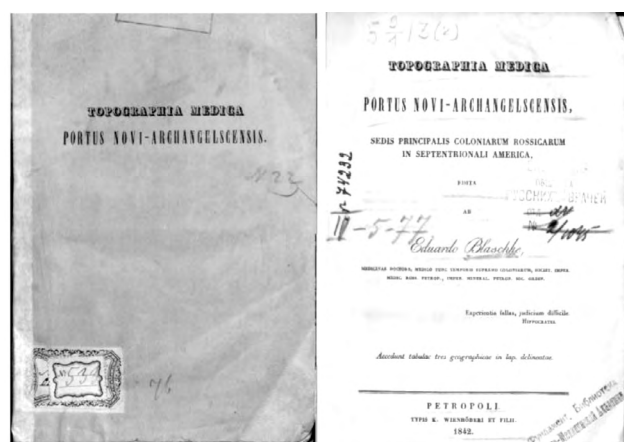


Рис. 3. Обложка и титульный лист диссертации Э. Блашке
Fig. 3. Cover and title page of E. Blaschke's dissertation

INDEX.	
Sine geographicus portus Novo-Archangelensis.....	5
De natura soli.....	13
De natura organica.....	36
De aquis.....	37
De atmosphaera conditione.....	38
De hominum frequentia Novo-Archangelis.....	39
De incolarum Novo-Archangelis vitae genere.....	48
De morbis Novo-Archangelis viginti.....	62
De nouoculis Novo-Archangelis.....	73

Рис. 4. Оглавление диссертации Э. Блашке
Fig. 4. Table of Contents of E. Blaschke's dissertation

практической деятельности должен опираться на знание медицинской топографии, поскольку большинство заболеваний, с которыми ему приходится иметь дело, являются эндемическими по своей природе, имеют специфические для своей местности проявления и формы протекания и, следовательно, требуют особого подхода к их лечению [15]. Эндемические заболевания могут быть связаны не только с климатическими причинами, но и с более широким комплексом локальных территориальных факторов, например, с резкой недостаточностью или избыточностью содержания какого-либо химического элемента, вещества в среде обитания (в почве, воздухе, воде и т. п.). Эндемическими могут быть и инфекции, возбудители которых постоянно пребывают в определенной местности. Эндемическим противопоставляются заносные инфекции.

Если врач вынужден работать в совершенно неизвестном регионе, он «подвергается очень многим ошибкам и опасностям при лечении там эндемических болезней воздуха и окружающей среды» [15]. Осознавая огромную ценность медико-топографических данных, Э. Блашке

счел своим долгом собрать все доступные сведения, касающиеся порта Ново-Архангельск, и составить системное описание местных условий обитания, образа жизни, рода занятий, характера труда и отдыха местного населения и, как следствие, обусловленной всеми этими причинами специфики заболеваемости жителей данного региона.

Работа Э. Блашке состоит из следующих разделов: географическое положение порта Ново-Архангельска, природа почвы (*natura soli*), живая природа (*natura organica*), воды, атмосферные условия, статистические данные о людях, образ жизни населения порта, преобладающие заболевания, больницы Ново-Архангельска (рис. 4) [15].

В разделе «Географическое положение ново-архангельского порта» Э. Блашке не только характеризует окружающий природный ландшафт, но и описывает топографию самого Ново-Архангельска, особенности устройства местных жилищ, подробно описывает бытовые, санитарно-гигиенические условия, в которых живут люди, обращает внимание на те особенности характера проживания людей, которые имеют значение как факторы, провоцирующие те или иные заболевания.

В параграфе «Природа почв» в разделе «Живая природа» представлены местная флора и фауна. Перечислены 46 классов дикорастущих растений, которые ему удалось идентифицировать, а кроме того — овощи, выращиваемые местными жителями для употребления в пищу. Автор дает представление также и о разведении домашних животных: крупный рогатый скот здесь не кормят, не заготавливают корма на зиму. Следовательно, коровьего молока почти нет, а качество его довольно низкое. И оно «раздается в основном младенцам, у матерей которых отсутствует молоко». Наблюдается изобилие свиней, которых кормят рыбой, поэтому мясо их имеет специфический вкус. Из числа домашних птиц довольно часто разводят кур, реже — уток и гусей. В окрестностях города множество диких животных, прежде всего оленей. Много диких птиц, особенно морских. И огромное изобилие морской и речной рыбы. Все это является основой рациона питания населения города, со всеми вытекающими последствиями...

Отдельный раздел диссертации посвящен водам. Автор пишет здесь и о морской воде, которую рекомендует использовать с лечебной целью при ряде заболеваний; и о пресной воде из проточных источников (речек и ручьев), собранной в колодцах и используемой для питья и приготовления пищи. Блашке пишет об особых свойствах этих вод, о вредных и полезных примесях, в них содержащихся, и о том, как употребление этих вод сказывается на состоянии организма.

Особое место в диссертации уделено описанию целебных серных горячих источников вблизи Озерского редута, расположенного в 20 км от Ново-Архангельска, где в 1833 г. построили что-то вроде санатория-поселения — Горячие Ключи (для лечения больных ревматизмом, артритом и другими заболеваниями опорно-двигательной

системы). Блашке пишет о показаниях и противопоказаниях к приему этой воды внутрь и к проведению других лечебных процедур. Особенно предостерегает от использования серных вод беременных, дабы не спровоцировать аборт.

Раздел «Атмосферные условия» посвящен характеристике климата, температуры и влажности воздуха, силы и направления ветра в разное время года и т. д. Ветры с моря приносят в город туманы, рассеянию которых препятствуют горы, и город постоянно как бы погружен в дымку, своего рода «холодную паровую ванну». Адаптация к такому климату весьма сложна и длительна, если вообще возможна. И здесь Блашке прослеживает самые тесные взаимосвязи между климатом, погодными условиями и структурой заболеваемости.

Социально-демографические характеристики населения города представлены в отдельном параграфе. Здесь находим статистические данные о численности населения, в том числе по отдельным категориям, рождаемости и смертности, браках, профессиональных группах. По данным Блашке, «общее количество новоархангельцев на 1 января 1841 г. было 986; из тех 680 взрослых, из которых 482 мужчин и 198 женщин и 306 младенцев, 146 мужчин и 160 женщин». В работе приведен полный перечень профессий и численность групп по каждому роду занятий.

Характеристику «Образа жизни населения Ново-Архангельска» Э. Блашке начинает с характеристики основных групп, его составляющих. Блашке представил психотипы всех основных категорий населения Ново-Архангельска, дал собирательный образ, интегральный портрет, который вобрал в себя и анатомо-физиологические, и социально-психологические особенности. Он описывает преобладающий здесь режим труда и отдыха, виды деятельности, формы досуга. В этом же разделе подробно рассказано о характере питания горожан: какие продукты (местные и привозные) преобладали в их рационе, испытывали ли они затруднения в пропитании, в чем именно были ограничены, как ситуация с питанием менялась в зависимости от времени года, от социального статуса человека, его места в социальной структуре. Приводятся сведения о том, как одевались жители Ново-Архангельска, о том, насколько их одежда была гигиенична, функциональна и адаптирована к требованиям окружающей среды. Отдельно говорится о востребованности общественных бань, которых в городе было две.

Понятно, что Блашке дает в своей работе определенный хронологический срез истории Ново-Архангельска. Он описывает ту культуру труда и быта, уровень и качество жизни населения, которые мог наблюдать сам. Можно не сомневаться, что за время русской колонизации именно под ее влиянием образ жизни туземного населения сильно изменился. Совершенно преобразилось санитарно-гигиеническое состояние жилищ. Местные жители постепенно перенимали традиции колонистов,

строили жилища все больше на русский манер, полюбили баню.

Все рассмотренные параграфы, безусловно, являются в работе Блашке прелюдией к главной теме — какие болезни доминируют среди жителей Ново-Архангельска и какими специфическими местными особенностями течения они характеризуются. И в этом разделе автор не просто перечисляет наиболее распространенные болезни, но обобщает все приведенные природные и социальные факторы, демонстрируя обусловленность структуры заболеваемости, закономерностей распространения и протекания болезней в человеческой популяции этими факторами. Он рассуждает о природных либо социальных предпосылках тех или иных болезней, их эндемической сущности. Уделяет он внимание и заносным эпидемиям, с одной из которых ему было суждено сразиться и одержать победу. Отдельная глава посвящена устройству и деятельности новоархангельского госпиталя.

Медико-географическое исследование Э. Блашке имело большое научное и практическое значение, являлось новым и актуальным для своего времени. Диссертация Э. Блашке положила начало систематическому наблюдению за состоянием здоровья пришедшего и местного населения Русской Америки. Его работу хронологически продолжили А.Д. Романовский [30] и З.С. Говорливый [31], руководившие госпиталем в Ново-Архангельске в последующие годы.

Полный текст диссертации Э. Блашке на латинском языке доступен онлайн: это цифровая копия экземпляра, хранящегося в библиотеке Стенфордского университета¹. Экземпляр диссертации Э. Блашке, находящийся в фонде библиотеки Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, где прошла ее защита, также переведен в цифровой формат и доступен на сайте библиотеки для авторизованных пользователей².

Хорошим дополнением к материалам диссертации можно считать очерк Э. Блашке «Несколько замечаний о плавании в байдарках и о лисьевских алеутах», напечатанный в двух номерах (апрель-май) «Морского сборника» за 1848 г., который стал первой этнографической статьей в этом журнале [32].

Таким образом, библиографический поиск с привлечением широкого круга универсальных и отраслевых источников позволил установить, что диссертация Э.Л. Блашке «*Topographia Medica Portus Novi-Archangelscensis, Sedes Principalis Coloniarum Rossicarum in Septentrionali America*» (Медицинская топография Ново-Архангельского порта, главного русского поселения в Северной Америке), защита которой состоялась в 1842 г., является первой диссертацией по медицинской географии в истории МХА. Можно

¹ https://books.google.ru/books?id=JMtAQAAAMAAJ&pg=PA62&hl=ru&source=gbs_toc_r&cad=3#v=onepage&q&f=false

² http://biblioteka.vmeda.org/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=586

предположить, что это, написанное на латыни, сочинение не было известно широкому кругу специалистов, в частности А.А. Шошину, поскольку он не упоминает о нем в тексте своей диссертации и не включил его в список литературы к диссертационной работе. Вряд ли возможно, чтобы А.А. Шошин счел малозначимым для упоминания научное исследование, получившее статус диссертации

в его альма-матер и основанное на эксклюзивном материале, собранном в российских колониальных владениях в Северной Америке. Не упоминают этот научный труд и другие отечественные исследователи, что, несомненно, является существенным пробелом в знании истории становления и развития медицинской географии, который мы считаем своим долгом восполнить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шошин А.А. Теоретические основы и методы медико-географических и военных медико-географических исследований: дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград, 1960. 340 с.
2. Чистович Я.А. Кизляр и его медицинская география за 100 лет до настоящего времени. Очерки из истории русских медицинских учреждений XVIII столетия / под ред. Я.А. Чистовича. Санкт-Петербург: Типография Я. Трея, 1870. С. 17–85.
3. Лангелл И. Медико-физическое и топографическое обозрение Казанской губернии и Казани // Всеобщий журнал врачебной науки. 1813. № 4. С. 3–23.
4. Топографическое и медико-физическое описание города Осташкова с его уездом // Всеобщий журнал врачебной науки. 1816. № 6. С. 637–735.
5. фон Аттенгофер Г.Л. Медико-топографическое описание Санкт-Петербурга, главного и столичного города Российской Империи / пер. с нем. Санкт-Петербург, 1820. 449 с.
6. Erdmann J.F. Beiträge zur Kenntniss des Innern von Russland. Th. 1: Medicinische Topographie des Gouvernements und der Stadt Kasan. Riga: Dorpat, 1822. 368 p.
7. Uspenski T. Medico-topographica districtus Ekatherinburgensis et urbis eius descriptio. Mosquae, 1835. 370 p.
8. Доровских Л.В. Наименования территориально-административных единиц и производственных объектов в неолатинском памятнике (на материале «Medico-topographica districtus Ekatherinburgensis et urbis eius descriptio» Тихона Успенского) // Материалы международной конференции: «Этнолингвистика. Ономастика. Этимология»; Сентябрь 8–12, 2009; Екатеринбург. Екатеринбург, 2009. С. 86–88.
9. Гун О. Топографическое описание города Риги: с присовкуплением врачебных наблюдений: в 2 томах / сочиненное в 1798 году, и его императорскому величеству посвященное Оттоном Гуном, медицины доктором и Швейцарского медико-хирургического общества почетным членом / с немецкого переведено Васильем Джунковским, и по высочайшему повелению напечатано в Медицинской типографии. Санкт-Петербург, 1804. 210 с.
10. Лангель И.Ф. Краткое медикофизическое и топографическое обозрение города Казани и губернии оной. Санкт-Петербург, 1809. 48 с.
11. Петров Б.Д. Медико-топографические описания в России (до 1861 г.) // Советское здравоохранение. 1960. № 1. С. 46–52.
12. Иванов А.Е. Ученые степени в Российской империи. XVIII в. – 1917 г. Москва: ИРИ, 1994. 196 с.
13. Leithann H.J. Adumbratio medico-topographica urbis Rigae: dissertatio inauguralis medica / quam consensu et auctoritate amplissimi medicorum ordinis in Universitate Caesarea Literarum Dorpatensi, ut gradum Doctoris Medicinae rite obtineat, loco consueto publice defendet auctor Henricus Ioannes Leithann, Riga-Livonus. Dorpati, 1828. 78 p.
14. Икавитц Э.Х. Медико-топографическое описание Тамбовской губернии: дис. ... д-ра медицины. Москва, 1865. 269 с.
15. Blaschke E. Topographia medica portus Novi-Archangelscensis, sedis principalis coloniarum rossicarum in Septentrionali America (лат.). Санкт-Петербург: K. Wienhöber et filii, 1842. 82 с.
16. Диссертации МХА – ВМА за 150 лет ее существования / сост. Э.С. Вязьменский. Ленинград, 1947. 286 с.
17. Белоглазова С.Б. Здравоохранение в Русской Америке // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2008. № 5. С. 87–93.
18. Краснопеев И.И. Роль выпускников Медико-хирургической академии в исследовании и освоении Аляски // Итоги и перспективы научных исследований по истории медицины. Кишинев, 1973. С. 473–474.
19. Российский государственный военно-исторический архив (РГВИА). Ф. 316. Оп. 63. Д. 1205: Волков Василий.
20. Берви В.Ф. Отрывки из записок путешественника. Казань, 1836. 138 с.
21. РГВИА. Ф. 316. Оп. 63. Д. 661: Беневский.
22. РГВИА. Ф. 316. Оп. 63. Д. 3702: Мейер Григорий Васильевич.
23. РГВИА. Ф. 316. Оп. 63. Д. 392: Блаш Эдуард.
24. Барсуков И. Письма Иннокентия, митрополита Московского и Коломенского. 1828–1855. Санкт-Петербург, 1897. 477 с.
25. Говорливый, Зиновий Степанович // Русский биографический словарь: в 25 томах. Т. 5: Герберский-Гогенлоз / под ред. Н.М. Чулкова. Москва, 1916. С. 431.
26. РГВИА. Ф. 316. Оп. 63. Д. 3864: Марковский Николай.
27. Русская Америка в «Записках» Кирилла Хлебникова. Ново-Архангельск. Москва, 1985. 302 с.
28. Статистический очерк русских владений в Америке // Журнал для чтения воспитанникам военно-учебных заведений. 1843. Т. 44, № 173. С. 68–92.

29. Российско-Американская компания и изучение тихоокеанского севера. 1815–1841: сборник докладов / сост. Т.С. Федорова, Л.И. Спиридонова. Москва: Наука, 2005. 459 с.

30. Романовский А.Д. Пятилетние медицинские наблюдения в колониях Российско-американской компании. Ч. 1, 2 // Журнал министерства внутренних дел. 1849. № 1, Ч. 1. С. 105–130; № 1, Ч. 2. С. 219–236.

31. Говорливый З.С. Краткий обзор болезней во владениях Российско-Американской компании с 1851 по 1859 год // Журнал министерства внутренних дел. 1861. кн. 1., отд. 2, Ч. 48. С. 1–24.

32. Блашке Э.Л. Несколько замечаний о плавании в байдарках и о лисьевских алеутах // Морской сборник. 1848. Т. 1, № 4. С. 115–116; Т. 1, № 5. С. 120–123.

REFERENCES

1. Shoshin AA. *Teoreticheskie osnovy i metody mediko-geograficheskikh i voennykh mediko-geograficheskikh issledovaniy*: [dissertation]. Leningrad, 1960. 340 p. (In Russ.).

2. Chistovich YaA. *Kizlyar i ego meditsinskaya geografiya za 100 let do nastoyashchego vremeni. Ocherki iz istorii russkikh meditsinskikh uchrezhdenii XVIII stoletiya*. Chistovich YaA, editor. Saint Petersburg: Tipografiya Ya. Treya, 1870. P. 17–85. (In Russ.).

3. Langell I. Mediko-fizicheskoe i topograficheskoe obozrenie Kazanskoi gubernii i Kazani. *Vseobshchii zhurnal vrachebnoi nauki*. 1813;(4):3–23. (In Russ.).

4. Topograficheskoe i mediko-fizicheskoe opisanie goroda Ostashkova s ego uездом. *Vseobshchii zhurnal vrachebnoi nauki*. 1816;(6):637–735. (In Russ.).

5. von Attengofer GL. *Mediko-topograficheskoe opisanie Sankt-Peterburga, glavnago i stolichnago goroda Rossiiskoi Imperii*. Translate from deutsche. Saint Petersburg, 1820. 449 p. (In Russ.).

6. Erdmann JF. *Beiträge zur Kenntniss des Innern von Russland. Th. 1: Medicinische Topographie des Gouvernements und der Stadt Kasan*. Riga: Dorpat, 1822. 368 p. (In German).

7. Uspenski T. *Medico-topographica districtus Ekatherinburgensis et urbis eius descriptio*. Mosquae, 1835. 370 p. (In Latin).

8. Dorovskikh LV. Naimenovaniya territorial'no-administrativnykh edinits i proizvodstvennykh ob'ektov v neolatskom pamyatnike (na materiale «Medico-topographica districtus Ekatherinburgensis et urbis eius descriptio» Tikhona Uspenskogo). Proceeding of the international conference: «Ehtnolingvistika. Onomastika. Ehtimologiya»; 8–12 Sept 2009; Yekaterinburg. Yekaterinburg, 2009. P. 86–88. (In Russ.).

9. Gun O. *Topograficheskoe opisanie goroda Rigi: s prisovkupteniem vrachebnykh nablyudenii: v 2 tomakh / sochinennoe v 1798 godu, i ego imperatorskomu velichestvu posvyashchennoe Ottonom Gunom, meditsiny doktorom i Shveitsarskago mediko-khirurgicheskago obshchestva pochetnym chlenom / s nemetskago perevedeno Vasil'em Dzhunkovskim, i po vysochaishemu poveleniyu napechatano v Meditsinskoi tipografii*. Saint Petersburg, 1804. 210 p. (In Russ.).

10. Langel' IF. *Kratkoe medikofizicheskoe i topograficheskoe obozrenie goroda Kazani i gubernii onoi*. Saint Petersburg, 1809. 48 p. (In Russ.).

11. Petrov BD. Mediko-topograficheskie opisanija v Rossii (do 1861 g.). *Sovetskoe zdravookhranenie*. 1960;(1):46–52. (In Russ.).

12. Ivanov AE. *Uchenye stepeni v Rossiiskoi imperii. XVIII v.–1917 g.* Moscow: IRI, 1994. 196 p. (In Russ.).

13. Leithann H.J. *Adumbratio medico-topographica urbis Rigae: dissertatio inauguralis medica / quam consensu et auctoritate amplissimi medicorum ordinis in Universitate Caesarea Literarum Dorpatensi, ut gradum Doctoris Medicinae rite obtineat, loco consueto publice defendet auctor Henricus Ioannes Leithann, Riga-Livonus*. Dorpati, 1828. 78 p. (In Latin).

14. Ikavitts EhKh. *Mediko-topograficheskoe opisanie Tambovskoi gubernii*: [dissertation]. Moscow, 1865. 269 p. (In Russ.).

15. Blaschke E. *Topographia medica portus Novi-Archangelscensis, sedis principalis coloniarum rossicarum in Septentrionali America (Lat.)*. Saint Petersburg: K. Wienhöber et filii, 1842. 82 p. (In Latin.).

16. Vyaz'menskii EhS, editor. *Dissertatsii MKhA – VMA za 150 let ee sushchestvovaniya*. Leningrad, 1947. 286 p. (In Russ.).

17. Beloglazova SB. Zdravookhranenie v Russkoi Amerike. *Vestnik of the Far East branch of the Russian Academy of Sciences*. 2008;(5):87–93. (In Russ.).

18. Krasnopeeov II. Rol' vypusknikov Mediko-khirurgicheskoi akademii v issledovanii i osvoenii Alyaski. *Itogi i perspektivy nauchnykh issledovaniy po istorii meditsiny*. Kishinev, 1973. P. 473–474. (In Russ.).

19. Rossiiskii gosudarstvennyi voenno-istoricheskii arkhiv (RGVIA), F. 316. Op. 63. D. 1205: Volkov Vasilii. (In Russ.).

20. Bervi VF. *Otryvki iz zapisok puteshestvennika*. Kazan, 1836. 138 p. (In Russ.).

21. RGVIA. F. 316. Op. 63. D. 661: Benevskii. (In Russ.).

22. RGVIA. F. 316. Op. 63. D. 3702: Meier Grigorii Vasil'evich. (In Russ.).

23. RGVIA. F. 316. Op. 63. D. 392: Blash Ehduard. (In Russ.).

24. Barsukov I. *Pis'ma Innokentiya, mitropolita Moskovskogo i Kolomenskogo. 1828–1855*. Saint Petersburg, 1897. 477 p. (In Russ.).

25. Govorlivyi, Zinovii Stepanovich. *Russkii biograficheskii slovar': v 25 tomakh. T. 5: Gerberskii-Gogenloeh*. Chulkov NM, editor. Moscow, 1916. P. 431. (In Russ.).

26. RGVIA. F. 316. Op. 63. D. 3864: Markovskii Nikolai. (In Russ.).

27. *Russkaya Amerika v «ZapiskaKH» Kirilla Khlebnikova. Novo-Arkhangelsk*. Moscow, 1985. 302 p. (In Russ.).

28. Statisticheskii ocherk russkikh vladenii v Amerike. *Zhurnal dlya chteniya vospitannikam voenno-uchebnykh zavedenii*. 1843;44(173):68–92. (In Russ.).

29. Fedorova TS, Spiridonova LI, editors. *Rossiisko-Amerikanskaya kompaniya i izuchenie tikhookeanskogo severa. 1815–1841: sbornik dokladov*. Moscow: Nauka, 2005. 459 p. (In Russ.).

30. Romanovskii AD. Pyatiletnie meditsinskie nablyudeniya v koloniyakh Rossiisko-amerikanskoi kompanii. CH. 1, 2. *Zhurnal*

ministerstva vnutrennikh del. 1849;(1-1):105–130; (1-2):219–236. (In Russ.).

31. Govorlivyi ZS. Kratkii obzor boleznei vo vladenyakh Rossiisko-Amerikanskoi kompanii s 1851 po 1859 god. *Zhurnal ministerstva vnutrennikh del*. 1861. Book 1, Is. 2, Part 48. P. 1–24. (In Russ.).

32. Blashke EhL. Neskol'ko zamechanii o plavanii v baidarkakh i o lis'evskikh aleutakh. *Morskoi sbornik*. 1848;1(4):115–116; 1(5):120–123. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Александрович Солдатов**, доктор медицинских наук; e-mail: soldatov_e@mail.ru; Author ID: 243069; eLibrary SPIN: 7714-4968

Светлана Анатольевна Мамаева, кандидат педагогических наук; e-mail: svetanma@list.ru; ORCID: 0000-0001-6775-1958; Researcher ID: X-8369-2018; Author ID: 507980; eLibrary SPIN: 4240-8872

AUTHORS INFO

***Evgenii A. Soldatov**, doctor of medical sciences; e-mail: soldatov_e@mail.ru; Author ID: 243069; eLibrary SPIN: 7714-4968

Svetlana A. Mamaeva, candidate of pedagogical sciences; e-mail: svetanma@list.ru; ORCID: 0000-0001-6775-1958; Researcher ID: X-8369-2018; Author ID: 507980; eLibrary SPIN: 4240-8872

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК: 617-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108075>

ДВА ВЗГЛЯДА НА ПРОБЛЕМУ СЕМЕЙНОЙ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ ПОКОЛЕНИЙ В СВЯЗИ С ЮБИЛЕЯМИ ПРОФЕССОРОВ БИСЕНКОВЫХ — НИКОЛАЯ ПЛАТОНОВИЧА И ЛЕОНИДА НИКОЛАЕВИЧА

Б.Н. Котив, Н.Ф. Фомин, И.И. Дзидзава, О.В. Баринов, Ю.А. Бойцова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Известно, что Н.И. Пирогов в своем дневнике резко критиковал семейственность в истории Императорской медико-хирургической академии в середине XIX в., обозначая это явление термином «непотизм». Вызванная обстоятельствами позиция великого хирурга и патриота идет в разрез с другими примерами, когда семейные отношения становились трамплином в будущее нашей академии. Редкое совпадение, когда в одной семье отмечают крупные юбилеи отца и сына. 2021 г. ознаменован двумя юбилеями в семье профессоров Бисенковых. Случайное совпадение дат стало поводом для анализа тех отношений, которые складывались на разных этапах сложной жизни, связанной и с войнами, и с хирургией, и с преподаванием. Большинство авторов статьи были свидетелями обмена жизненным и хирургическим опытом профессоров Бисенковых, участниками острых дискуссий по ходу научных исследований в области грудной хирургии. Николай Платонович Бисенков жил планами, творческими удачами и неудачами сына, сравнивал свой фронтовой опыт хирурга медсанбата с новыми возможностями хирургии. Нас удивляла его пронизательность, критическая оценка тех изменений, о которых он узнавал благодаря повседневной информации от сына, о текущей клинической работе кафедры. Многие новые исследовательские технологии появлялись на кафедре оперативной хирургии, которой руководил Бисенков-старший, благодаря тесному контакту через сына с клиникой, высочайший уровень и слава о которой была известна хирургам всех республик Советского Союза. Личные взгляды, творческое и научное продолжение Николая Платоновича нашли свое продолжение в сыне. Основными парадигмами своей работы Леонид Николаевич определил внедрение в клиническую практику кафедры видеоторакоскопических вмешательств при травмах груди, оригинальных малоинвазивных методик лечения гнойно-септических заболеваний, разработку наиболее сложных оперативных вмешательств — расширенных и комбинированных резекций при параканкрозных изменениях у больных раком легкого, а также симультанных операций при полинеоплазии, качественную подготовку молодых хирургов. Николая Платоновича и Леонида Николаевича Бисенковых связывали теплые отношения как отца и сына, как двух товарищей, как двух хирургов с боевым опытом, как двух блестящих ученых.

Ключевые слова: Н.П. Бисенков; Л.Н. Бисенков; кафедра оперативной хирургии; топографическая анатомия; кафедра госпитальной хирургии; травмы груди; гнойно-септические заболевания; комбинированные резекции; симультанные операции.

Как цитировать:

Котив Б.Н., Фомин Н.Ф., Дзидзава И.И., Баринов О.В., Бойцова Ю.А. Два взгляда на проблему семейной преемственности поколений в связи с юбилеями профессоров Бисенковых — Николая Платоновича и Леонида Николаевича // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 621–626. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108075>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108075>

TWO VIEWS ON THE FAMILY SUCCESSION PROBLEM WITH REGARDS TO NIKOLAI PLATONOVICH BISENKOV AND LEONID NIKOLAEVICH BISENKOV ANNIVERSARIES

B.N. Kotiv, N.F. Fomin, I.I. Dzidzava, O.V. Barinov, J.A. Boytsova

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. It is known that N.I. Pirogov sharply criticized nepotism in his diary in the history of the Imperial Medical and Surgical Academy in the middle of the 19th century, designating this phenomenon with the term “nepotism.” The great surgeon and patriot’s position caused goes against other examples when family relations became a springboard into our academy’s future. It is a rare coincidence when the same family celebrates the major father and son anniversaries. The family of Professors Bisenkov marked two anniversaries in 2021. The dates’ coincidence became the reason for the analysis of the relations that developed at different stages of a complex life associated with wars, surgery, and teaching. Most of the article’s authors witnessed the exchange of life and surgical experience of the Professors Bisenkovs, and were participants in the acute discussions and course of scientific research in the thoracic surgery field. Nikolai Platonovich Bisenkov lived by the plans, creative successes, and failures of his son and compared his front-line experience as a medical battalion surgeon with new surgery possibilities. His insight and critical assessment of the changes that he learned about through daily information from his son were surprising, about the current clinical work of the department. Many new research technologies were initiated at the Department of Operative Surgery, which was headed by Bisenkov Sr., thanks to close contact through his son in the clinic for the highest level and fame known to surgeons of all the Soviet Union’s republics. Personal views, creative, and scientific continuation of Nikolai Platonovich was found to be in continuation in his son. Leonid Nikolaevich defined the main paradigms of his work as the introduction into the clinical practice of the department of video thoracoscopic interventions for breast injuries, original a minimally invasive treatment method of purulent-septic diseases, the development of the most complex surgical interventions — extended and combined resections for paracancrotic changes in patients with lung cancer, as well as simultaneous operations for polyneoplasia, high-quality training of young surgeons. Nikolai Platonovich and Leonid Nikolaevich Bisenkov had warm relations as father and son, as two comrades, as two surgeons with combat experience, and as two brilliant scientists.

Keywords: N.P. Bisenkov; L.N. Bisenkov; department of operative surgery; topographic anatomy; department of hospital surgery; breast injuries; purulent-septic diseases; combined resections; simultaneous operations.

To cite this article:

Kotiv BN, Fomin NF, Dzidzava II, Barinov OV, Boytsova JA. Two views on the family succession problem with regards to Nikolai Platonovich Bisenkov and Leonid Nikolaevich Bisenkov anniversaries. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):621–626. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108075>

Received: 07.07.2022

Accepted: 11.08.2022

Published: 25.09.2022

Редкое совпадение, когда в одной семье отмечают крупные юбилеи отца и сына. 2021 г. ознаменован двумя юбилеями в семье профессоров Николая Платоновича Бисенкова, которому исполнилось 100 лет со дня рождения (рис. 1), и его сыну — профессору Леониду Николаевичу Бисенкову, отметившему свое 75-летие. Случайное совпадение дат стало поводом для анализа тех отношений, которые складывались на разных этапах сложной жизни обоих юбиляров, связанными и с войнами, и с хирургией, и с преподаванием. Большинство авторов настоящей статьи были свидетелями обмена жизненным и хирургическим опытом профессоров Бисенковых, участниками острых дискуссий по ходу научных исследований, в первую очередь в области грудной хирургии.

Известно, что Н.И. Пирогов в своем дневнике резко критиковал семейственность в истории Императорской медико-хирургической академии в середине XIX в., обозначая это явление термином «непотизм». Его справедливая критика была ответом на демонстративную семейную избирательность, которую он видел у так называемых «черниговцев», когда родственные отношения были основным механизмом продвижения по карьерной лестнице выходцев из южных губерний России. Вызванная обстоятельствами позиция великого хирурга и патриота идет в разрез с другими примерами, когда семейные отношения становились трамплином в будущее нашей академии.

Трудно представить, как сложилась бы судьба потомков И.Ф. Буша, Я.А. Чистовича, С.П. Боткина, В.А. Оппеля и многих других известных фамилий, которые принесли славу академии в двух-трех поколениях, если бы каждому из них пришлось начинать свою творческую жизнь *ab ovo*. В эту парадигму укладывается жизненный путь великого врача древнего мира Гиппократ, который первые шаги в медицине делал вместе со своим дедом и отцом на острове Кос в Греции. В истории медицины немало случаев, когда в семейных династиях заслуженный

авторитет старшего поколения продолжался в авторитете младшего.

Родоначальник творческого союза отца и сына, Николай Платонович Бисенков, родился 4 февраля 1921 г. в деревне Гапоново на Смоленщине в семье крестьян. Среднюю школу окончил в Севастополе. Благодаря своим необычайным личностным качествам: острому и живому уму, целеустремленности, обязательности и последовательности — он блестяще окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (ВМА) в 1942 г. На фронт Николай Платонович попал в качестве хирурга медико-санитарного батальона. Полученный боевой хирургический опыт, события военных лет часто были источником ярких добавлений в содержание лекций, практических занятий, при обсуждении научных проблем или в рассказах о своей непростой жизни в послевоенное время. За самоотверженный труд Николай Платонович Бисенков в 1944 г. был награжден орденом Красной Звезды. После окончания Великой Отечественной войны служил на должностях начальника и ведущего хирурга войскового лазарета, начальника Молоковского санатория. В 1946 г. у Николая Платоновича рождается долгожданный сын Леонид, в котором отец видел смысл жизни и ее продолжение. В 1948 г. перспективный молодой хирург с боевым опытом Н.П. Бисенков поступает в адъюнктуру ВМА при кафедре оперативной хирургии. Начальником кафедры в то время был Алексей Николаевич Максименков, выдающийся ученик основоположника теории индивидуальной анатомической изменчивости органов и систем органов тела человека Виктора Николаевича Шевкуненко. Хирургия всегда нуждалась в точных анатомических сведениях и научной методологии. В свете учения об индивидуальности человека на богатом анатомическом материале, которым обладала кафедра, Николай Платонович в 1952 г. защищает кандидатскую диссертацию «Артерии бронхов человека», а в 1964-м докторскую «Анатомо-физиологические



Рис. 1. Профессор Николай Платонович Бисенков в рабочем кабинете
Fig. 1. Professor Nikolai Platonovich Bisenkov in his office

особенности венечного синуса человека в связи с операциями на нем». Наряду с диссертационными он выполнил большой цикл оригинальных исследований, посвященных изучению анатомо-физиологических изменений при обширных резекциях легких. В 1968 г. ему предоставлена честь возглавить кафедру оперативной хирургии, которой он руководил 15 лет, бережно сохраняя традиции в преподавании, заложенные учителями. Важно отметить, что научные работы Николая Платоновича не ограничивались изучением только морфологии, они рассматривались в тесной связи с функциональными особенностями организма, основными звеньями патогенеза травм и патологических состояний. Лекции Николая Платоновича по основам торакальной хирургии, помимо слушателей академии, посещали студенты других институтов, практикующие врачи, ученые. Свои выдающиеся способности в рисовании он блестяще реализовывал при подготовке диссертаций, монографий, учебной литературы. Н.П. Бисенков — автор 90 печатных работ. Под его руководством подготовлены 3 докторских и 13 кандидатских диссертаций. Монография Николая Платоновича «Хирургическая анатомия груди» удостоена премии Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик (АМН СССР) им. Н.Н. Бурденко, а монография «Хирургическая анатомия живота» — премии АМН СССР им. В.Н. Шевкуненко.

Николай Платонович Бисенков жил планами, творческими удачами и неудачами сына, сравнивал свой фронтальный опыт хирурга медсанбата с новыми возможностями хирургии второй половины XX столетия, которые в наибольшей степени были представлены в Куприяновской клинике академии (клинике хирургии усовершенствования врачей 1 — ХУВ-1). Нас, учеников, удивляла его проницательность, критическое отношение к тем изменениям,

о которых он узнавал благодаря повседневной информации от сына, о текущей клинической работе кафедры. Ряд новых исследовательских технологий появился на кафедре оперативной хирургии, которой руководил Бисенков-старший, исключительно благодаря тесному контакту через сына с клиникой, высочайший уровень работы которой был известен хирургам всех республик СССР.

Личные взгляды, творческие и научные достижения Николая Платоновича нашли свое продолжение в сыне. Леонид Николаевич Бисенков родился в сложное и насыщенное событиями для страны время. Атмосфера становления новой жизни, реконструкция города, пережившего трагедию, какой стала блокада Ленинграда, возвращение к жизни после голода и разрухи во многом определили воспитание сына в духе патриотизма, человеколюбия, стремления к знаниям. Работа отца на кафедре оперативной хирургии представляла собой загадочный мир науки: анатомический театр, музей, обилие наглядных пособий, виварий, регулярные эксперименты, дискуссии с увлеченными слушателями — все это не могло не отразиться на выборе специальности. Мать трудилась операционной медицинской сестрой в одной из клиник академии. Юный Леонид, окруженный «хирургической романтикой», с детства мечтал о карьере клинициста и ученого и, утвердившись в этом важном для каждого молодого человека решении, поступил в ВМА, которую окончил в 1969 г. После окончания академии он два года служил старшим врачом танкового полка 63-й гвардейской мотострелковой дивизии. В 1971 г. Леонид Николаевич блестяще сдал вступительные экзамены в адъюнктуру и покорил своего будущего научного руководителя академика АМН СССР профессора А.П. Колесова своими знаниями, в том числе иностранных языков. Здесь происходит его становление как клинициста и ученого (рис. 2).

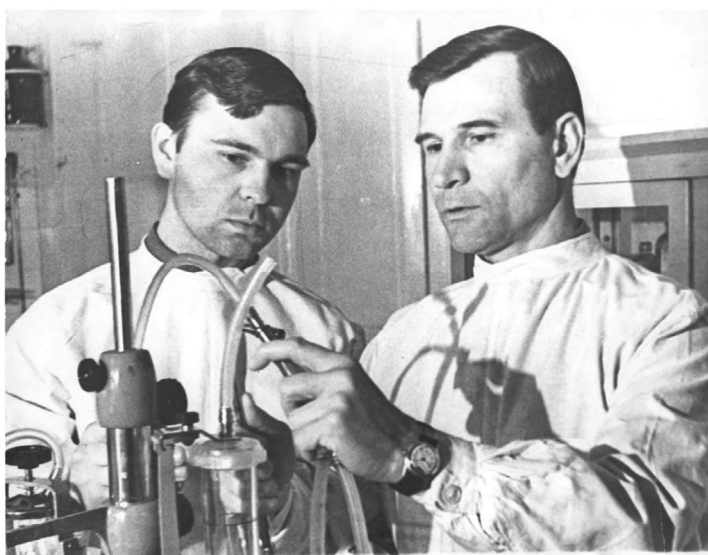


Рис. 2. Адъюнкт Куприяновской клиники Л.Н. Бисенков со своим отцом и наставником профессором Н.П. Бисенковым в лаборатории искусственного кровообращения кафедры оперативной хирургии, 1971 г.

Fig. 2. Associate of Kupriyanov clinic L.N. Bisenkov with his father and mentor Professor N.P. Bisenkov in the laboratory of artificial circulation of the Department of Operative Surgery, 1971



Рис. 3. Профессор Леонид Николаевич Бисенков в кабинете отца, 2022 г.
Fig. 3. Professor Leonid Nikolaevich Bisenkov in his father's office, 2022

Л.Н. Бисенков изучает проблемы хирургии органов груди и живота, особенно много внимания уделяет вопросам оказания помощи при заболеваниях и ранениях легких и пищевода, сердца и органов средостения. В этом направлении он выполняет ряд научных исследований, осваивает опыт ряда ведущих медицинских учреждений Ленинграда. Помимо клинической составляющей научных работ, большое внимание Леонид Николаевич уделяет фундаментальным и экспериментальным разработкам, в этом ему помогает шевкуненковская кафедра, где он получает опыт выполнения прикладных топографо-анатомических исследований и чуткие советы отца.

В 1974 г. Леонид Николаевич под руководством академика А.П. Колесова защищает диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Анатомо-физиологические обоснования чрезжелудочкового способа вспомогательного кровообращения». После окончания адъюнктуры он продолжил работать на кафедре. Здесь он набирает опыт оперативных вмешательств при заболевании легких, пищевода, органов средостения, который расширялся благодаря клинической базе Ленинградской областной клинической больницы.

В 1978–1979 гг. Леонид Николаевич работал хирургом в военно-полевом госпитале в Эфиопии. В перерывах между военными действиями он тщательно собирает и анализирует результаты лечения раненых в грудь. Полученный опыт оказания медицинской помощи в условиях боевых действий лег в основу докторской диссертации «Основные принципы лечения огнестрельных ранений груди» (1981). В тот период Леонид Николаевич оказался самым молодым доктором наук в академии. В своей диссертации он впервые доказал необходимость пересмотра строгих показаний и противопоказаний к неотложной торакотомии. В 1987 г. Л.Н. Бисенкова как высококвалифицированного хирурга, имеющего боевой опыт

оказания помощи раненым, направляют в Демократическую Республику Афганистан консультантом главного хирурга Центрального военного госпиталя афганской армии. В свете военных событий в Афганистане большое внимание научного сообщества ВМА привлекло изучение проблемы минно-взрывных ранений. После завершения служебной командировки профессор Л.Н. Бисенков в 1988 г. становится заместителем начальника кафедры общей хирургии. Здесь он большое время уделяет педагогической деятельности, много оперирует больных с наиболее сложной хирургической патологией пищевода, легких, средостения. В свет выходят его монографии «Хирургия минно-взрывных ранений» (1993), «Хирургическое лечение огнестрельной комбинированной политравмы» (1993). В 1994 г. Леонид Николаевич избран на должность начальника кафедры торакальной хирургии (позже, в 2005 г., реорганизованной вновь в кафедру госпитальной хирургии). Основными принципами своей работы Леонид Николаевич определил внедрение в клиническую практику кафедры видеоторакоскопических вмешательств при травмах груди, оригинальных малоинвазивных методик лечения гнойно-септических заболеваний, разработку наиболее сложных оперативных вмешательств — расширенных и комбинированных резекций при параканкрозных изменениях у большим раком легкого, а также симультанных операций при полинеоплазии. Большое внимание он уделял качественной подготовке молодых хирургов. Заметим, что профессор Л.Н. Бисенков по сей день продолжает обучать будущих врачей и делится с ними опытом.

Николая Платоновича и Леонида Николаевича Бисенковых связывали теплые отношения как отца и сына, как двух товарищей, как двух хирургов с боевым опытом, как двух блестящих ученых. Неизмерима та поддержка, которую оказывал сын отцу в последние годы жизни Николая Платоновича во время его тяжелой болезни. В свою

очередь, душевное тепло, переданное отцом, сын пронес на долгие последующие годы (рис. 3). Вполне закономерно, что Л.Н. Бисенков посчитал своим долгом посвятить свою монографию «Хирургия огнестрельных ранений груди» (2000) отцу, где выразил свою оценку той роли, которую сыграл отец в его жизни: «Светлой памяти родного отца, учителя и друга — профессора Военно-медицинской

академии Николая Платоновича Бисенкова посвящается». Если бы Николай Платонович мог написать на своей очередной монографии посвящение сыну, как это сделал А.В. Вишневский своему сыну — А.А. Вишневскому, то это стало бы точным отражением тех отношений, которые он всю свою жизнь испытывал к Леониду Николаевичу Бисенкову.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Косачев И.Д. Династия профессоров Бисенковых в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова // Материалы международной научной конференции «Сточиковские чтения»; Май, 25, 2018; Москва. Москва: Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, 2018. С. 109–110.
2. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Баринов О.В., и др. Профессору Леониду Николаевичу Бисенкову — 70 лет // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3. С. 277–279.
3. Пирогов Н.И. Вопросы жизни. Дневник старого врача. Санкт-Петербург: Изд-во ВМА, 2008. 392 с.
4. Фомин Н.Ф., Попович М.И. Его постоянный учитель — фронтовой опыт // Военный врач. 2006. № 5-7. С. 7.
5. Фомин Н.Ф., Ништ А.Ю. Ученый, педагог, художник (к 100-летию со дня рождения профессора Н.П. Бисенкова) // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 6. С. 76–79. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_6_76

REFERENCES

1. Kosachev ID. Dynasty of professors Bisenkov in Military Medical Academy after S.M. Kirov. Proceedings of the international science conference «*Stochikovskie chteniya*»; 2018 May 25; Moscow. Moscow: Natsionalnyi nauchno-issledovatel'skii institut obshchestvennogo zdorovya im. N.A. Semashko, 2018. P. 109–110. (In Russ.).
2. Kotiv BN, Dzidzava II, Barinov OV, et al. Professor Leonid Nikolaevich Bisenkov (to the 70th anniversary of his birth). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(3):277–279. (In Russ.).
3. Pirogov NI. *Voprosy zhizni. Dnevnik starogo vracha*. Saint Petersburg: VMA, 2008. 392 p. (In Russ.).
4. Fomin NF, Popovich MI. Ego postoyannyi uchitel — frontovoi opyt. *Voennyy vrach*. 2006;(5-7):7. (In Russ.).
5. Fomin NF, Nisht AY. A scientist, a teacher, an artist (to the 100th anniversary of the birth of Professor N.P. Bisenkov). *Russian Military Medical Journal*. 2021;342(6):76–79. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2021_342_6_76

ОБ АВТОРАХ

***Юлия Александровна Бойцова**, слушатель ординатуры; e-mail: julikapril@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2528-8218; eLibrary SPIN: 2869-2940

Богдан Николаевич Котив, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: kotivbn@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-0517; eLibrary SPIN: 4038-0855

Николай Федорович Фомин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: fominmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3961-1987; eLibrary SPIN: 7713-2412

Илья Игоревич Дзидзава, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: dzidzava@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5860-3053; eLibrary SPIN: 7336-9643

Олег Владимирович Баринов, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: barinov_o@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0717-2564; eLibrary SPIN: 4999-2314

AUTHORS INFO

***Julia A. Boytsova**, residency student; e-mail: julikapril@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2528-8218; eLibrary SPIN: 2869-2940

Bognan N. Kotiv, doctor of medical sciences, professor; e-mail: kotivbn@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-0517; eLibrary SPIN: 4038-0855

Nikolay F. Fomin, doctor of medical sciences, professor; e-mail: fominmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3961-1987; eLibrary SPIN: 7713-2412

Ilya I. Dzidzava, doctor of medical sciences, associated professor; e-mail: dzidzava@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5860-3053; eLibrary SPIN: 7336-9643

Oleg V. Barinov, doctor of medical sciences, associated professor; e-mail: barinov_o@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0717-2564; eLibrary SPIN: 4999-2314

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.11:615.12: 615.47: 355.48

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109458>

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОГО СНАБЖЕНИЯ ВОЙСК (СИЛ) В ХОДЕ ВООРУЖЕННОГО КОНФЛИКТА НА ТЕРРИТОРИИ АФГАНИСТАНА (1979–1989)

Ю.В. Мирошниченко, А.Б. Перфильев, Н.Л. Костенко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлена деятельность медицинской службы по организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил) ограниченного контингента советских войск в период вооруженного конфликта в Афганистане (1979–1989). Установлено, что благодаря грамотной работе специалистов медицинского снабжения в сложнейших условиях в кратчайшие сроки в период создания и наращивания группировки советских войск (сил) была сформирована адаптированная к конкретным условиям деятельности система медицинского снабжения, функционирующая по трем, в значительной степени изолированным, направлениям. Показана работа подразделений и учреждений медицинского снабжения по обеспечению медицинским имуществом войск (сил) в ходе вооруженного конфликта, а также отмечены проблемные вопросы их функционирования, которые были успешно решены благодаря привлечению слушателей факультета руководящего медицинского состава Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Отражены первоочередные задачи, стоящие перед системой медицинского снабжения в период вывода группировки советских войск (сил) из Афганистана, в том числе оказания помощи местному населению и его вооруженным силам путем передачи не только зданий, сооружений, формирований медицинской службы, но и части медицинского имущества. Представлены особенности обеспечения некоторыми лекарственными средствами этапов медицинской эвакуации и военных госпиталей, в частности инъекционными и инфузионными растворами, кислородом медицинским. Проанализирован опыт функционирования системы медицинского снабжения войск (сил) в ходе вооруженного конфликта на территории Афганистана, с выявлением ряда противоречий, которые в дальнейшем были успешно устранены. Подчеркнута роль специалистов медицинского снабжения, благодаря профессионализму и самоотверженности которых, удалось решить все стоящие перед ними задачи по обеспечению медицинским имуществом войск (сил). В целом воинские части и военно-медицинские организации, входившие в состав ограниченного контингента советских войск, были обеспечены медицинским имуществом в пределах фактической потребности, что способствовало своевременному оказанию медицинской помощи и лечению раненых и больных, а также поддержанию на высоком уровне боеспособности войск (сил).

Ключевые слова: вооруженные силы; вооруженный конфликт; ограниченный контингент советских войск; Афганистан; лекарственные средства; медицинская служба; медицинское имущество; медицинские склады; Министерство обороны; система медицинского снабжения.

Как цитировать:

Мирошниченко Ю.В., Перфильев А.Б., Костенко Н.Л. Особенности функционирования системы медицинского снабжения войск (сил) в ходе вооруженного конфликта на территории Афганистана (1979–1989) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 627–636. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109458>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109458>

MEDICAL SUPPLY SYSTEM PECULIARITIES FOR THE TROOPS (FORCE) DURING THE AFGHANISTAN TERRITORY ARMED CONFLICT (1979–1989)

Yu.V. Miroshnichenko, A.B. Perfiliev, N.L. Kostenko

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. Medical service activity in organizing medical equipment provisions to a limited contingent of Soviet troops (forces) during the armed conflict in Afghanistan (1979–1989) was presented. It was established that thanks to the medical supply specialists' competent work in the most difficult conditions in the shortest possible time during the creation and build-up of Soviet troops (forces) grouping, a medical supply system adapted to the specific conditions of activity was formed, functioning in three, largely isolated areas. The work medical supply units and institutions to provide troops (forces) with medical equipment during the armed conflict is shown, as well as the problematic issues of their functioning, which were successfully resolved thanks to the involvement of students from the faculty of Military Medical Academy named after S.M. Kirov. It reflects the priority tasks facing the medical supply system during the withdrawal period of a group of Soviet troops (forces) from Afghanistan, including providing local population assistance and its armed forces by transferring not only buildings, structures, medical service units, but also part of the medical property. The features of certain drug provision for the medical evacuation and military hospitals stages were presented, particularly injection and infusion solutions, as well as medical oxygen. The operational experience of the troops (forces) medical supply system during the armed conflict in Afghanistan was analyzed, and a number of contradictions were identified, which were later successfully eliminated. The medical supply specialists' role was emphasized, whose professionalism and dedication made it was possible to solve all the tasks facing them in providing troops (forces) with medical equipment. In general, military units and military medical organizations that were part of a limited contingent of Soviet troops were provided with medical equipment within their actual need, which contributed to the timely provision of medical care and treatment of the wounded and sick, as well as maintaining a high level of the troops' (forces) combat capability.

Keywords: armed forces; armed conflict; limited contingent of Soviet troops; Afghanistan; medicines; medical service; medical equipment; medical warehouses; Ministry of Defense; medical supply system.

To cite this article:

Miroshnichenko YuV, Perfiliev AB, Kostenko NL. Medical supply system peculiarities for the troops (force) during the Afghanistan territory armed conflict (1979–1989). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):627–636. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109458>

Received: 21.07.2022

Accepted: 04.08.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

В 1978 г. в Афганистане вспыхивает гражданская война. 12 декабря 1979 г. с учетом складывающейся обстановки и «в целях оказания интернациональной помощи дружественному афганскому народу, а также создания благоприятных условий для воспреещения возможности антиафганских акций со стороны сопредельных государств» высшим политическим руководством Союза Советских Социалистических Республик (СССР) принимается решение о вводе в Афганистан советских войск (сил). 25 декабря 1979 г. советско-афганскую границу пересекают первые формирования из так называемого ограниченного контингента советских войск (ОКСВ) — начинается наиболее длительный и масштабный вооруженный конфликт (часто именуется как «Афганская война») с применением Вооруженных сил (ВС) СССР за пределами страны (1979–1989)¹.

К началу марта 1980 г. создание группировки советских войск (сил) на территории Афганистана практически завершается — основу ОКСВ составила 40-я общевойсковая армия. Характер вооруженной борьбы противоборствующих сторон в Афганистане (с одной стороны — соединения и воинские части из состава ОКСВ, а также воинские формирования афганских правительственных вооруженных сил, с другой — группировки моджахедов (душманов), поделившие территорию страны на условные зоны влияния) был одним из важнейших факторов, непосредственно влияющих на организацию медицинского обеспечения войск (сил) и в том числе на функционирование системы медицинского снабжения.

В ходе вооруженного конфликта специалисты медицинского снабжения, действуя в достаточно сложных, а порой и опасных условиях, самоотверженно выполняли комплекс мероприятий по своевременному, полному и бесперебойному обеспечению медицинским имуществом (МИ) ОКСВ на территории Афганистана. Большую помощь специалистам медицинского снабжения 40-й армии в решении вставших перед ними проблемных вопросов оказывали сотрудники Центрального военно-медицинского управления (ЦВМУ) и профессорско-преподавательский состав кафедры военно-медицинского снабжения и фармации Военно-медицинской академии (ВМА).

Цель исследования — выявить ключевые аспекты функционирования системы медицинского снабжения войск (сил) в ходе вооруженного конфликта на территории Афганистана и показать ее вклад в медицинское обеспечение ОКСВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обеспечение МИ группировки советских войск (сил) в начальный период вооруженного конфликта в Афганистане. Общее руководство обеспечением МИ соединений, воинских частей и военно-медицинских организаций на территории Афганистана осуществляло 2-е управление (медицинского снабжения) ЦВМУ.

При создании и наращивании группировки советских войск (сил) в Афганистане подавляющая часть работы по непосредственному выполнению соответствующих мероприятий выполнялась специалистами отдела медицинского снабжения (начальник — Григорий Петрович Головкин) медицинской службы Туркестанского военного округа (ТуркВО). Так, в самом начале ввода советских войск (сил) на территорию Афганистана обеспечение МИ соединений, воинских частей и военно-медицинских организаций окружного подчинения, а также прибывающих в ТуркВО войск (сил) осуществлялось главным образом с 340-го окружного медицинского склада 1-го разряда (Ташкент) и, частично, с 2086-го окружного медицинского склада 4-го разряда (Тахияташ). В декабре 1979 г. для оперативного выполнения мероприятий по обеспечению МИ создаются необходимые резервы на основных направлениях выдвижения войск (сил) в Кушке и Термезе. В их состав вошло 94 наименования МИ, в том числе 68 наименований важнейших лекарственных средств (ЛС), 18 наименований шовных материалов, перевязочных средств (ПС), в том числе комплекты перевязочных стерильных средств (Б-1) и нестерильных (Б-3), а также расходные медицинские изделия (перчатки хирургические, устройства одноразовые для взятия и переливания крови и др.). Для укомплектования недостающей подвижной медицинской и санитарной техники в ТуркВО непосредственно от производителей были поставлены 12 автоперевязочных «АП-2», а также переданы из запасов 34 дезинфекционно-душевые установки «ДДА-66», 2 стерилизационно-дистилляционные установки «СДП-2», 4 войсковые медицинские лаборатории «ВМЛ», подвижная медицинская лаборатория «ПМЛ» и автомобильная кислородоазотодобывающая станция «АКДС-70М». Также медицинской службе ТуркВО значительную помощь в обеспечении МИ войск (сил), следовавших в Афганистан, оказывало Главное аптечное управление Министерства здравоохранения Узбекской Советской Социалистической Республики. Так, на его аптечном складе было закуплено 121 наименование востребованных ЛС, жгуты кровоостанавливающие, зонды желудочные и т. д. [1].

Таким образом, в период развертывания и ввода группировки советских войск (сил) в Афганистан специалисты медицинского снабжения, несмотря на довольно ограниченные возможности, сжатые сроки и большой объем работы, в основном справились с выполнением мероприятий по обеспечению МИ соединений, воинских частей и военно-медицинских организаций при их выдвижении

¹ 5 февраля 1989 г. с территории Афганистана полностью выведены советские войска. Выводом руководил последний командующий 40-й армией генерал-лейтенант Борис Всеволодович Громов (Герой Советского Союза, 1988), который, как утверждается, последним перешел пограничную реку Аму-Дарья (Термез).

к государственной границе и переходе на сопредельную территорию. Вместе с тем стало очевидно, что для своевременного, полного и бесперебойного обеспечения МИ ОКСВ следует сформировать адаптированную к конкретным условиям деятельности систему медицинского снабжения.

Создание системы медицинского снабжения ОКСВ на территории Афганистана. Для обеспечения МИ группировки советских войск (сил) в Афганистане в январе 1980 г. Генеральный штаб (ГШ) ВС СССР установил состав учреждений и подразделений медицинского снабжения ОКСВ, а также определил военные округа, которым поручалось их формирование. Благодаря оперативно принятым мерам уже к 1 марта 1980 г. в интересах обеспечения МИ ОКСВ было развернуто еще 4 медицинских склада со следующими запасами МИ:

- на территории СССР (в составе ТуркВО) — 1872-й армейский медицинский склад 1594-й перевалочной базы (Термез) и 1890-й армейский медицинский склад 1468-й перевалочной базы (Кушка). На каждом из них содержались запасы МИ текущего обеспечения из расчета на одну дивизию на один год по нормам снабжения на мирное время;
- на территории Афганистана — 1474-й армейский медицинский склад 59-й бригады материального обеспечения 40-й армии (Пули-Хумри). На нем предусматривалось содержать запасы МИ специального назначения из расчета на 12 тыс. раненых и больных по войсковой норме на военное время и на личный состав армии на один год по нормам снабжения на мирное время;
- на территории Афганистана — 1569-й гарнизонный медицинский склад (Шинданд). На нем предусматривалось содержать запасы МИ текущего обеспечения

из расчета на одну дивизию на один год по нормам снабжения на мирное время.

Обеспечение кислородом медицинским (КМ) войск (сил) возлагалось на 537-ю кислороддобывающую станцию, а ремонт медицинской техники и оборудования, в том числе подвижной медицинской и санитарной техники — на 39-ю ремонтную группу медицинской техники (РГМТ).

После введения в апреле 1980 г. в штат медицинской службы 40-й армии должности старшего офицера по медицинскому снабжению, а в октябре — должности бухгалтера-фармацевта эффективность выполнения мероприятий по обеспечению МИ группировки советских войск (сил) в Афганистане стала постепенно повышаться.

В период формирования системы медицинского ОКСВ функции базы снабжения на кабульском направлении были возложены на аптеку 650-го военного госпиталя, осуществлявшей позднее, наряду с 1474-м медицинским складом, прием и распределение МИ. На протяжении почти 3 лет аптека этого госпиталя дополнительно выполняла функции медицинского склада. Только в начале 1983 г. по решению ГШ ВС СССР от 23 декабря 1982 г. в Кабуле формируется 3964-й гарнизонный медицинский склад [2].

Анализ складывающейся обстановки показал целесообразность организовать обеспечение МИ войск (сил) по трем, в значительной степени изолированным, направлениям — кабульскому, шиндандскому и кундузскому. Для повышения оперативности обеспечения медицинским имуществом войск (сил) решением начальника медицинской службы 40-й армии начальники медицинских складов были наделены правом самостоятельного принятия решений на его отпуск.



Рис. 1. Справка о командировании Б.А. Чакчира в Афганистан для выполнения боевых и специальных заданий
Fig. 1. Certificate of B.A. Chakchir's secondment to Afghanistan to perform combat and special tasks



Рис. 2. Научно-исследовательская группа и представители медицинской службы 40-й армии (четвертый справа — Б.А. Чакчир, Афганистан, 1981)

Fig. 2. Research group and representatives of the medical service of the 40th Army (fourth from the right—B.A. Chakchir, Afghanistan, 1981)

Большой вклад в научно-методическое обоснование путей совершенствования выполнения мероприятий по обеспечению МИ войск (сил) на территории Афганистана вносили специалисты ЦВМУ МО СССР (Е.Н. Борисов (начальник 2-го управления), В.Г. Тюрин (заместитель начальника 2-го управления, главный провизор МО СССР), В.Е. Акимочкин, А.И. Алаторцев, А.Т. Амельченко, О.В. Воронков, А.И. Степанов и др.), а также профессорско-преподавательский состав кафедры военно-медицинского снабжения и фармации ВМА (Л.Д. Рябых, Б.А. Чакчир, П.Ф. Хвещук и др.). Так, в октябре 1981 г. Б.А. Чакчир в составе научно-исследовательской группы, включавшей в основном ученых и сотрудников академии, был направлен в Афганистан для изучения и обобщения опыта медицинского обеспечения ОКСВ (рис. 1 и 2) [3].

Таким образом, потребовалось около 3 лет для оптимизации системы медицинского снабжения ОКСВ, и к 1984 г. ее состав и структура стали вполне адекватными и в дальнейшем практически не менялись.

Особенности функционирования системы медицинского снабжения ОКСВ в ходе вооруженного конфликта в Афганистане. Несмотря на достаточное количество учреждений и подразделений медицинского снабжения в составе ОКСВ, их типовая организационно-штатная структура не в полной мере соответствовала фактически выполняемому объему работ. Кроме того, номенклатура МИ, входившего в нормы запасов этих складов, была рассчитана на оказание квалифицированной медицинской помощи в военное время (в 1980-х гг. номенклатура МИ, предназначавшегося для использования в военное время, была

довольно ограниченной и не превышала 2,5 тыс. наименований). В то же время в военных госпиталях ОКСВ оказывалась специализированная медицинская помощь, а также осуществлялось лечение отдельных категорий раненых и больных до их полного выздоровления. С учетом этого медицинским складам с самого начала вооруженного конфликта приходилось работать со значительной перегрузкой. Так, в разные годы они обеспечивали медицинским имуществом от 70 до 90 получателей, в число которых входили соединения (дивизии и бригады), отдельные воинские части (подразделения) в том числе авиационные, а также военные госпитали (в начале 4, а в дальнейшем 8, в том числе инфекционные) и т. д. [4].

В начале 1984 г. с помощью проходивших в 40-й армии войсковую стажировку офицеров-провизоров — слушателей факультета руководящего медицинского состава ВМА впервые составляется реестр лицевых счетов соединений, воинских частей (подразделений) и организаций, обеспечиваемых МИ. Это позволило упорядочить закрепление получателей МИ в зависимости от их дислокации к соответствующим медицинским складам:

- к 1474-му медицинскому складу (Пули-Хумри): гарнизоны Пули-Хумри, Кундуза, Файзабада (18 лицевых счетов);
- к 3964-му медицинскому складу (Кабул): гарнизоны Кабула, Чарикара, Саланга, Джелалабада, Баграма, Газни, Гардеза, Шахджоя (48 лицевых счетов);
- к 1569-му медицинскому складу (Шинданд): гарнизоны Шинданда, Герата, Кандагара, Лашкаргаха, Гиришка (25 лицевых счетов).

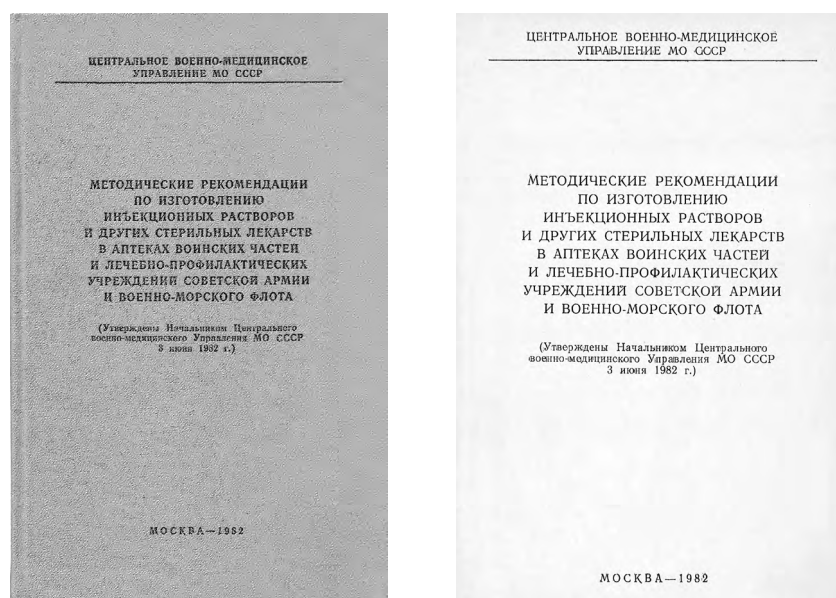


Рис. 3. Обложка и титульный лист «Методических рекомендаций по изготовлению инъекционных растворов...» (1982)

Fig. 3. Cover and title page of "Guidelines for the manufacture of injection solutions ..." (1982)

Благодаря принятым мерам определение потребности в МИ и его истребование стали проводиться отдельно для каждого направления. Был налажен мониторинг за обеспеченностью МИ соединений, воинских частей (подразделений) и организаций, а также улучшен контроль за деятельностью учреждений и подразделений медицинского снабжения.

С начала 1984 г. на медицинских складах ТуркВО, а также в учреждениях и подразделениях медицинского снабжения ОКСВ организуется накопление переходящих запасов МИ и создаются его резервы по основной номенклатуре. Через несколько месяцев эта работа дает ощутимые результаты — к 1 мая МИ содержится: в ТуркВО — на 8,5 тыс. коек; в отдельных медицинских батальонах (омедб) дивизий и военных госпиталях ОКСВ — на 6 тыс коек. На медицинских складах 40-й армии формируется и поддерживается переходящий 3-месячный запас МИ. На случай массового поступления инфекционных больных заблаговременно создаются запасы необходимого МИ. Так, к 1 июня 1984 г. накапливаются ЛС (в том числе антибиотики) для лечения 5 тыс. больных брюшным тифом и паратифами, а также 15 тыс. больных инфекционным гепатитом. Позднее запасы увеличиваются и позволяют проводить лечение соответственно 7 тыс. и 17 тыс. больных. Препараты для химиопрофилактики и лечения малярии (делагил, примахин и др.) сосредотачиваются как в учреждениях и подразделениях медицинского снабжения ОКСВ, так и на 340-м окружном медицинском складе ТуркВО и на 320-м Центральном медицинском складе (Мытищи, Московская обл.). Также на 1474-м медицинском складе (Пули-Хумри) содержатся неприкосновенные запасы МИ на 12 тыс. раненых и больных. Израсходованное

в течение года МИ из этих запасов и резервов регулярно пополнялось [4, 5].

Своевременное восстановление работоспособности медицинской техники и оборудования, в том числе подвижной медицинской и санитарной техники, обеспечивалось за счет накапливаемых запасных частей и ремонтных материалов по номенклатуре, утвержденной ЦВМУ МО СССР.

В интересах ОКСВ вышестоящими органами управления (ЦВМУ МО СССР и медицинская служба ТуркВО) ежегодно планировались поставки МИ, включая подвижную медицинскую и санитарную технику. Контроль за выполнением плана снабжения постоянно осуществлялся не только со стороны ЦВМУ МО СССР, но и со стороны аппарата заместителя МО СССР — начальника Тыла ВС СССР. Так, в разрабатываемых каждый год штабом Тыла ВС СССР комплексных планах совершенствования тылового обеспечения ОКСВ предусматривались и мероприятия по улучшению обеспечения МИ войск (сил).

В ходе научно-методического сопровождения мероприятий по совершенствованию функционирования системы медицинского снабжения ОКСВ специалистами ЦВМУ при активном и непосредственном участии ученых и сотрудников ВМА были разработаны перечни ЛС для оказания медицинской помощи и лечения некоторых категорий раненых (например, на одного раненого травматологического профиля, на одного раненого нейрохирургического профиля и др.), временные нормы расхода МИ для лечения больных вирусным гепатитом и брюшным тифом, а также другие служебные документы. Например, росту профессионализма фармацевтического персонала военных аптек способствовали изданные

в 1982 г. «Методические рекомендации по изготовлению инъекционных растворов и других стерильных лекарств в аптеках воинских частей и лечебно-профилактических учреждений Советской армии и Военно-морского флота» (рис. 3). Их, с учетом опыта работы аптек этапов медицинской эвакуации и военных госпиталей в Афганистане, подготовили сотрудники кафедры военно-медицинского снабжения и фармации ВМА (Л.Д. Рябых, П.Ф. Хвещук), а также специалисты Научно-исследовательского института военной медицины МО СССР (А.И. Чирков) и медицинской службы ТуркВО (Г.П. Головки).

Все это в немалой степени способствовало объективизации определения потребности в различных видах МИ, и в первую очередь ЛС медицинских подразделений соединений (воинских частей) и военно-медицинских организаций. Благодаря анализу и обобщению опыта работы учреждений и подразделений медицинского снабжения поэтапно оптимизировалась их организационно-штатная структура и улучшалась материально-техническая база. К сожалению, не все инициативы воплощались в жизнь. Так, в силу ряда причин не удавалось завершить начатую в 1986 г. разработку норм снабжения МИ войск (сил) в вооруженных конфликтах, которые бы органично дополнили нормы снабжения МИ войск (сил) на военное время, рассчитанные на крупномасштабную войну с применением оружия массового поражения.

Особенности функционирования системы медицинского снабжения в период вывода группировки советских войск (сил) из Афганистана. 15 мая 1988 г. начался планомерный вывод группировки советских войск (сил) с территории Афганистана, который закончился 15 февраля 1989 г., — длившийся 2238 дней вооруженный конфликт завершился.

Первоочередные задачи, вставшие перед системой медицинского снабжения при планировании мероприятий по подготовке к выводу ОКСВ из Афганистана, заключались в проведении инвентаризации МИ, сверке данных его учета в соединениях, воинских частях и организациях с соответствующими данными медицинской службы 40-й армии, списании МИ и т. д. Одновременно с этим решались вопросы по обеспечению МИ (прежде всего, ЛС) войск (сил) до их передислокации на территорию СССР и созданию 3-месячного запаса на начальный период пребывания в новых местах назначения. Для этого была определена потребность в МИ и разработан сетевой график его подачи с учетом сроков убывания. Запасы МИ пополнялись из медицинских складов, а с началом возвращения войск (сил) на территорию СССР каждой воинской части (организации) был выдан аттестат на МИ.

Правительством СССР было принято решение об оказании помощи народу Афганистана и его вооруженным силам. В ее рамках планировалось передать не только здания и сооружения формирований медицинской службы, но и часть МИ. Для этого необходимо было оценить

возможности по передаче ЛС, медицинской техники и оборудования (в том числе стационарно установленных образцов), а также другого МИ. Требуемые расчеты выполнялись специалистами медицинской службы 40-й армии при непосредственном участии представителей ЦВМУ МО СССР. В результате афганская сторона получила МИ более чем на 5,5 млн руб. (в том числе ЛС, всю стационарную медицинскую технику и оборудование). Передача была оформлена актами с приложением перечня медицинского имущества на двух языках: русском и дари (фарси-кабули).

Опыт деятельности медицинской службы ВС СССР во время вооруженного конфликта в Афганистане, в том числе по организации обеспечения МИ ОКСВ, был обобщен в фундаментальном 5-томном труде «Опыт медицинского обеспечения войск в Афганистане 1979–1989 гг.». В предисловии к нему заместитель Председателя Правительства Российской Федерации, Министр обороны Российской Федерации С.Б. Иванов писал: «Не вызывает сомнений, что авторский коллектив этого издания внес достойную лепту в решение двуединой задачи: сохраняя преемственность поколений медицинских работников и научных школ, способствовать дальнейшему развитию военной медицины. Уверен, этот пятитомник... займет достойное место в ряду других научных изданий современной России» [1].

Особенности обеспечения некоторыми ЛС этапов медицинской эвакуации и военных госпиталей. Величина и структура санитарных потерь, а также высокий удельный вес инфекционной заболеваемости (брюшной тиф, паратиф, гепатиты и др.) среди личного состава предопределили крайне высокую потребность в инъекционных, в том числе инфузионных, растворах. Например, ежедневная потребность в них военных госпиталей составляла около 500 л. Не намного отличалась от этого показателя потребность омедб дивизий. При этом удовлетворить такую высокую потребность в инъекционных растворах за счет соответствующих ЛС заводского производства возможно было не более чем на половину. В этой связи в аптеках всех военных госпиталей и омедб дивизий массово изготавливались инъекционные, в том числе инфузионные, растворы глюкозы 5%, натрия хлорида 0,9 и 10%, новокаина 0,25; 0,5; 1 и 2%, натрия гидрокарбоната 4%, Рингера и Рингера — Локка и др.

В 1985 г. из-за возросшего объема работ военных аптек по изготовлению инфузионных растворов в состав 3964-го медицинского склада включается отделение трансфузионных растворов (не имело аналогов на всех других медицинских складах), оснащенное полевой фармацевтической лабораторией (ПФЛ) (отделение полностью укомплектовывается значительно позже и приступает к работе только в первой половине 1987 г.). С помощью ПФЛ ежедневно можно было изготавливать до 500 л инфузионных растворов. Однако реализовать



Рис. 4. Автомобильная кислородоазотодобывающая станция «АКДС-70М» (в составе 537-й кислороддобывающей станции)
Fig. 4. Automobile oxygen and gas extraction station «AKDS-70M» (as part of the 537th oxygen production station)

все возможности ПФЛ в полном объеме так и не удалось, так как в ходе ее относительно краткосрочной эксплуатации выявились некоторые конструктивные недоработки. Вместе с тем опыт использования ПФЛ в реальных условиях был учтен в разработанной авторским коллективом кафедры военно-медицинского снабжения и фармации ВМА (П.Ф. Хвещук, Ю.В. Мирошниченко и др.) и изготовленной во второй половине 1990-х гг. на 28-м военном заводе на базе автомобиля повышенной проходимости полевой лаборатории инъекционных растворов. Реализованные прогрессивные технико-технологические решения сделали возможным осуществлять массовое изготовление в полевых условиях инъекционных растворов в полимерных контейнерах. Позже, в рамках проводившихся в середине-конце 2000-х гг. научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по замыслу и непосредственному участию ученых и сотрудников ВМА (Ю.В. Мирошниченко, С.З. Умаров и др.) создаются такие образцы технологического оборудования для оснащения военных аптек в полевых условиях, как установка для изготовления инъекционных растворов «УИР-А» (принята на снабжение ВС, 2011) и аквадистиллятор с закрытым контуром охлаждения «АЗКО» (принят на снабжение ВС, 2011). В настоящее время работы в этом направлении продолжают. Так, в 2022 г. должно завершиться создание новой стерилизационно-дистилляционной установки «СДП-4» (военно-научное сопровождение работ проводит ВМА, научный руководитель — Ю.В. Мирошниченко, ответственный исполнитель — Р.А. Еникеева). В ближайшей перспективе в соответствии с решением координационного научно-технического совета Главного военно-медицинского управления и с учетом поддержки Российской академии

наук, а также имеющегося научно-технического задела и накопленного опыта планируется создать подвижную лабораторию для изготовления инфузионных растворов в полевых условиях (производительность — 500–600 л/сут.) [6].

Особая роль при оказании медицинской помощи принадлежит КМ, особенно в экстренной и неотложной формах. Ввиду невозможности наладить обеспечение КМ этапов медицинской эвакуации и военных госпиталей из СССР или местных источников на территории Афганистана была развернута 537-я кислороддобывающая станция в составе одной автомобильной кислородоазотодобывающей станции «АКДС-70М» (рис. 4).

537-я кислороддобывающая станция обеспечивала КМ соединения, воинские части и военно-медицинские организации на кабульском направлении. На шиндандском направлении, по согласованию с командованием Военно-воздушных сил, потребность в КМ удовлетворял отдельный батальон аэродромно-технического обслуживания, дислоцировавшийся на аэродроме в Шинданде. Аналогичным порядком обеспечивались КМ этапы медицинской эвакуации и военные госпитали в Баграме, Кундузе, Кандагаре, Джелалабаде и др. [1].

Благодаря принятым мерам недостатка в КМ соединения, воинские части и военно-медицинские организации не испытывали. Вместе с тем опыт эксплуатации АКДС-70М показал, что в характерных для Афганистана природно-климатических условиях невозможно было достичь предусмотренных показателей. Например, производительность АКДС-70М (по жидкому кислороду) снижалась до 45 кг/ч (вместо нормативной — 70 кг/ч по жидкому и газообразному кислороду). Также отмечалась ее неустойчивая работа при получении

газообразного кислорода. Кроме того, из-за высокой температуры воздуха заметно увеличивалось время выхода АКДС-70М на рабочий режим и усложнялось ее техническое обслуживание. Исходя из этого, был сделан вывод о целесообразности оснащения этапов медицинской эвакуации и военных госпиталей собственными средствами получения КМ. К сожалению, полноценно решить эту проблему удалось через много лет — только в 2021 г., когда на снабжение ВС была принята мобильная установка для получения, накопления (хранения), доставки, распределения КМ газообразного, смонтированная на автоприцепе в контейнерном исполнении («МУПК-КБА-93»), созданная по замыслу и непосредственному участию ученых и сотрудников ВМА (Ю.В. Мирошниченко, Р.А. Еникеева и др.) [6].

Краткие итоги деятельности по обеспечению МИ группировки советских войск (сил) в Афганистане. Анализ опыта функционирования системы медицинского снабжения войск (сил) в ходе вооруженного конфликта на территории Афганистана позволил выявить целый ряд противоречий между:

- практикой организации оказания медицинской помощи в локальном вооруженном конфликте и существующими подходами к обеспечению МИ войск (сил) в военное

время (разработанными применительно к крупномасштабной войне);

- величиной и структурой санитарных потерь и номенклатурой, а также количеством МИ для оказания медицинской помощи и лечения раненых и больных;
- реальными возможностями этапов медицинской эвакуации и военных госпиталей по оказанию медицинской помощи и лечению раненых и больных и величиной установленных для них запасов МИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом состав и структура учреждений и подразделений медицинского снабжения по обеспечению МИ группировки советских войск (сил) в Афганистане позволили успешно решить стоящие перед ними задачи. Благодаря самоотверженности личного состава учреждений и подразделений медицинского снабжения соединения воинские части и военно-медицинские организации, входившие в состав ОКСВ, были обеспечены МИ в пределах фактической потребности, что способствовало своевременному оказанию медицинской помощи и лечению раненых и больных, а также поддержанию на высоком уровне боеспособности войск (сил).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Опыт медицинского обеспечения войск в Афганистане 1979–1989 гг. В 5 т. Т. 1: Организация медицинского обеспечения войск / под ред. И.В. Синопальникова. Москва: ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко, 2006. 468 с.
2. Воронков О.В. Обеспечение медицинским имуществом советских войск в Афганистане // Военно-исторический журнал. 2019. № 11. С. 57–64.
3. Мирошниченко Ю.В. Военная фармация в академии: вчера, сегодня, завтра. Актовая речь, посвященная 222-й годовщине со дня основания Военно-медицинской академии. Санкт-Петербург: ВМА, 2020. С. 43.
4. Нечаев Э.А. Опыт медицинского обеспечения советских войск в Афганистане и вопросы дальнейшего развития воен-

ной медицины // Военно-медицинский журнал. 1992. № 4–5. С. 13–18.

5. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Кононов В.Н., и др. Организация обеспечения медицинским имуществом Вооруженных сил Советского Союза в 70–80-е годы XX века // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. Т. 20, № 1. С. 268–279. DOI: 10.17816/brmma12370

6. Мирошниченко Ю.В., Ивченко Е.В., Кононов В.Н., и др. Перспективные направления инновационного развития фармации в военном здравоохранении России // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 179–188. DOI 10.17816/brmma101106

REFERENCES

1. Sinopal'nikov IV, editor. *Opyt meditsinskogo obespecheniya voisk v Afganistane 1979–1989 gg. V 5 t. T. 1: Organizatsiya meditsinskogo obespecheniya voisk*. Moscow: GVKG imeni akademika N.N. Burdenko, 2006. 468 p. (In Russ.).
2. Voronkov OV. Uppliyng soviet troops in Afghanistan with medical stock. *Military history magazine*. 2019;(11):57–64. (In Russ.).
3. Miroshnichenko YuV. *Voennaya farmatsiya v akademii: vchera, segodnya, zavtra. Aktovaya rech', posvyashchennaya 222-i godovshchine so dnya osnovaniya Voenno-meditsinskoi akademii*. Saint Petersburg: VMA, 2020. P. 43. (In Russ.).

4. Nechaev EhA. Opyt meditsinskogo obespecheniya sovetskikh voisk v Afganistane i voprosy dal'neishego razvitiya voennoi meditsiny. *Military medical journal*. 1992;(4–5):13–18. (In Russ.).

5. Miroshnichenko YuV, Bunin SA, Kononov VN, et al. Organization of the soviet armed forces medical supply in 1970's and 1980's. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(1): 268–279. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma12370

6. Miroshnichenko YuV, Ivchenko EV, Kononov VN, et al. Prospective directions for innovative development strategies in pharmacy in the military health system of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):179–188. (In Russ.). DOI 10.17816/brmma101106

ОБ АВТОРАХ

***Александр Борисович Перфильев**, кандидат фармацевтических наук; e-mail: alex_perfilev@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9947-1296; eLibrary SPIN: 6843-2803

Юрий Владимирович Мирошниченко, доктор фармацевтических наук, профессор; e-mail: miryv61@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3645-2071; eLibrary SPIN: 9723-1148

Наталья Леонидовна Костенко, кандидат фармацевтических наук, доцент; e-mail: bobkvn@rambler.ru;
eLibrary SPIN: 8559-7624

AUTHORS INFO

***Alexander B. Perfiliev**, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: alex_perfilev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9947-1296; eLibrary SPIN: 6843-2803

Yuri V. Miroshnichenko, doctor of pharmaceutical sciences, professor; e-mail: miryv61@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3645-2071; eLibrary SPIN: 9723-1148

Natalya L. Kostenko, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor; e-mail: bobkvn@rambler.ru;
eLibrary SPIN: 8559-7624

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 617-001+617.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107160>

ВКЛАД ВАСИЛИЯ ИЛЬИЧА КОПАНЕВА В ФУНДАМЕНТАЛЬНУЮ И ПРАКТИЧЕСКУЮ ПОДГОТОВКУ АВИАЦИОННЫХ ВРАЧЕЙ (К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

А.А. Благинин, В.Н. Шабалин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлены основные вехи жизни и творческого пути одного из руководителей научной школы авиационной и космической медицины Василия Ильича Копанева — доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Советской Федеративной Социалистической Республики, генерал-майора медицинской службы. Научно-педагогическая деятельность профессора В.И. Копанева широко известна своими исследованиями психофизиологических особенностей труда специалистов летного профиля, поисками путей коррекции функционального состояния организма. Василий Ильич изучал динамику показателей вестибулярного анализатора при действии ускорения Кариолиса. Приоритетные разработки вопросов вестибулярной устойчивости, скрытых форм укачивания летчиков и космонавтов также принадлежат В.И. Копаневу. Он внес значительный вклад в изучение психофизиологических особенностей труда летчиков дальней, военно-транспортной, а также морской и вертолетной авиации. Несомненна заслуга В.И. Копанева и его учеников в изучении физиологических механизмов адаптации космонавтов к условиям невесомости. Василий Ильич был высококвалифицированным педагогом и организатором. Ему принадлежит важная роль в формировании структурно-логической схемы обучения авиационных врачей академии, подготовке перечня практических навыков и умений, подлежащих обязательной отработке на учебных занятиях. Под его руководством кафедра авиационной и космической медицины стала профильной для факультета подготовки врачей для Военно-воздушных сил. В учебной работе он уделял большое внимание практической направленности преподавания и совершенствованию лабораторной базы кафедры в соответствии с требованиями повседневной профессиональной деятельности авиационных врачей. Под его руководством была произведена реконструкция учебной базы с последующим созданием тематических аудиторий. Своей плодотворной научно-исследовательской и педагогической работой В.И. Копанев внес существенный вклад в развитие отечественной авиационной и космической медицины и, в частности, в формирование российской системы медицинского обеспечения космических полетов.

Ключевые слова: В.И. Копанев; авиационная психофизиология; авиационная и космическая медицина; статокINETическая устойчивость; невесомость; функциональное состояние; работоспособность; адаптация; научный сотрудник; авиационная медицина; авиационная психология; психология.

Как цитировать:

Благинин А.А., Шабалин В.Н. Вклад Василия Ильича Копанева в фундаментальную и практическую подготовку авиационных врачей (к 95-летию со дня рождения) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 637–642. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107160>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107160>

THE VASILY ILYICH KOPANEV CONTRIBUTION IN THE FUNDAMENTAL AND PRACTICAL TRAINING OF AVIATION DOCTORS (95TH ANNIVERSARY)

A.A. Blaginin, V.N. Shabalin

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The milestones of the life and creative path of one of the scientific school of aviation and space medicine's heads are presented here, Vasily Ilyich Kopanev—doctor of medical sciences, professor, Honored Scientist of The Russian Soviet Federative Socialist Republic, Major-General of Medical Service. Professor V.I. Kopanev's scientific and pedagogical activity is widely known for his studies of the psychophysiological features of flight specialists' work and the search for ways to correct the functional state of the body. Vasily Ilyich studied the dynamics of the vestibular analyzer indicators under the Karyolis acceleration action. Priority developments of vestibular stability issues, and hidden forms of pilots and cosmonauts' motion sickness are attributed to V.I. Kopanev. He made a significant contribution to the study of the psychophysiological features of long-range, military transport pilots' work, as well as marine and helicopter aviation. The merit of V.I. Kopanev and his students' work and study on the physiological mechanisms of adaptation to the conditions of weightlessness of cosmonauts is undeniable. Vasily Ilyich was a highly qualified pedagogue and organisator. He has an important role in the development of the structure-logical teaching scheme the academy's aviation doctors and preparation of the list of practical skills and abilities that are subject to be worked off in teaching lessons. Under his leadership, the department of aviation and cosmic medicine shaped the air force's faculty of training doctors. In education, he was paid considerable attention to the practical application of teaching and to the improvement of the department laboratory base in accordance with the requirements of everyday professional activities of aviation doctors. Under his leadership, the training base was reconstructed with the creation of thematic classrooms. With his fruitful research and pedagogical work, V.I. Kopanev made a significant contribution to the development of domestic aviation and space medicine, particularly in the formation of the Russian system of medical support for space flights.

Keywords: V.I. Kopanev; aviation psychophysiology; aviation and space medicine; statokinetic stainability; weightlessness; zero gravity; functional state; efficiency; adaptation; research scientist; aviation medicine; aviation psychology; psychology.

To cite this article:

Blaginin AA, Shabalin VN. The Vasily Ilyich Kopanev contribution in the fundamental and practical training of aviation doctors (95th anniversary). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):637–642. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107160>

Received: 06.05.2022

Accepted: 11.08.2022

Published: 25.09.2022

За годы существования Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова много написано и сказано о достижениях ученых академии как клинического профиля, так и физиологических направлений. В то же время весьма мало уделено внимания достижениям специалистов академии по авиационной и космической медицине, и в частности школы заслуженного деятеля науки Российской Советской Федеративной Социалистической Республики (РСФСР), доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента Российской академии космонавтики генерала-майора медицинской службы Василия Ильича Копанева. В канун 95-летнего юбилея со дня его рождения мы попытались этот пробел восстановить.

В.И. Копанев родился 5 июня 1927 г. в деревне Малые Копани Кировской области. После окончания Военно-морской медицинской академии в 1949 г. исполнял обязанности старшего врача авиационного полка (1949–1952), был слушателем лечебно-профилактического факультета по усовершенствованию авиационных врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (1952–1954), исполнял обязанности офицера учебного отдела академии (1954–1957), адъюнкта кафедры физиологии военного труда, а затем кафедры авиационной медицины (1957–1961). В 1954 г. заочно без отрыва от службы закончил биолого-почвенный факультет Ленинградского государственного университета. После окончания адъюнктуры и защиты кандидатской диссертации служил 12 лет в Институте авиационной и космической медицины в Москве в должностях младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника, начальника научно-исследовательской лаборатории и начальника отдела (1961–1973). С 1973 по 1991 г. возглавлял кафедру авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. С 1991 по 1992 г. являлся старшим научным сотрудником Военно-медицинского музея Министерства обороны Российской Федерации.

В.И. Копанев — крупный специалист по проблеме статокINETической устойчивости летчиков и космонавтов. Он внес значительный вклад в изучение психофизиологических особенностей труда летчиков дальней, военнотранспортной, а также морской и вертолетной авиации. Несомненна заслуга В.И. Копанева и его учеников в изучении физиологических механизмов адаптации космонавтов к условиям невесомости.

Его ученики успешно возглавляли и возглавляют научно-педагогические коллективы страны. Так, профессор С.И. Лустин руководил, а А.А. Благинин в настоящее время руководит кафедрой авиационной и космической медицины академии, профессора В.В. Власов и А.В. Козлов возглавляли кафедру авиационной и космической медицины Военно-медицинского факультета при Саратовском медицинском университете, профессор А.А. Боченков руководил научно-исследовательской лабораторией обитаемости академии, кандидаты медицинских наук И.К. Тарасов и А.И. Скиба возглавляли медицинские управления Центра подготовки космонавтов



Василий Ильич Копанев

им. Ю.А. Гагарина, а Н.А. Померанцев и В.М. Виничук руководили медицинскими службами воздушных армий.

Профессор Копанев В.И. постоянно жил в большом труде и не стремился к легкой жизни. Он оставил о себе добрую память как о большом труженике, высококвалифицированном специалисте и гуманном человеке.

В.И. Копанев — высококвалифицированный педагог. Ему принадлежит важная роль в формировании в академии квалификационных характеристик на выпускников факультета подготовки врачей для Военно-воздушных сил, структурно-логической схемы их подготовки и составления сквозной программы преподавания авиационной и космической медицины на смежных кафедрах в академии. В 1976 г. кафедра при его непосредственном участии была превращена в профильную, а с 1991 г. — выпускающую кафедру по факультету подготовки врачей для Военно-воздушных сил. В своей работе по совершенствованию учебного процесса он много внимания уделял практической направленности обучения и приведению учебно-лабораторной базы в соответствие с требованиями повседневной профессиональной деятельности авиационного врача, в 70–80 гг. производилась реконструкция учебной базы с последующим созданием тематических учебных классов, оснащенных современным оборудованием авиационного врача, составлен перечень обязательных практических навыков авиационного врача, подлежащих отработке слушателями на занятиях, в учебных классах и на стажировке. Впервые в академии на курсовых и государственных экзаменах по авиационной и космической медицине введен тестовый контроль теоретических знаний, экзамен по практической части, где экзаменуемым предлагалось практически выполнять отдельные исследования и тренировки летного состава. Будучи опытным авиационным врачом, В.И. Копанев грамотно и блестяще читал лекции по авиационной и космической медицине для слушателей I, III, V и VI факультетов академии.

В.И. Копанев был членом ученого совета академии, председателем академической комиссии по проблеме «Медицинское обеспечение полетов на новых летательных аппаратах», членом специализированного диссертационного

совета по авиационной, космической и морской медицине, председателем секции авиационной и космической медицины Санкт-Петербургского общества физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М. Сеченова, членом редакционного совета журнала «Космическая биология и авиакосмическая медицина», а также большой медицинской энциклопедии. Принимал участие во многих физиологических съездах, симпозиумах и конференциях как в стране, так и за рубежом (в 1975 г. в Мексике, в 1980 г. в Германской Демократической Республике).

Василий Ильич совмещал успешную преподавательскую деятельность с проведением большой плодотворной научно-исследовательской работы по физиологии летного и космического труда, успешность выполнения которой во многом зависела от его большого трудолюбия и хорошей научной подготовленности, которую он получил в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и научно-исследовательском Центре (авиационно-космической медицины и военной эргономики) в г. Москве.

На формирование его научных взглядов большое влияние оказала адъюнкская подготовка, которую он проходил на кафедре физиологии военного труда в 1957 г. Руководил адъюнкской подготовкой ученик И.П. Павлова и Л.А. Орбели профессор М.П. Бресткин. В последующие годы адъюнкская подготовка проходила на кафедре авиационной медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова под руководством ученика Л.А. Орбели профессора Г.Л. Комендантова, который привил ему большую любовь к исследовательской работе и научил грамотно обобщать и анализировать исследовательский материал.

Научные направления исследовательской работы В.И. Копанева многогранны. Основными из них являются:

- изучение статокINETической устойчивости летчиков и космонавтов;
- изучение физиологических механизмов адаптации организма космонавтов к условиям невесомости;
- изучение психофизиологических особенностей профессиональной деятельности летчиков и космонавтов в различных родах авиации;
- изучение влияния гИПОГЕОМАГНИТНОГО поля на биологические объекты.

Первые исследования В.И. Копанева (1960) были посвящены изучению особенностей профессиональной деятельности авиационных специалистов при укачивании. Данные исследования показывают его незаурядные способности как ученого, способного разбираться в физиологических механизмах наблюдаемых реакций организма. Опираясь на работы Н.Н. Лозанова (1939) В.И. Копанев научно доказал, что в основе укачивания лежит перераздражение не только рецепторов вестибулярного анализатора, но и рецепторов других афферентных систем. Совместно с Г.Л. Комендантовым и Е.М. Югановым В.И. Копанев значительно углубил учение Н.Н. Лозанова о статокINETической устойчивости человека [1, 2]. Им было уточнено само определение статокINETической устойчивости человека, под которой

понимается способность организма воспринимать внешнее пространство и осуществлять функцию равновесия тела, сохранять стабильную деятельность и обеспечивать высокий уровень профессиональной работоспособности человека при воздействии статокINETических раздражений, возникающих как при пассивных, так и при активных перемещениях в пространстве [3].

В.И. Копанев доказал, что статокINETическая устойчивость определяет устойчивость человека не только к вестибулярным стимулам, но и к раздражителям, адресованным к другим анализаторам (экстероцептивного и интероцептивного характера). Она более адекватно отражает работоспособность организма человека при комплексном воздействии раздражителей, возникающих в процессе перемещения в пространстве, в отличие от изолированно определяемых вестибулярной, оптокинетической и других видов устойчивости [1, 2, 4].

Изучая физиологические механизмы снижения статокINETической устойчивости летного состава, кроме рефлекторного и условнорефлекторного механизмов, В.И. Копанев указал на важную роль в этом процессе нарушения функциональной системности анализаторов, осуществляющих восприятие пространства (оптические раздражители), вестибулярного, проприоцептивного, кожно-механического анализаторов и механорецепторов интероцептивного анализатора (механические раздражители). Указанное нарушение функциональной системности анализаторов он наблюдал у летчиков при полетах в сложных метеорологических условиях, когда механорецепторы, реагируя на изменения самолета в полете, формировали ложные ощущения положения в пространстве, не согласующиеся с показаниями пилотажных приборов. В таких случаях у испытуемых отмечалось нарушение пространственной ориентации, возникали иллюзорные ощущения и наступало состояние укачивания [5]. В.И. Копаневым совместно с К.Л. Хиловым при изучении физиологических реакций человека в условиях сниженной невесомости при пикировании самолета или невесомости было доказано, что на снижение статокINETической устойчивости космонавтов существенное влияние оказывает ослабление тормозной деятельности рецепторов отолитовой части вестибулярного аппарата и приводящей к усилению чувствительности рецепторов полукружных каналов. В результате этого наступает заметное снижение статокINETической устойчивости.

Им впервые в нашей стране были разработаны и внедрены в практику авиационной и космической медицины методы оценки уровня статокINETической устойчивости и способы ее повышения. Ему принадлежит приоритет при описании скрытых форм укачивания как у летчиков, так и у космонавтов. Проблемой статокINETической устойчивости В.И. Копанев занимался со своими учениками И.А. Колосовым, Н.А. Лопухиным, И.К. Тарасовым, Н.Л. Боруновым, А.А. Пруским, Л.Г. Буйновым и другими.

На протяжении всей научно-педагогической деятельности по указанной тематике им в 1961 г. защищена

кандидатская диссертация на тему «Функциональное состояние зрительного анализатора при укачивании», а в 1970 г. докторская диссертация на тему «Проблема статокINETической устойчивости человека в авиационной и космической медицине».

Вторым научным направлением исследований В.И. Копанева является изучение физиологических механизмов адаптации организма космонавтов к условиям невесомости. В наземных модельных экспериментах и в условиях кратковременной невесомости, воспроизводимой на самолетах при полетах по параболической кривой Кеплера, а также в орбитальных космических полетах он совместно со своими учениками глубоко и всесторонне изучил особенности протекания физиологических реакций человека в условиях невесомости и вскрыл основные физиологические механизмы ее неблагоприятного влияния. Им впервые была высказана мысль о непосредственном и опосредованном влиянии невесомости на организм космонавтов [6]. Под непосредственным влиянием невесомости он усматривал реакции на исчезновение массы тела, тканей и органов, а также отсутствие деформации и механического напряжения структур организма, что приводило к изменению и ослаблению афферентной сигнализации в центральную нервную систему (ЦНС) с рецепторов чувствительных к механическим воздействиям. Под опосредованным неблагоприятным влиянием невесомости он понимал весь комплекс физиологических реакций, которые возникали в результате изменения функционального состояния ЦНС и содружественной работы анализаторов под влиянием необычной афферентации с механорецепторов. По его мнению, основными причинами неблагоприятного воздействия невесомости являются:

- изменение афферентации поступающей в ЦНС от механорецепторов;
- снижение до нуля гидростатического давления крови и других жидких сред организма;
- отсутствие весовой нагрузки на костно-мышечную систему.

В.И. Копаневым доказано, что длительное пребывание человека в необычных условиях невесомости сопровождается включением всех механизмов как срочной, так и долговременной адаптации, а сам процесс адаптации происходит фазно.

В первой фазе адаптации отмечается включение срочной адаптации, которая проявляется в перестройке существующих и начале формирования новых функциональных систем, в стимуляции нервно-рефлекторных и гуморальных реакций, регулирующих водно-солевой и гемодинамический гомеостаз в соответствии с конкретными условиями среды этот период, занимает 1–1,5 недели с начала воздействия невесомости.

Вторая фаза характеризуется формированием разветвленного структурного следа в функциональных системах, которые подвергаются увеличенной функциональной нагрузке. В этой фазе происходит перестройка

функций организма и приспособление их к новым условиям (это основная фаза адаптации, наступающая в среднем через 6–7 недель действия невесомости).

В третьей фазе адаптации происходит формирование новой функциональной системности анализаторов и завершение основных адаптивных реакций (наступает после 6–8 недель пребывания в невесомости).

Четвертая фаза адаптации характеризуется стабильным уровнем функционирования основных физиологических систем организма.

После космических полетов в период реадaptации В.И. Копаневым выявлены те же 4 фазы адаптации, что и при адаптации к невесомости. При этом им установлено, что чем активнее космонавты применяли в полете профилактические мероприятия (работа на велоэргометре, бегущей дорожке, выполнение упражнений с вакуумной емкостью, прием водно-солевой добавки и витаминов), тем легче у них протекал процесс повторной адаптации организма к земной гравитации.

Особое место в научной деятельности В.И. Копанева и его учеников в период с 1973 по 1991 г. занимают исследования психофизиологических особенностей труда летчиков и космонавтов. При этом основные усилия были направлены на разработку методик оценки функционального состояния и уровня профессиональной работоспособности летчиков дальней и вертолетной авиации, летчиков-инструкторов авиационных училищ и летного состава палубного базирования, а также на обоснование перспективных средств и методов восстановления их функционального состояния и работоспособности.

Под руководством Василия Ильича определено функциональное состояние и уровень профессиональной работоспособности летчиков при разгерметизации кабины самолета в стратосферных полетах, разработаны конкретные мероприятия по психофизиологической подготовке летного состава к действиям в условиях разгерметизации кабины самолета на высотах более 12 000 м (М.Д. Драгуза, С.И. Лустин). При изучении профессиональной деятельности космонавтов разработаны средства и методы повышения их статокINETической устойчивости как в период подготовки к полету, так и в процессе его выполнения (И.А. Колосов, И.К. Тарасов, Н.Л. Борунов). Разработаны принципы оптимизации профессиональной деятельности космонавтов при несении вахтенных дежурств (А.М. Войтенко, В.Н. Ишутин). Предложены оптимальные фармакологические средства коррекции функционального состояния и профессиональной работоспособности космонавтов после аварийного приземления в крайних климато-географических зонах (А.А. Боченков, И.А. Колосов, В.А. Третьяков, Е.Б. Шустов). Научно обоснованы квалификационные требования, предъявляемые врачу-космонавту, выполняющему длительные космические полеты в составе экипажа, разработана программа его теоретической и клинической подготовки (совместно с А.А. Боченковым).

Последнее научное направление исследований В.И. Копанева относится к решению одной из актуальных проблем

геомагнитной биологии — влиянию гипогеомагнитного поля на биологические объекты. Указанная проблема возникла в связи с длительным пребыванием человека в условиях космических полетов и реальной возможностью полетов человека к Луне и другим планетам Солнечной системы. Уникальность данного исследования состоит в том, что обобщающих работ по указанной проблеме в доступной литературе встретить не удастся. В.И. Копанев со своим учеником А.В. Шакула на большом экспериментальном материале установили, что гипогеомагнитные поля в организме млекопитающих изменяют глиальные элементы и уровень миелинизации нервного волокна, что приводит к снижению скорости проведения нервного импульса по нему [7].

Всего В.И. Копанев подготовил 26 дипломированных ученых, в числе которых 24 кандидата и 2 доктора медицинских наук. Последним адъюнктом генерал-майора медицинской службы профессора В.И. Копанева был один из авторов этой статьи А.А. Благинин. Он защитил кандидатскую диссертацию в 1991 г. на тему «Психофизиологические

и психологические особенности летчиков вертолетов с пограничными функциональными состояниями».

Умер Василий Ильич в 1992 г. Похоронен на Волковском кладбище Санкт-Петербурга.

Краткое рассмотрение основных направлений, выдвинутых и разработанных В.И. Копаневым со своими учениками, свидетельствует о том, что во всех своих научных изысканиях он прежде всего развивал теорию изучаемого вопроса, а на ее основе обосновывал конкретные практические мероприятия как непосредственно в исследуемых, так и в смежных областях физиологии и медицины. В.И. Копанев автор (соавтор) 250 научных работ, в том числе учебника по авиационной медицине и трех монографий.

Своей плодотворной научно-исследовательской и педагогической работой В.И. Копанев совместно с учениками внес существенный вклад в развитие отечественной авиационной и космической медицины и в частности в формирование российской системы медицинского обеспечения космических полетов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комедантов Г.Л., Копанев В.И. Укачивание как проблема космической медицины // Медико-биологические исследования в невесомости. Москва, 1968. С. 331–338.
2. Копанев В.И., Юганов Е.М. Некоторые результаты медико-биологических исследований, выполненных по программе «Джемени» и «Апполон»: Изменение работоспособности космонавтов // Известия АН СССР. Серия Биология. 1974. № 4. С. 5–20.
3. Копанев В.И. Проблема статокINETической устойчивости человека в авиационной и космической медицине // Известия АН СССР. Серия Биология. 1974. № 4. С. 476–498.

REFERENCES

1. Komendantov GL, Kopanov VI. Ukachivanie kak problema kosmicheskoi meditsiny. *Mediko-biologicheskie issledovaniya v nevesomosti*. Moscow, 1968. P. 331–338. (In Russ.).
2. Kopanov VI, Yuganov EM. Nekotorye rezultaty mediko-biologicheskikh issledovaniy, vypolnennykh po programme «Dzhe-meni» i «Appolon»: Izmenenie rabotosposobnosti kosmonavtov. *Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Biological Series*. 1974;(4):5–20. (In Russ.).
3. Kopanov VI. Problema statokineticheskoi ustoichivosti cheloveka v aviatsionnoi i kosmicheskoi meditsine. *Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Biological Series*. 1974;(4):476–498. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Александрович Благинин**, доктор медицинских наук, доктор психологических наук, профессор; e-mail: andreyblagin60@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3820-5752; Scopus: 6507088650; eLibrary SPIN: 2747-0146

Виктор Николаевич Шабалин, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: Shabalin.vik@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9226-3013; eLibrary SPIN: 8172-2001

4. Копанев В.И. Скрытая форма укачивания // Военно-медицинский журнал. 1970. № 10. С. 62–64.
5. Копанев В.И. Что дал эксперимент? // Авиация и космонавтика. 1977. № 3. С. 12–13.
6. Касьян И.И., Копанев В.И., Яздовский В.И. Невесомость. Космическая биология и медицина / под ред. В.И. Яздовского Москва: Наука, 1966. С. 158–198.
7. Копанев В.И. Влияние гипогеомагнитного поля на биологические объекты. Ленинград: Наука, 1985. 72 с.
8. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / под ред. А.Б. Белевитина. Санкт-Петербург: ВМА, 2008. 551 с.

4. Kopanov VI. Skrytaya forma ukachivaniya. *Military Medical Journal*. 1970;(10):62–64. (In Russ.).
5. Kopanov VI. Chto dal ehksperiment? *Aviatsiya i kosmonavtika*. 1977;(3):12–13. (In Russ.).
6. Kas'yan II, Kopanov VI, Yazdovskii VI. Nevesomost. In: Yazdovskii VI, editor. *Kosmicheskaya biologiya i meditsina*. Moscow: Nauka, 1966. P. 158–198. (In Russ.).
7. Kopanov VI. Vliyanie gipogeomagnitnogo polya na biologicheskie ob'ekty. Leningrad: Nauka, 1985. 72 p. (In Russ.).
8. Belevitin AB, editor. *Professora Voenno-meditsinskoi (Mediko-khirurgicheskoi) akademii*. Saint Petersburg: VMA, 2008. 551 p. (In Russ.).

AUTHORS INFO

***Andrey A. Blagin**, doctor of medical sciences, doctor of psychological sciences, professor; e-mail: andreyblagin60@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3820-5752; Scopus: 6507088650; eLibrary SPIN: 2747-0146

Viktor N. Shabalin, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: Shabalin.vik@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9226-3013; eLibrary SPIN: 8172-2001

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author